

CURSO DE DIAGNÓSTICO, MANEJO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS



**SSA-ES
Tripanosomiasis Update**

ESCENARIOS DE BAJA ENDEMIAS CHAGASICA

Dr. Daniel Bulla Fernández.

Clínica Médica "3". Facultad de Medicina. Montevideo-Uruguay

dbulla@movinet.com.uy. Domicilio: Patria 757 apto 202. Tel: 712-6846

CP: 11300

Las características más relevantes que definen un área de baja endemia son las siguientes:

- 1) **Baja prevalencia de la infección tripanosómica humana.** Condiciones eco epidemiológicas o de control, han detenido o minimizado la transmisión activa de *T. cruzi* por un lapso determinado de tiempo lo que expresa una frecuencia relativa acumulada baja de infectados en la población general.
- 2) **Transmisión vectorial de *T. cruzi* mínima o interrumpida.** Condiciones eco epidemiológicas o de control, han minimizado la presencia domiciliar de los insectos vectores hasta disminuir la transmisión activa de *T. cruzi* al hombre.
- 3) **Ausencia de casos agudos de enfermedad de Chagas** .La evidencia de casos agudos de enfermedad de Chagas denotan una transmisión activa de *T. cruzi*, en un escenario de baja endemia, su ausencia es consecuente con la baja presencia de los insectos vectores.
- 4) **En cuadros clínicos compatibles con la etiología chagásica, su frecuencia real es baja.** Consecuentemente a las condiciones de baja prevalencia los cuadros clínicos de etiología chagásica (mío cardiopatía dilatada, bloqueos de rama, mega esófago, megacolon, etc.) son de baja frecuencia.
- 5) **Mayor frecuencia de pacientes en fase crónica de Chagas en la consulta médica.** A los servicios de atención médica concurren mayoritariamente pacientes con formas crónicas inaparentes sintomáticos (donantes de sangre seropositivos, hallazgos ocasionales por otras consultas, tamizajes laborales, etc.).
- 6) **Toman importancia en frecuencia de consulta los pacientes infectados por transmisión transfusional o congénita.** Se acepta que en un área endémica sin actividades de control el 80% de la transmisión es por vía vectorial, el 17% transfusional y 3% congénita. En ausencia o minimización de la transmisión vectorial la vías transfusional y congénita adquieren un valor preponderante.
- 7) **Mortalidad baja y o desconocida por enfermedad de Chagas.** La baja prevalencia naturalmente determina una menor frecuencia de la etiología chagásica como causa de mortalidad, pero además existe un sub-registro de esta etiología en cuadros clínicos compatibles.
- 8) **Baja disponibilidad de información sobre el tema en el personal de salud.** La ausencia de casos clínicos evidentes de enfermedad de Chagas produce un sesgo negativo en la prioridad del tema en la formación del personal de salud, lo que constituye una de las razones para que Chagas sea una enfermedad olvidada.

9) **Baja disponibilidad de información sobre el tema en la población general.**

Las comunidades expuestas se integran con segmentos poblacionales de baja representatividad en las áreas de decisión, lo que asociado a lo expuesto en el numeral anterior y consecuentemente una baja presencia del tema en los medios de comunicación social hace permanecer esta parasitosis como una enfermedad olvidada.

10) **Capacidad diagnóstica para la enfermedad de Chagas, limitada.** Lo anteriormente descrito condiciona la carencia de formación del personal, la inexistencia de equipamiento necesario y las limitaciones de material de diagnóstico para esta etiología.

11) **Los escenarios de baja endemia se corresponden generalmente con ámbitos urbanos no endémicos o bajo exitosas condiciones de control.** La entidad de la transmisión y la cuantía de la prevalencia, asociadas a las variadas presentaciones evolutivas regionales de la enfermedad de Chagas, motivan una frecuencia particular del tipo de pacientes infectados que consultan o son detectados por el sistema de atención médica.

Las diferentes presentaciones evolutivas pueden ser:

- pacientes portadores de una etapa aguda (adquirido vectorial, adquirido transfusional, congénito, inoculación accidental, otras vías)
- pacientes crónicos inaparentes asintomáticos (infectados)
- j- pacientes crónicos sintomáticos (cardiopatías, megaformaciones viscerales)
- pacientes crónicos en reactivación de su infección (HIV-SIDA, transplantados, etc.)

En un **centro de atención médica, en área de baja prevalencia**, la frecuencia de presentación de estas formas evolutivas generalmente se ordenaría como:

1. pacientes crónicos asintomáticos inaparentes (infectados)
2. pacientes crónicos sintomáticos (cardiopatías, megaformaciones digestivas, etc.)
3. pacientes agudos congénitos
4. pacientes crónicos en reactivación de su infección
5. pacientes agudos adquiridos

Esta distribución y frecuencia genera:

- * Un desconocimiento por parte del personal de salud acerca de esta patología y etiología.
- * Una falta de planificación de la capacidad diagnóstica de los laboratorios en el tema.
- * Carencia de reconocimiento de la enfermedad en los diagnósticos probables y como problema de salud pública del área
- * Un desconocimiento comunitario originado en su naturaleza clínico evolutiva (infección crónica) y en las carencias de extensión del conocimiento de los técnicos hacia la población.

Conceptualmente, se debe ubicar de forma lógica y probabilística, en los planteos clínicos de etiología, en cuadros compatibles con enfermedad de Chagas, para aquellas áreas endémicas que son de baja prevalencia, que fueron endémicas o que reciben migrantes de área endémica.

El mismo tipo de jerarquización conceptual debe llevar a valorar la indicación de tamizajes serológicos en banco de sangre y control total de embarazadas. Similar actitud de planteo clínico y confirmación diagnóstica debe alcanzar al manejo de cuadros compatibles en un huésped inmunodeprimido y en pacientes sujetos a recibir transplante de órganos.

Las características particulares de las zonas de baja endemia como ya fue explicado, hacen que los casos agudos sean muy poco frecuentes como forma de presentación, asimismo hay una disminución de la transmisión por vía transfusional, lo que también disminuye los casos de la forma crónica indeterminada y por lo tanto también de la forma sintomática. De cualquier forma, aún en esta situación, son numerosos los pacientes que están infectados, y en una enfermedad que puede demorar hasta 20 o más años en hacerse sintomática, es dable esperar que estemos lejos aún de no asistir pacientes con esta enfermedad.

Por ello es que nos vamos a referir fundamentalmente a esta etapa en esta presentación.

Luego de la etapa aguda sobreviene un largo período, habitualmente entre 10 y 30 años, en el cual se encuentran la mayor parte de los pacientes infectados (aproximadamente el 70 %), es la denominada **Etapa Crónica Indeterminada (otras denominaciones: asintomática, preclínica, subclínica)**, y que está definida por:

- Reacciones serológicas positivas para la enfermedad
- Xenodiagnóstico positivo, aproximadamente un tercio de los pacientes
- Están asintomáticos
- Examen clínico normal
- Electrocardiograma normal
- Radiografía de tórax normal
- Estudios digestivos de esófago-gastro-duodeno y colon por enema normales.

En las últimas décadas esta etapa ha centrado el interés de los investigadores, puesto que la aparición de metodología diagnóstica más precisa ha puesto de manifiesto que estos pacientes tienen alteraciones funcionales y anatómicas ya en esta etapa.

A nivel cardíaco:

- Estudio de Holter.
- Ecocardiografía.
- Prueba ergométrica graduada.
- Promediación de señales.
- Estudio del sistema nervioso autónomo.
- Ecodoppler arterial para detectar disfunción endotelial
- Estudios de medicina nuclear (pool cardiovascular, perfusión miocárdica).
- Estudio electrofisiológico.
- Cateterismo cardíaco.
- Biopsia endomiocárdica.

A nivel digestivo:

- Los estudios de manometría esofágica y rectal,
- Estudios contrastados baritados y con radiocoloides.
- Endoscopias.

Su diagnóstico podría llevar a realizar un tratamiento fisiopatológico más precoz a fin de evitar o retardar la progresión de las lesiones.

Forma de estudio de estos pacientes

Etapa crónica indeterminada: por definición los pacientes asintomáticos, con serología y/o xenodiagnóstico positivos deben tener un electrocardiograma y una radiografía de tórax normales y estudios digestivos baritados normales para encontrarse en esta etapa. De ser así no estaría justificada la realización de otros estudios.

Actualmente han sido propuesto una serie de estudios a aquellos pacientes que están en esta etapa, como ser Holter, ergometría y ecocardiografía. Incluso se incluyen los mismos en la definición de etapa indeterminada. Si tenemos en cuenta que la gran mayoría de los pacientes chagásicos se encuentran en esta etapa, la realización de todos estos exámenes se tornarían prácticamente insolventables desde el punto económico por ningún sistema de salud latinoamericano, además de no contar con dicha tecnología en las zonas rurales, donde predomina la enfermedad. Esto se agrava aún más si tenemos en cuenta que se sugiere además su realización en forma anual como seguimiento de los pacientes.

El electrocardiograma debe ser realizado anualmente, dado que se ha constatado que los mismos agregan hasta en un 6-7 % en estudios de seguimiento electrocardiográfico a 10 años. Aun así en dichos estudios la aparición de estos trastornos no se acompañó de un pronóstico desfavorable, por la ausencia de compromiso de la función sistólica cardiaca. Por ello el electrocardiograma debe ser la herramienta de ayuda al médico clínico de asistencia de primer nivel que habitualmente es el que debe resolver y tratar a estos pacientes, y de su perspicacia y sagacidad dependerá la derivación hacia otros centros de mayor complejidad, para su correcto tratamiento (estudios de mayor complejidad, colocación de marcapasos, etc.).

Si el paciente con serología positiva presenta alteraciones en el electrocardiograma (son altamente sugestivos la existencia de bloqueo de rama derecha, en mas del 50 % asociado o no a hemibloqueo anterior izquierdo (Fig. 1), bloqueos de la conducción aurículo-ventricular, bradicardia sinusal y extrasistolía ventricular compleja) y/o cardiomegalía en la radiografía de tórax, son evidencia del compromiso cardiaco y por lo tanto pasan a estar en la **fase crónica** de la enfermedad, pudiendo ser o no sintomáticos.

En estos casos se justifica la realización de metodología más exhaustiva, como ser:

- **Ecocardiograma bidimensional** para valorar la fracción de eyección ventricular del ventrículo izquierdo, cambios morfológicos y remodelación de cavidades, y

trastornos de la motilidad sectorial parietal, que la pueden hacer similar a la cardiopatía isquémica, aneurisma de punta y masas intracavitarias.

- **Estudio de Holter:** para poner de manifiesto la aparición de arritmias ventriculares (extrasistolia ventricular compleja y corridas de taquicardia ventricular, tan características de esta miocardiopatía) y que a diferencia de las observadas en la cardiopatía isquémica son más estables y mantenidas (47).

También alteraciones como ser la pérdida de la variabilidad RR de la frecuencia cardiaca que son sugestivas del compromiso autonómico parasimpático que es la afectación autonómica más relevante, y que es comprobable también por alteraciones en las respuestas a la respiración profunda y al ortostatismo.

- **Prueba ergométrica graduada,** para detectar capacidad funcional, aparición de extrasistolia durante el esfuerzo.

- **Otros estudios** podrán realizarse de acuerdo al paciente en particular, como en cualquier otra cardiopatía.

La aparición de sintomatología digestiva (disfagia, constipación) en un paciente chagásico debe llevar a la realización de estudios radiológicos contrastados. Los estudios funcionales, manometría esofágica, tránsito esofágico con radiocoloides, vaciamiento gástrico, para la puesta en evidencia del compromiso visceral digestivo se reservan para los estudios de investigación y en algunos pacientes seleccionados, no debiendo ser realizados en forma sistemática.

Rápida negativización serológica después del tratamiento etiológico para enfermedad de Chagas en un grupo de escolares colombianos.

Felipe Guhl¹, Rubén Santiago Nicholls², Roberto Montoya¹, Fernando Rosas³, Victor Manuel Velasco³, Elizabeth Mora³, Claudia Herrera¹, María Mercedes Santacruz², Néstor Pinto¹, Germán Aguilera¹, Patricia Salcedo¹, Nora Yaneth Zipa⁴, John Florez⁵, Andrea Olarte⁶, Gelson Castillo⁷

¹Centro de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Tropical (CIMPAT), Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

²Grupo de Parasitología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia. ³Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia.

⁴Instituto Departamental de Salud de Boyacá, Tunja, Colombia;

⁵Hospital Regional de Moniquirá, Boyacá, Colombia;

⁶Puesto de Salud de San José de Pare, Boyacá, Colombia;

⁷Centro de Salud Chitaraque, Boyacá, Colombia.

Correspondencia:

Felipe Guhl

Director, Centro de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Tropical (CIMPAT). Universidad de los Andes

Carrera 1 No. 18 A-10, Apartado Aéreo 4976

Bogotá, D.C. - Colombia

Correo-e: fguhl@uniandes.edu.co

Nota: Una versión en inglés de este artículo, en buena parte idéntica a la que aquí se presenta en español, fue enviada para publicación en Medimonde en octubre de 2004 y ya fue aceptada. A la fecha (abril de 2005) se encuentra en proceso de edición.

Resumen

El propósito de este trabajo fue evaluar la eficacia y seguridad del benzonidazol para el tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas en un grupo de escolares colombianos infectados pero asintomáticos. Se realizó tamizaje serológico para anticuerpos IgG contra *Trypanosoma cruzi* a 1.643 escolares mediante una prueba de Elisa. Se tomaron muestras de sangre de los niños seropositivos para confirmar la seropositividad mediante Elisa e IFI en forma ciega. Solamente se consideraron como infectados los niños con positividad en ambas pruebas serológicas. Un grupo de niños seronegativos procedentes de la misma región, pareados por edad y sexo con los seropositivos, se estableció como grupo control. Los niños en ambos grupos fueron sometidos a un examen clínico exhaustivo y a un ECG estándar. Se realizó tratamiento con benzonidazol a una dosis diaria de 5 mg/kg de peso durante 60 días. Durante el tratamiento se realizaron controles clínicos cada 2 semanas. Cinco semanas después de completar el tratamiento se tomaron muestras de suero con el fin de comparar los valores pre- con los post-tratamiento. La prevalencia de infección fue de 92/1.643 (5,6%). 51 niños infectados fueron seleccionados para el estudio de tratamiento y 48 de ellos lo completaron. Se presentó cefalea leve en 7 casos (14,6%), erupción cutánea en 3 (6,25%), leucopenia relativa en 2 (4,2%) y anemia en 1 (2,1%). Se observó una seroconversión negativa en 34 de 36 niños a

quines se hizo seguimiento serológico 5 meses después de finalizado el tratamiento. Se destacan el alto porcentaje de seroconversión negativa logrado menos de 6 meses después de finalizado el tratamiento, muy superior a lo informado en estudios similares realizados en el Cono Sur en la década de 1990.

Abstract

The purpose of this study was to assess the efficacy and safety of benznidazole for the treatment of Chagas disease in a group of infected but asymptomatic Colombian schoolchildren. A total of 1,643 schoolchildren were screened for IgG antibodies against *Trypanosoma cruzi* using an Elisa test. Serum samples were taken from positive children to confirm seropositivity by IFAT and Elisa in a double blind screening. Only children with positive results in both laboratories were considered as infected. A number of seronegative children from the same region, whose age and sex distribution matched that of the infected children, was established as a control group. Children in both groups were submitted to a thorough physical examination and a standard EKG. Treatment was carried out with benznidazole at a daily dose of 5 mg/kg weight during 60 days. Clinical follow-up visits were done every 2 weeks during treatment. Five months after completing treatment serum samples were taken to compare the pre-treatment with the post-treatment titers. The prevalence of infection was 92/1,643 (5.6%). 51 children were selected for the treatment study and 48 of the completed the treatment as prescribed. Mild headache was present in 7 patients (14.6%), skin rash in 3 (6.25%), relative leukopenia in 2 (4.2%) and anemia in 1 (2.1%). A negative seroconversion was observed in 34/36 (94.4%) children 5 months after finishing treatment. We highlight the high percentage of negative seroconversion reached less than 6 months post-treatment, which contrasts sharply with results of similar studies performed in the Southern Cone during the 1990's.

Introducción

El tratamiento tripanosomicida ó tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas tiene como objetivo curar la infección y disminuir la probabilidad de desarrollar la fase crónica de la enfermedad (1). En la búsqueda de drogas para la infección por *T. cruzi* desde 1930 se probaron experimentalmente más de cien compuestos, de los cuales solo el nifurtimox (5 nitrofurano) y el benzonidazol (2-nitroimidazol) completaron la investigación clínica en 1972 y 1974 respectivamente (1).

En la década de 1990 se desarrollaron estudios controlados con placebo en Argentina, Brasil y Chile (2-5) cuyos resultados concluyeron que el tratamiento de niños y adultos jóvenes, hasta los 20 años de edad, logra hasta en un 60% de los casos la curación de la infección demostrable mediante negativización serológica, previniendo así el desarrollo de la cardiopatía chagásica crónica (2-5). La OPS/OMS, con base en estos resultados, formuló la recomendación oficial vigente sobre tratamiento etiológico a niños y adultos jóvenes en fase latente o crónica incipiente de la enfermedad (6).

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se han reportado con una frecuencia entre 4 y 30 % en estudios previos (6). Pueden ser: dérmicas (exantema morbiliforme), gastrointestinales (epigastralgia, cólicos, náuseas), neurológicas (cefalea, irritabilidad, insomnio, parestesias) y osteomusculares (mioartralgias). Las

alteraciones de laboratorio incluyen elevación transitoria de las transaminasas séricas y excepcionalmente alteraciones hematológicas como leucopenia o plaquetopenia (6). Las RAM están directamente relacionadas con la dosis y la edad, observándose una mejor tolerancia al fármaco en los niños (6).

Para realizar el tratamiento etiológico es indispensable asegurar que previamente se ha interrumpido la transmisión vectorial, con el fin de evitar la reinfección (6). El medicamento debe administrarse con seguimiento clínico y de laboratorio. Para la evaluación de la respuesta al tratamiento (indicador de curación parasitológica) se recomiendan las pruebas serológicas para documentar una tendencia hacia la disminución de los títulos de anticuerpos anti-*T. cruzi* (6) hasta su negativización.

Durante el año 2001 el Ministerio de Salud (hoy Ministerio de la Protección Social) adelantó las gestiones requeridas para obtener el registro del medicamento benzonidazol (Rochagán®) por parte del laboratorio farmacéutico que lo produce. Desde el año 2002 el laboratorio de parasitología del INS tiene una cantidad limitada del medicamento, disponible gratuitamente para los servicios de salud que lo requieran.

Puesto que no había experiencia previa en Colombia, el presente estudio tuvo como propósito evaluar la eficacia y seguridad del medicamento en un grupo de escolares colombianos con infección por *T. cruzi* en fase latente.

Materiales y Métodos

Durante los años 2002 y 2003 se realizó un “Proyecto piloto sobre caracterización clínica y tratamiento etiológico de niños con enfermedad de Chagas en fase latente en tres municipios de departamento de Boyacá.” Este proyecto multidisciplinario y colaborativo se realizó entre el CIMPAT de la Universidad de los Andes, la Fundación Clínica Shaio, el Instituto Departamental de salud de Boyacá y las secretarías municipales y hospitales de los municipios de Moniquirá, Chitaraque y San José de Pare, Boyacá, el Ministerio de Salud y el Instituto Nacional de Salud.

El estudio incluyó un tamizaje serológico mediante Elisa para anticuerpos IgG mediante Elisa en muestras recolectadas sobre papel de filtro mediante punción digital con lanceta (7). A los niños positivos en el tamizaje se les realizó confirmación serológica mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) y Elisa (7) en 2 laboratorios de referencia (CIMPAT e INS) de manera independiente y ciega. Solamente se consideraron como infectados los niños en quienes se encontró positividad en ambas pruebas serológicas realizadas en los 2 laboratorios. A los niños infectados se les realizó valoración clínica completa, con electrocardiograma (ECG), y a un grupo de niños seronegativos, pareados por edad y sexo, se les realizó un estudio clínico y electrocardiográfico. A un grupo de niños infectados se les administró benznidazol (Rochagán®) a una dosis diaria de 5 mg/kg, siguiendo las normas sobre tratamiento y seguimiento acordadas en el Taller sobre tratamiento etiológico de enfermedad de Chagas realizado en Bogotá en 1999.

Con el fin de evaluar las posibles reacciones adversas la medicamento, se practicaron exámenes de laboratorio (Cuadro hemático con recuento de plaquetas, transaminasas (SGOT, SGPT), nitrógeno uréico (BUN), creatinina y parcial de orina), antes de iniciar el tratamiento, a los 20 y 40 días y después de finalizado, y se

hicieron controles clínicos una semana después de iniciado el tratamiento y 2-3 días después de cada uno de los controles de laboratorio. Se tomó una nueva muestra de suero con el fin de evaluar el comportamiento de los anticuerpos en respuesta al tratamiento, 5 meses después de finalizado. La información de las historias clínicas se tabuló en el programa Epi-Info 2002®.

Antes de iniciar el tratamiento se realizaron por parte de la Secretaría departamental de Boyacá y las Secretarías municipales acciones de control de la transmisión vectorial domiciliaria con insecticidas en las veredas de las cuales procedían los niños positivos, para eliminar el riesgo de reinfección. Con el fin de fortalecer la capacidad del nivel local para la atención de los pacientes, se realizó también una capacitación a los profesionales de la salud (médicos, enfermeros, bacteriólogos, etc...) sobre aspectos clínicos, diagnóstico y tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Además, el tratamiento y el seguimiento estuvieron bajo la responsabilidad directa de uno de los médicos en cada uno de los municipios, con acompañamiento del grupo investigador.

-Aspectos éticos: El estudio cumplió con lo estipulado en la resolución No. 008430 del Ministerio de salud, por la cual se reglamentaron los aspectos éticos de la investigación médica en humanos en Colombia. De acuerdo con esta resolución, el estudio fue considerado como de riesgo mínimo. A los padres ó adultos responsables de los niños que fueron incluidos en el estudio en sus diferentes fases se les explicaron todos los procedimientos necesarios y los riesgos de los mismos, y a los padres ó adultos responsables de los niños incluidos en el estudio de eficacia y seguridad del benzonidazol se les explicaron los potenciales beneficios del medicamento, y sus eventuales riesgos, incluyendo las posibles reacciones adversas al mismo y cómo proceder en caso de presentarse. Una vez informados se solicitó el correspondiente consentimiento para lo cual se dejó constancia firmada en el formato diseñado para este fin.

Resultados

Se estudiaron 1,643 niños cuya edad osciló entre 4 y 15 años residentes en 27 veredas con índices de infestación entre 24 y 38% pertenecientes a los municipios de Moniquirá, Chitaraque y San José de Pare, departamento de Boyacá. La prevalencia de infección confirmada por positividad en las pruebas serológicas para IgG (IFI y ELISA) fue de 92/1,643 (5,6%). A pesar de algunos pocos hallazgos clínicos menores, no significativos ni atribuibles a infección por *T. cruzi*, en general los resultados del examen físico y del ECG fueron normales tanto en el grupo de niños infectados como en el grupo control, sin que existieran diferencias entre ellos.

Para el estudio sobre eficacia y tolerancia del benzonidazol se seleccionaron 48 niños cuyos padres aceptaron su participación en el estudio y manifestaron su voluntad de acudir a todos los controles clínicos y de laboratorio durante y después del tratamiento. Se pudo verificar que 45 niños terminaron el tratamiento según la prescripción médica y 3 (6,25%) no asistieron al último control programado.

La frecuencia de efectos adversos observados durante el tratamiento fue baja: cefalea leve en 7 casos (14,6%), erupción cutánea en 3 (6,25%), leucopenia relativa en 2 (4,2%) y anemia en 1 (2,1%). Los efectos fueron de intensidad leve y no constituyeron indicación para suspender el medicamento. En ningún caso se

informaron otros efectos adversos tales como artralgias, parestesias, alteraciones en el estado general, pérdida del apetito, insomnio, diarrea, prurito, dolor de garganta, náuseas, vómito, mialgias, irritabilidad, edemas, petequias ni adenopatías.

En cuanto a las alteraciones de laboratorio, en un caso (2,1%) se presentó anemia con Hb de 8 g/dL, la cual se trató con sulfato ferroso y disminución transitoria de la dosis diaria del medicamento; los valores de Hb se encontraron dentro de límites normales en un control practicado 15 días después. Se presentaron 2 casos de disminución del recuento de leucocitos por debajo de 5.000/ μ l; en estos casos se suspendió el tratamiento transitoriamente, durante 3 y 5 días, respectivamente, y se reinició una semana después, una vez verificada la normalización de los parámetros del cuadro hemático, con un aumento gradual de la dosis hasta llegar a la dosis indicada. En dos casos se presentó eosinofilia, entre 2 y 20%. No hubo alteraciones en el recuento de plaquetas.

El tratamiento finalizó en octubre de 2002. Cinco meses después, en marzo de 2003, se obtuvieron muestras de suero para seguimiento serológico por IFI de 36 de los 45 niños tratados. Se encontró negativización de los títulos en 34/36 niños (94,4%). Se espera poder tomar muestras a los que permanecen positivos en octubre de 2003, un año después de finalizado el tratamiento.

Discusión

La prevalencia de infección encontrada (5,6%) indica que existe transmisión active de *T. cruzi* en las áreas rurales de los 3 municipios estudiados.

Como se esperaba, dada la edad de los paciente tratados, ellos se encontraban en la fase latente de la enfermedad lo cual se constató por la ausencia de signos, síntomas y alteraciones electrocardiográficas compatibles con miocardiopatía chagásica crónica.

El tratamiento con benzonidazol fue en general bien tolerado y solamente unos pocos niños presentaron reacciones adversas ó alteraciones de laboratorio como consecuencia del tratamiento. La cefalea y la erupción cutánea pueden esperarse con el tratamiento con benzonidazol (1) pero su frecuencia fue menor que la informada en otros estudios (2,4).

La movilidad de la población dificultó el seguimiento post-tratamiento, a pesar de lo cual consideramos que el número de niños que se pudieron seguir saerológicamente 5 meses después de finalizado el tratamiento, 36/48 (75%), fue representativo del número de niños tratados.

El hallazgo más sorprendente de este estudio fue la rápida negativización de la serología IgG en más del 90% de los niños a quienes se les pudo hacer seguimiento 5 meses después de finalizado el tratamiento. Esto contrasta significativamente con los resultados de estudios similares realizados en el cono Sur en la década de 1990. De Andrade et al (2) observaron un 58% de seroconversión negativa en un grupo de niños brasileños de edad entre 7 y 12 años tratados con una dosis diaria de benzonidazol de 7,5 mg/kg de peso durante 60 días, mientras Sosa et al (4) observaron una seroconversión negativa, con serología convencional, de tan solo 11,3% al cabo de 48 meses de seguimiento en un grupo de niños argentinos tratados con benzonidazol a una dosis diaria de 5 mg/kg de peso durante 60 días.

Coura *et al.* (3) no obtuvieron ninguna saeroconversión negativa después de 12 meses de seguimiento en un grupo de 26 pacientes adultos con enfermedad de Chagas en fase crónica que fueron tratados con benzonidazol a una dosis de 5 mg/kg durante 30 días. Apt *et al.* (5) no obtuvieron ninguna seroconversión negativa después de 4 años de seguimiento en 2 grupos de pacientes tratados con itraconazole durante 120 días ó con allopurinol durante 60 días, a pesar de encontrar porcentajes de negativización del xenodiagnóstico de 88 y 62%, respectivamente, en comparación con un 25% de negativización en el grupo tratado con placebo.

Varias razones podrían explicar las diferencias encontradas. Se sabe con certeza que las cepas de *T. cruzi* causantes de infección humana son heterogéneas y que las cepas circulantes en el Cono Sur son diferentes de aquellas que prevalecen en la región andina y en Centro América. Hay una gran cantidad de evidencia que apoya esta afirmación, incluyendo hallazgos epidemiológicos, como la ausencia de megavisceras en las formas crónicas de a enfermedad en los países andinos y en Centro América en comparación con su relativamente alta frecuencia en los países del Cono Sur (8) y hallazgos experimentales de infección por diferentes cepas en modelos animales (9).

Estudios bioquímicos y genéticos han demostrado que *T. cruzi* puede clasificarse en dos grandes grupos, denominados *T. cruzi* I y *T. cruzi* II, y que *T. cruzi* II es el agente causal de la enfermedad de Chagas en los países del Cono Sur, mientras que *T. cruzi* I es endémico en el norte de Sur América y en Centro América, en donde la forma crónica de la enfermedad tiende a ser más benigna (10,11). Bien podría ocurrir que la susceptibilidad de estos dos grupos de *T. cruzi* a los medicamentos antiparasitarios sea también diferente, siendo el grupo I más susceptible al tratamiento con benzonidazol que el grupo II. Es necesario realizar estudios de sensibilidad *in vitro* para confirmar esta hipótesis.

Otra posible explicación es que las cepas colombianas de *T. cruzi* son más susceptibles al tratamiento con benzonidazol porque han sido menos expuestas al medicamento que las cepas del Cono Sur en donde los casos agudos de enfermedad de Chagas son más frecuentes que en los países andinos y en Centro América, además de que sólo recientemente, a partir de 2001, se tuvo disponibilidad de benzonidazol en Colombia.

En conclusión, los resultados demuestran que el benzonidazol, a una dosis diaria de 5 mg/kg durante 60 días para el tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas en fase latente en escolares colombianos es seguro y efectivo, obteniéndose un alto porcentaje de seroconversión negativa a corto plazo (6 meses después de finalizado el tratamiento) en las pruebas serológicas convencionales. El tratamiento debe por lo tanto ser suministrado a todos los niños infectados que viven en las áreas endémicas del país, una vez se haya interrumpido la transmisión vectorial domiciliaria a través de un programa activo de intervención y vigilancia en salud pública (12) previniendo así la progresión hacia la cardiopatía chagásica crónica en la edad adulta.

Se deben realizar estudios *in vitro* e *in vivo* (en modelos animales) de susceptibilidad de cepas de *T. cruzi* colombianas para demostrar la hipótesis de que las cepas circulantes en los países andinos tienen una mayor susceptibilidad al tratamiento con benzonidazol que las cepas de Argentina, Brasil, los otros países del Cono Sur y Bolivia.

Sería deseable realizar un seguimiento a largo plazo para verificar que los niños tratados que tuvieron seroconversión negativa no desarrollarán en el futuro ninguna forma clínica de cardiopatía chagásica.

A partir de la experiencia recogida durante la realización de este estudio fue posible establecer un modelo de atención integral para los niños infectados, con participación de la Secretaría departamental, de las alcaldías municipales, de los hospitales y centros de salud y de los profesionales de salud en cada uno de los municipios, modelo que podría ser aplicado en otras zonas endémicas de Colombia, y establecer criterios para la asignación de benznidazol a los departamentos y municipios con alto riesgo de transmisión, de acuerdo con los resultados de la fase exploratoria del PNPCECh.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración del Dr. Julio Cesar Padilla y del Dr. Ildelfonso Cepeda, funcionarios del Ministerio de Salud, de las autoridades departamentales de Boyacá, en particular del Instituto Departamental de Salud de Boyacá, y de las autoridades municipales de salud de los municipios de Moniquirá, Chitaraque y San José de Pare, en todos los aspectos logísticos necesarios con la realización de este estudio.

Declaración de conflictos de interés: Los autores manifiestan expresamente que la realización de este estudio no tuvo motivación alguna diferente al interés estrictamente académico.

Financiación: Este trabajo fue financiado conjuntamente por la Universidad de los Andes, el Ministerio de Salud, el Instituto Nacional de Salud, la Fundación Clínica Shaio, el Instituto Departamental de Salud de Boyacá y las alcaldías y secretarías municipales de salud de los municipios de Moniquirá, Chitaraque y San José de Pare.

Referencias

1. Coura JR, De Castro S.L. A Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy . Mem Inst Oswaldo Cruz 2002; 97: 3-24.
2. De Andrade ALS, Zicker F, De Oliveira RM, Almeida Y Silva S, Luquetti A, Travassos LR, et al. Randomised trial of efficacy of Benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. The Lancet 1996; 348:1407-13.
3. Coura JR, De Abreu LL, Willcox HPF, Petana W. Estudo comparativo controlado com emprego de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da Doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão interrompida. I. Avaliação preliminar. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 1997; 30:139-44.
4. Sosa S, Segura E, Ruiz A, Velásquez E, Porcel B, Yampotis C. Chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas disease. Am J Trop Med Hyg 1998; 59: 526-9.

5. Apt W, Aguilera X, Arribada A, Pérez C, Miranda C, Sánchez G, et al. Treatment of Chronic Chagas' Disease with itraconazole and allopurinol. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58: 133-8.
6. OPS/OMS. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Conclusiones de una consulta técnica. Rio de Janeiro, Brasil, Abril de 1998.
7. Guhl F, Nicholls S. Editores. Manual de procedimientos para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Quebecor Impresoras, Bogotá, D.C., Colombia, febrero de 2001.
8. Dias, JCP. Epidemiologia, p. 65-70. In: Brener Z, Andrade ZA, Barral-Neto M (eds), *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas, Second Edition, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000.
9. Andrade SG. Influence of *Trypanosoma cruzi* strain on the pathogenesis of chronic cardiomyopathy in mice. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1990; 85: 17-27.
10. Devera R, Fernandes O, Coura JR. Should *Trypanosoma cruzi* be called *T. cruzi* complex? A Review of the Parasite Diversity and the Potential of Selecting Population after *in vitro* Culturing and Mice Infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98: 1-12.
11. Miles MA, Feliciangeli DM, Rojas De Arias A. American trypanosomiasis (Chagas disease) and the role of molecular epidemiology in guiding control strategies. *BMJ* 2003; 326: 1444-8.
12. Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. The Impact of Chagas disease control in Latin America – A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97: 603-2.

Tratamiento Etiológico de la Infección Asintomática por *Trypanosoma cruzi* en población menor de 15 años. Experiencias en Honduras

Elisa Ponce

Laboratorio Central de Referencia para Enfermedad de Chagas y Leishmaniasis, Secretaría de Salud, Tegucigalpa, Honduras.

Introducción

El tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas con Benznidazol o Nifurtimox fue recomendado por largo tiempo para la forma aguda de la enfermedad, independientemente de la edad de la persona. Posteriormente se observó que el tratamiento con estos medicamentos particularmente con benznidazol fue efectivo en los niños infectados y en la fase indeterminada de la enfermedad, en base a la conversión de una serología convencional para detección de IgG anti *Trypanosoma cruzi* de positiva a negativa, un tiempo después de finalizado el tratamiento. Estas observaciones también fueron respaldadas por ensayos en animales de experimentación. En 1990 en Argentina y Brasil se iniciaron dos ensayos clínicos a doble ciego con benznidazol y placebo en escolares, siguiendo el mismo protocolo. El propósito de estos ensayos fue el de comprobar si el tratamiento etiológico administrado durante los primeros etapas de la fase indeterminada de la enfermedad ofrece una posibilidad de cura parasitológica. Los resultados obtenidos en ambos estudios mostraron que los niños tratados con benznidazol tuvieron una negativización de la serología o una significativa disminución de sus títulos de anticuerpos anti *T. cruzi*, lo que no sucedió con los niños que recibieron placebo. Las reacciones adversas observadas en los niños que recibieron benznidazol en ambos estudios fueron pocas y moderadas y fueron principalmente de tipo digestivo y dermatológico. Estos estudios han hecho posible el diseño de estrategias para la administración de tratamiento a la población infectada y diagnosticada por medio de pruebas serológicas, en áreas endémicas con transmisión vectorial interrumpida y bajo vigilancia entomológica, con el objetivo de reducir el desarrollo de manifestaciones de tipo crónico.

Experiencia en Honduras

La primer experiencia de tratamiento colectivo con vigilancia médica y participación comunitaria en niños seropositivos por *T. cruzi* en un área intervenida y bajo vigilancia en Honduras fue en 1992-1993, donde se trataron 45 niños de 6 meses a cinco años en el municipio de San Marcos de Colón, departamento de Choluteca, fronterizo con la República de Nicaragua. La experiencia tuvo en primer lugar un beneficio para los niños tratados, 41 de 45 tuvieron una serología negativa 2 años después de finalizado el tratamiento, 4 tuvieron un descenso en sus títulos de anticuerpos, considerando como criterio para evaluar eficacia la negativización de la serología o la disminución de los títulos de anticuerpos anti *T. cruzi* en relación al dato pre tratamiento. En segundo lugar la experiencia aportó conocimiento sobre la organización de un tratamiento colectivo administrado en áreas rurales, con seguimiento y supervisión médica.

En 1999 se inició un proyecto colaborativo entre la Secretaría de Salud y Médicos Sin Fronteras Sección de España para el control integral de la enfermedad de Chagas en cinco municipios del departamento de Yoro, en este proyecto se incluyó el componente de identificación de la infección considerada reciente, por medio de pruebas serológicas en la población menor de 14 años, para la administración de tratamiento etiológico. Un total de 24,771 menores de 14 años fueron examinados por medio de una prueba de ELISA IgG con antígenos nativos de *T. cruzi* en muestras de sangre tomadas en papel filtro, y realizada a nivel local, encontrando 256 reactivos, de los cuales 232 (90.6%) se confirmaron como seropositivos por una segunda ELISA IgG con antígenos recombinantes, en el Laboratorio de Referencia. De los 232 niños considerados infectados 198 (84.5%) provienen de localidades infestadas con *Rhodnius prolixus* y 36 (15.5%) de localidades infestadas con *Triatoma dimidiata*. Los 232 niños fueron tratados con benznidazol (Radanil, Roche) con 7.5 mg. por kilogramo de peso al día durante 60 días, bajo un protocolo de seguimiento, registro de reacciones adversas y evaluación clínica. La primera evaluación serológica para establecer la eficacia del tratamiento y por lo tanto considerarlo como criterio de cura, fue realizada a los 18 meses después de finalizado el tratamiento. Esta evaluación se realizó analizando simultáneamente la muestra de sangre en papel filtro post tratamiento con la muestra pre tratamiento preservada a -20° C utilizando una prueba de ELISA IgG con antígenos recombinantes. De los 232 niños tratados, 164 han sido evaluados serologicamente 18 meses post tratamiento. De estos 164 evaluados 148 (90.2%) fueron negativos y considerados curados, 14 (8.6%) mostraron una significativa reducción del título de anticuerpos anti *T. cruzi* pero con valores positivos, y requieren en 2005, una segunda evaluación a los 36 meses de finalizado el tratamiento. Dos niños tratados (1.2%) no mostraron ningún cambio en sus títulos de anticuerpos, por lo que fueron considerados como falla terapéutica y tratados de nuevo con nifurtimox (Lampit, Bayer) y están pendientes de evaluación. Las reacciones adversas observadas en los niños tratados con benznidazol fueron mas frecuentes en los mayores de 7 años y fueron de tipo digestivo y dermatológico, siendo las mas frecuentes: nauseas con dolor abdominal observado durante la primer semana de tratamiento y rash benigno durante la segunda y tercera semana de tratamiento.

En el año 2000 se inició otro proyecto de control integral de la enfermedad de Chagas incluyendo el tratamiento etiológico de la población menor de 15 años identificada como infectada mediante pruebas serológicas, siguiendo los mismos protocolos del proyecto MSF/España. Este proyecto fue realizado en cinco municipios del departamento de Francisco Morazán, por la Secretaría de Salud y Médicos Sin Fronteras Sección de Francia. El total de menores de 15 años que fueron examinados serologicamente fue de 19,504. En este diagnóstico primario con ELISA antígenos nativos, se encontraron 94 reactivos confirmándose con una segunda ELISA antígenos recombinantes 87 (92.5%). Los 87 menores de 15 años fueron tratados con benznidazol siguiendo el mismo esquema terapéutico descrito en el proyecto anterior.

La primera evaluación serológica 18 meses después de finalizado el tratamiento, se ha realizado en 84 menores de los cuales 70 (83.3%) fueron seronegativos por lo que se les consideró curados y 14 (16.7%) tuvieron una disminución de su título de anticuerpos, pero aún con valores positivos, por lo que requieren de una segunda evaluación a los 36 meses post tratamiento. Las reacciones adversas observadas,

fueron las mismas que se presentaron en la experiencia realizada en el departamento de Yoro con MSF/E, pero menos intensas y con menor frecuencia.

Los logros obtenidos con estas experiencias han sido en primer lugar, la validación de un protocolo de tratamiento colectivo a nivel local de la infección por *T. cruzi* considerada reciente, en niños de áreas endémicas con transmisión vectorial interrumpida y bajo vigilancia entomológica. En segundo lugar la valiosa experiencia adquirida por médicos, enfermeras, personal local de salud y personal voluntario en la organización colectiva para la administración de este tratamiento con adecuado seguimiento. En tercer lugar, la experiencia adquirida en el desarrollo de estrategias de diagnóstico serológico para identificar la infección. Esto ha permitido que el Programa Nacional de Enfermedad de Chagas con apoyo de la Agencia Japonesa de Cooperación Internacional JICA, la Agencia Canadiense de Desarrollo Internacional ACIDI y la ONG Visión Mundial, halla iniciado en 2004 otros proyectos de control integral de la enfermedad de Chagas en las áreas endémicas más importantes de Honduras que incluyen el componente de tratamiento etiológico de la población joven infectada en áreas con la transmisión vectorial interrumpida y bajo vigilancia, como un beneficio adicional a la población de las áreas endémicas. En éstos proyectos actualmente en curso, se han identificado cerca de 1600 niños y niñas menores de 15 años, seropositivos que iniciarán su tratamiento con benznidazol o nifurtimox en mayo de 2005. La administración será realizada por los servicios de salud a nivel local con apoyo de la comunidad a través de los padres, maestros, autoridades locales y será organizada por grupos dependiendo de su distribución geográfica.

Conclusión:

El tratamiento etiológico de la infección por *Trypanosoma cruzi* en población joven de áreas endémicas administrado en forma colectiva es factible de realizar, recomendándose cumplir con los requisitos de que solo debe hacerse en áreas con transmisión vectorial interrumpida y bajo vigilancia, con personal de salud local capacitado para la administración y seguimiento y amplia participación comunitaria. Esto es una actividad enmarcada en los objetivos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas de Honduras que contribuirá a reducir la carga de enfermedad en las próximas décadas y una contribución para alcanzar la meta de eliminación de la transmisión vectorial y transfusional en América para el año 2010.

Referencias

Andrade, A.L.S.S., Zicker, F., Oliveira, R.M., Silva, S.A., Luquetti, A.O., Travassos, L.R., Almeida, I.C. Andrade, S.S., Andrade, J.G., Martelli, C.M.T. 1996. Randomized trial of efficacy of benznidazol in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. Lancet 348: 1407 – 1413.

Sosa-Estani, S., Segura, E.L., Porcel, B.M., Ruiz, A.M., Velásquez, E., Yamptotis, C. 1998. Chemotherapy with benznidazol in children in undetermined phase of Chagas disease. Am. J. Trop. Med. Hyg. 59: 526 -529.

Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas: Conclusiones de una consulta técnica. Fundación Oswaldo Cruz, Brasil. OPS/HCP/HCT/140/99

Coura, J.R., Abreu, L.L., Willcox, H.P.F., and Petana, W. 1997. Estudo comparativo controlado com emprego de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma cronica de la enfermedad de Chagas, em uma area de campo con transmissao interrompida. Avaliação preliminar. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 30; 139-144.

CARDIOMIOPATIA DE CHAGAS

Fernando Rosas*, Victor Manuel Velasco*, Luis Jumbo*, Diego Rodríguez*, Felipe Guhl°.

Departamento de Electrofisiología y Marcapasos*, Clínica Shaio*,
Centro de Investigación en Microbiología y Medicina Tropical°, Universidad de los Andes°.

INTRODUCCION

La cardiomiopatía de Chagas es la causa más frecuente de cardiomiopatía en América Latina. Se constituye en la cuarta enfermedad parasitaria del continente, es uno de los mayores problemas de salud pública en Colombia, donde se estima existen 1.200.000 personas infectadas y que de estos probablemente 25% desarrollaran una miocardiopatía crónica. En nuestro país las pocas series clínicas descritas generalmente han asociado a la cardiomiopatía de Chagas a una falla cardíaca secundaria a una cardiomiopatía dilatada.

El propósito de este trabajo es presentar una reseña histórica de la enfermedad, algunos aspectos de la fisiopatología y de la evolución clínica, la experiencia acumulada en este campo por diferentes investigadores, y el tratamiento etiológico recientemente descrito por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

RESEÑA HISTORICA

En el año de 1909 aparece la descripción original de la enfermedad en las memorias del Instituto Oswaldo Cruz, hecha por Carlos Chagas¹. Veinte años más tarde en Colombia el Dr. Uribe informa el hallazgo de *T.cruzi* en 15 ejemplares de *Rhodnius Prolixus* en el Departamento del Tolima².

Estudios posteriores realizados por Ucros, Marinkelle, D´alessandro, Corredor y Guhl amplían los conocimientos epidemiológicos y serológicos de diversos grupos de población en varias zonas del país ubicadas por debajo de 2.000 metros sobre el nivel del mar³⁻¹¹.

Desde el punto de vista clínico en Colombia, los primeros estudios de la enfermedad aparecen en 1946¹². Sin embargo, el estudio más significativo, sobre las características clínicas de la cardiomiopatía, corresponde a Ucros y colaboradores, publicado en 1971, efectuado en 141 pacientes evaluados en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá. En este estudio la entidad predominó en el sexo masculino, con evidencia de falla cardíaca en un 58% de los casos. Por orden de frecuencia las alteraciones electrocardiográficas más comunes fueron, extrasistolia ventricular, bloqueo completo de rama derecha del haz de his, bloqueo aurículo ventricular y fibrilación auricular¹³.

CARDIOMIOPATIA DE CHAGAS AL PRESENTE

Luego de la descripción clásica de Ucross, pocos trabajos en la literatura nacional se han enfocado en esta patología. Por esta razón, pretendemos describir la experiencia acumulada en la Fundación Clínica Shaio, previo análisis de la fisiopatología y características clínicas de la entidad descritas en publicaciones internacionales.

Es importante tener en cuenta que actualmente la Organización Mundial de la Salud estima que cerca de 90 a 100 millones de personas comparten el riesgo de padecer una infección por *Tripanosoma cruzi*. En América Latina alrededor de 10 a 20 millones de personas están infectadas y cerca de 50 mil muertes ocurren anualmente por esta entidad.

Las manifestaciones clínicas agudas suelen ocurrir en el 10% de los pacientes y el 90% de estos, evolucionan al estado crónico sin manifestaciones clínicas. Luego de un período de latencia de aproximadamente 20 años los pacientes pueden desarrollar manifestaciones clínicas de enfermedad visceral. El desarrollo de la enfermedad cardíaca crónica ocurre entre el 30 al 40% de los pacientes¹⁴⁻¹⁷.

PATOGENIA

Con relación a la patogenia del daño miocárdico en la enfermedad de chagas ha sido vigorosamente debatida por décadas. Recientes avances en biología molecular han sugerido como mecanismos de la enfermedad, a los efectos directos del parásito sobre los tejidos cardíacos, a los mecanismos de injuria mediados por auto-inmunidad, a los mecanismos de denervación autonómica, a las anomalías de la matriz extra-celular, a anomalías micro-vasculares y a factores relacionados con el medio ambiente y el huésped¹⁸.

ESPECTRO DEL COMPROMISO CARDIACO EN LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

El compromiso cardíaco en la enfermedad de chagas esta presente en todos los estadios de la enfermedad. La enfermedad aguda es infrecuente y es caracterizada por un proceso febril, algunas veces asociado con edema facial o conjuntival unilateral (signo de Romana) o a una zona indurada y localizada en el sitio de la inoculación (Chagoma). Una miocarditis aguda es usualmente presente en este estado pero raramente es detectada. La miocarditis aguda clínicamente evidente se desarrolla aproximadamente en el 1% de los casos y llega a ser fatal en cerca del 10%.

La mayoría de las personas infectadas permanecen asintomáticas e ingresan a la fase indeterminada de la infección. En esta fase no hay evidencia clínica de daño de órgano blanco pero suele persistir una baja parasitemia. El compromiso cardíaco esta presente en esta fase en aproximadamente 60% de dichos pacientes y es más frecuente y extenso que lo que se sugiere clínicamente. El daño miocárdico es lento y acumulativo. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad cardíaca se

desarrollan tardíamente luego de un período de latencia de 15 a 20 años. El porcentaje de personas infectadas que puedan desarrollar la enfermedad cardíaca no ha sido bien definida y depende de una cuidadosa evaluación clínica. Aproximadamente 30 a 40% de las personas infectadas desarrollaran una anomalía cardíaca detectable durante su vida, usualmente un electrocardiograma anormal, mientras que la enfermedad cardíaca claramente sintomática se desarrollara en un 10 a 20%. De tal manera la cardiomiopatía de chagas representa solamente la punta del Iceberg de la enfermedad.

Los pacientes con enfermedad de chagas son clasificados clínicamente de acuerdo a la extensión y severidad de la cardiomiopatía. Una clasificación revisada que toma en cuenta las manifestaciones tempranas de la enfermedad se encuentra en la tabla No.1.

Tabla No. 1¹⁹

CLASIFICACION CLINICA DE LA CARDIOMIOPATIA DE CHAGAS

ESTADO	Síntomas	ECG	Tamaño del corazón	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo o VI	Movimiento anormal VI	Función autonómica
ESTADO I						
A	NO	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
B	NO	Normal	Normal	Normal	Leve (disfunción diastólica)	Puede ser anormal
ESTADO II						
	Mínimos	Anormalidades de la conducción o CVP	Normal	Normal	Segmentaria, aquinesia o aneurismas	Puede ser anormal
ESTADO III						
	Falla cardíaca, arritmias, etc.	Anormalidades de conducción AV, arritmias complejas o ondas Q patológicas	Aumentado tamaño	Reducido	Disfunción global segmentaria	Usualmente anormal

DEFINICION DE CASO

Cuando la infección del corazón por *Trypanosoma cruzi* es demostrada por examen patológico o la infección es confirmada por xenodiagnóstico, el diagnóstico es certero. Sin embargo la verificación patológica es rara, el xenodiagnóstico es insensible en las fases tardías de la enfermedad y no es ampliamente disponible. Por esta razón el diagnóstico del compromiso cardíaco durante la enfermedad de chagas es basado con una combinación de aspectos epidemiológicos, serológicos y de criterios clínicos. La definición de caso clínico se basa en los siguientes aspectos:

1. Historia de residencia en un área endémica para enfermedad de chagas.
2. Test serológico inequívoco positivo para *T. cruzi*.
3. Un síndrome clínico compatible con cardiomiopatía de chagas y
4. Ausencia de evidencia de otra patología cardíaca a la cual los hallazgos pueden ser atribuidos.

Los síndromes clínicos compatibles con la cardiomiopatía de chagas incluyen anomalías de conducción AV, aneurismas apicales, alteraciones de la contracción segmentaria no atribuibles a enfermedad coronaria, cardiomiopatía dilatada con o sin compromiso segmentario de la contractilidad, arritmias ventriculares sintomáticas o una combinación de estos hallazgos. Los pacientes sin una anomalía cardíaca demostrable deben ser considerados se encuentran en la fase indeterminada de la enfermedad²⁰.

PRESENTACION CLINICA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

La cardiomiopatía de chagas es una enfermedad progresiva que envuelve varios tejidos cardíacos y puede tener una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Las consecuencias más importantes son arritmias ventriculares, falla cardíaca congestiva, tromboembolismo y bloqueo AV completo. Cuando la extensión del daño miocárdico es pequeño (estados IA y IIB) las anomalías ventriculares son mínimas o ausentes y el electrocardiograma es normal. Estos pacientes son típicamente asintomáticos y tiene un buen pronóstico. Cuando el daño miocárdico es más avanzado (estado II) existen áreas localizadas de contracción anormal y anomalías de la conducción por lesión del sistema his purkinje. En dichos pacientes la función global del ventrículo izquierdo generalmente esta preservada pero pueden desarrollar un bloqueo aurículo ventricular completo que lleva al síncope. Los estudios de autopsia han encontrado que algunas veces la muerte súbita puede ocurrir en este grupo de pacientes. Los pacientes en este estadio suelen ser asintomáticos pero a menudo pueden tener síntomas y signos no específicos como fatiga, debilidad, palpitaciones y dolor precordial. El dolor precordial suele ser atípico aunque en algunas ocasiones puede simular las manifestaciones de la enfermedad coronaria.

Cuando la extensión del daño miocárdico es severo (estado III) la enfermedad se manifiesta como una disfunción miocárdica que puede ser segmentaria con manifestaciones típicas de aneurisma ventricular, o global simulando una cardiomiopatía dilatada. Los síntomas son los de una falla cardíaca congestiva severa y/o arritmias ventriculares y/o trombo embolismo sistémico y/o un bloqueo aurículo ventricular completo²⁰.

CARDIOMIOPATIA DE CHAGAS EN LA FUNDACION CLINICA A. SHAI O

En nuestro estudio de carácter descriptivo, retrospectivo se evaluaron un total de 120 pacientes 73 mujeres (60%) con una edad media de 56.7 +/- 13 años (21-84) que cumplieron con los criterios diagnósticos establecidos por la Organización Mundial de la Salud.

Por orden de frecuencia la procedencia de las zonas endémicas fue: Boyacá 31%, Santander 24%, Cundinamarca 17%, Tolima 9%, Meta 6%, Casanare 3%, Huila 2% y otros 6%.

Las manifestaciones clínicas correspondieron a disnea (42%), palpitaciones (31%), dolor precordial (42%), presíncope (24%), síncope (27%) y muerte súbita recuperada (2.5%). El 6.7 % de los casos no presentaron manifestaciones clínicas.

Las principales manifestaciones electrocardiográficas fueron: bloqueo completo de rama derecha (40%), bloqueo aurículo ventricular de segundo y tercer grado (29.2%), disfunción del nodo sinusal (28.3%), taquicardia ventricular (23%), fibrilación auricular (19%), hemibloqueo anterior izquierdo (17.2%), flutter auricular (3.3%) y bloqueo de rama izquierda (3.3%)

En 31% de los casos la radiografía de tórax fue normal. En el 15.8% se observó cardiomegalia severa.

Todos los pacientes fueron sometidos a un ecocardiograma doppler color según normas internacionalmente reconocidas, encontrando una fracción media del ventrículo izquierdo de 43.3% (SD +/- 16.5) (10-60) y del ventrículo derecho en 23.4% (10-40). El estudio fue considerado como normal en el 33.6% de los casos. Se documentaron alteraciones de la contractilidad en el 42.4%, siendo estas de carácter global en el 26.5%, de localización inferior en el 7.9%, apical-inferior y anterior en el 2.6% y otras en el 2.4%. Se observó un compromiso generalizado y localizado del ventrículo derecho en un caso (0.8%) que sugirió una displasia arritmogénica del ventrículo derecho. En un 24% de los casos se evidenció una insuficiencia mitral y un 15.2% una insuficiencia tricúspidea. Un total de 11 aneurismas (9.7%) fueron observados, 63.6% de localización apical y 36.3% de localización inferior. Un 8.8% de los pacientes presentaron trombos intracavitarios generalmente relacionados a aneurismas o alteraciones globales de la contractilidad.

Un total de 61 (50%) pacientes requirieron de la implantación de un marcapaso definitivo. El 67% de este grupo correspondió al sexo femenino con una edad media de 55.1 +/- 13.9. Las indicaciones de la implantación fueron: enfermedad del nodo sinusal 52.4%, bloqueo aurículo ventricular de segundo y tercer grado sintomáticos 26% y otros (fibrilación auricular con bloqueo AV o bloqueo trifascicular sintomático en el 21.3%). Los modos de estimulación utilizados fueron: DDD-R (39.3%), DDD (34.4%), VVI (13.1%), VVI-R (6.5%), VDD (4.9%) y AAI (1.6%).

Por holter o estudio electrofisiológico se documentó taquicardia ventricular (sostenida o no sostenida) en 19.4% de los casos. Adicionalmente en el 10% se observó asociación de disfunción sinusal y/o bloqueo aurículo ventricular con taquicardia ventricular.

Ocho pacientes fueron sometidos a la implantación de un cardiodesfibrilador (6.6%). Efectuamos un estudio comparativo entre pacientes portadores de un cardiodesfibrilador implantable por cardiopatía isquémica y los pacientes con cardiomiopatía chagásica. Se revisaron las historias clínicas y las hojas de seguimiento. Se establecieron las características generales, fracción de eyección, tipo de arritmia, longitud de ciclo de la taquicardia, umbral de desfibrilación al implante, impedancia del electrodo de alta energía, número de descargas proporcionadas por el dispositivo, tiempo de seguimiento y mortalidad. El grupo total lo constituyeron 26 pacientes, 18 con enfermedad coronaria y 8 con cardiomiopatía de chagas. La edad promedio del grupo con enfermedad coronaria fue de 57.7 años (DS +/- 8.5) con 16 hombres (88.8%) y la edad del grupo de Chagas fue de 55.5 (DS +/- 8.7), con 4 hombres 50%. La fracción de eyección en los isquémicos fue de 31.9% (DS +/- 10.3) y en el grupo de chagas 24% (DS +/- 8.9).

Las características principales relacionadas con el implante y seguimiento del dispositivo se describen en la tabla No.2.

Tabla No.2

Variable	Promedio Chagas (n=8)	Promedio Isquémicos (n=18)	Valor p
Umbral defibrilación (J)	14.13 (SD±4.7)	14.31(SD±4)	0.92
Longitud de ciclo arritmia (ms)	223.75 (SD±109.53)	270.9 (SD±93.55)	0.26
Impedancia HV (Ohmios)	48.57 (SD±17.34)	57.13 (SD±13.8)	0.18
# Choques por TV	1(SD±2.8)	4.44 (SD±9.4)	0.24
# Choques por TVR	0.75 (SD±2.12)	8.28 (SD±1.17)	0.01
#Choques por FV	1.25 (SD±2.43)	2.55 (SD±4.74)	0.47
Tiempo al primer choque	145 (SD±32.1)	168 (SD±(45.4)	0.73

La mortalidad en el seguimiento para los dos grupos fue, del 11.1% para los isquémicos y 0% para los Chagásicos. En este trabajo no encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a las características clínicas y los parámetros de seguimiento entre los dos grupos salvo por un mayor número de descargas por taquicardia ventricular rápida en el grupo de pacientes con enfermedad coronaria.

En relación con los hallazgos anatomopatológicos por biopsia o cirugía obtenidos en 10 pacientes fueron: 1. hipertrofia y/o 2 fibrosis y/o 3 infiltrado inflamatorio crónico. En ninguno de los casos fueron observados parásitos en las muestras examinadas por patología.

Finalmente en los pacientes con cardiomiopatía de Chagas se ha estimado como poco probable la infección activa y se han invocado a mecanismos de autoinmunidad o relacionados con el sistema nervioso autónomo en su desarrollo o perpetuación. Delgado, Gulh y cols, efectuaron un estudio serológico y molecular (PCR) en un subgrupo de nuestros pacientes con diagnóstico de cardiomiopatía de Chagas, con el objeto de evaluar respectivamente la sensibilidad de dos técnicas serológicas convencionales (Elisa, IFI) y de la reacción en cadena de la polimerasa, por multiplicación enzimática in-vitro del ADN del *Trypanosoma cruzi* (PCR) en 89 de

nuestros pacientes con diagnóstico de cardiopatía Chagas, que fueron comparados con 104 individuos considerados sanos y donantes de un banco de sangre.

Los 89 pacientes cardiopatas fueron evaluados mediante test Elisa e IFI definiéndose 69 de ellos como verdaderos de acuerdo a los criterios de la organización Mundial de la Salud. La población control quedó finalmente conformada por 101 donantes sero negativos y sin manifestaciones clínicas. La positividad por Elisa fue del 84% y por IFI de 81% en la población de cardiopatas con una concordancia entre las pruebas de 0.9. La amplificación de PCR en sangre y suero alcanzó una sensibilidad 63% en el grupo de cardiopatas. Los 101 donantes sanos fueron sero negativos por Elisa, IFI y PCR²¹.

En conclusión el análisis de las variables obtenidas en pacientes evaluados en la Fundación Clínica A. Shaio con diagnóstico de cardiomiopatía de Chagas demuestra que la entidad tiene una forma variable de presentación que depende del estadio clínico en el que es diagnosticada. El compromiso en la función ventricular izquierda no es una regla. En un paciente con antecedentes de residencia en una zona endémica y manifestaciones electrocardiográficas tales como bloqueo de rama derecha, alteraciones de la conducción aurículo ventricular, arritmias ventriculares, disfunción sinusal, fibrilación auricular y bloqueo divisional anterior la sospecha de cardiomiopatía de chagas debe tenerse en cuenta y confirmarse mediante un test serológico convencional. Desde el punto de vista ecocardiográfico la cardiopatía de chagas puede cursar con una función ventricular normal. Alteraciones globales o localizadas de la contractilidad generalmente en la pared inferior y apical son observadas. Aneurismas de localización también apical y/o inferior son factibles asociados o no a trombos intracavitarios. Compromisos de la válvula mitral y tricúspidea pueden estar presentes y una forma de compromiso localizado en el ventrículo derecho es rara pero debe tenerse en cuenta. Desde el punto de vista electrofisiológico las manifestaciones relacionadas con alteraciones de la conducción AV, disfunción sinusal, arritmia ventricular de alto grado, pueden ser también otra forma de presentación. No se establecieron diferencias estadísticamente significativas con relación a las características clínicas y parámetros de seguimiento entre los grupos de pacientes portadores de un cardiodesfibrilador implantable con diagnóstico de enfermedad de cardiopatía isquémica y los pacientes con cardiopatía de chagas, salvo por un mayor número de descargas por taquicardia ventricular rápida en el grupo de pacientes con enfermedad coronaria. Desde el punto de vista del estudio serológico y molecular (PCR) se demostró que el 63% de pacientes cardiopatas crónicos tenían una infección activa por *Triponosoma cruzi*, demostrada por una reacción positiva en cadena de la polimerasa (PCR) sugiriendo por lo tanto que el parásito podría estar en la génesis para el desarrollo y perpetuación de la enfermedad en la fase crónica y planteando también la alternativa de evaluar una terapia etiológica farmacológica en este subgrupo de pacientes.

FUNCION AUTONOMICA Y CARDIOMIOPATIA DE CHAGAS

Morillo y colaboradores han demostrado que las alteraciones en la función autonómica cardiovascular se observan en 38 a 52% de los sujetos afectados con cardiopatía chagásica. Existe evidencia que estas alteraciones aparecen durante la fase asintomática de la enfermedad y pueden estar relacionadas con la progresión de la cardiomiopatía. La evaluación de la función autonómica cardiovascular puede ser de utilidad para identificar de manera temprana los sujetos que eventualmente

desarrollan una forma más progresiva. De la misma manera, alteraciones severas de la función autonómica cardiovascular pueden determinar una mayor vulnerabilidad ventricular y por ende desencadenar taquiarritmias ventriculares letales. Algunos índices como la sensibilidad barorefleja y dispersión del intervalo QT pueden ayudar a identificar a los sujetos en alto riesgo de presentar este tipo de eventos. Finalmente algunas intervenciones farmacológicas logran restablecer la función autonómica cardiovascular. El impacto clínico a largo plazo a estas intervenciones es materia de intensa investigación.

La presencia de taquiarritmia ventricular maligna es frecuente en los estadios avanzados de la enfermedad.

En dichos casos el implante de un cardiodesfibrilador esta frecuentemente indicado y se caracteriza por una alta incidencia de descargas durante los primeros seis meses del seguimiento²²⁻²⁶.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Chagas C: Nova tripanozomia humana. Mem. Insti. Oswaldo Cruz; 1909:16.-216.
- 2 Uribe C. Infección del *Rhodnius prolixus* Stahl por *Trypanosoma Cruzi* y *Trypanosoma Rangeli*. Bogotá: Editorial Minerva, 1929.
- 3 MarinKelle CJ. The distribution of Colombian triatominae and their infestation with trypanosomatid flagellates. Geneve: Worl Health Organization, 1969; WHO/VBC/69.154, WHC/Try/69.36.
- 4 D'alexandro A. Barreto P, Duarte CA. Distribution of triatomine-Transmitted Trypanosomiasis in Colombia and new records of the bugs and infections. J. Med ent 1971; 8:159-172.
- 5 Corredor A, Fijación del complemento en la enfermedad de Chagas. Rev Col Cardiol 1961; 2:32-42.
- 6 Corredor A, Girando LE, Gaitan A. Estudio comparativo de dos técnicas para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Rev. Fac Med Bogotá 1965; 33:79-81.
- 7 Corredor A. Santacruz M. Paez S. Guataname A. Distribución de los triatominiios domiciliarios en Colombia. Instituto Nacional de Salud, 1990; 9-144.
- 8 Corredor A y Gaitan C: "Dasypus Novemcinctus infectado con *Schizotrypanum cruzi* en condiciones naturales". Rev. Fac. med. Bog. 31 (2) 59-64, abril-junio, 1963.
- 9 Ucrós H. "Distribución de los triatominae en Colombia". Rev. Fac. med. Bogotá, 28 (10-12): 181-189, Octubre-Dic., 1960.
- 10 Ucrós H y Rey H.: "Comunicación sobre el hallazgo de *Schizotrypanum cruzi* y *trypanosoma rangeli* en algunas regiones del oriente de Cundinamarca". Rev. Fac. Med. Bogotá, 8 (2): 76-78, 1939.

- 11 Guhl F. Purified Trypanosoma cruzi specific glucoprotein for discriminate serological diagnosis of South American Trypanosimiasis (Chagas disease) Mem Inst. Oswaldo Cruz, Río Janeiro 1990; 85:531-532.
- 12 Caicedo J y Hernández M. Casos de la enfermedad de Chagas en la región de Fusagasugá, Cundinamarca. An. Soc. de Biol. De Bogotá 2:185-188, feb. 1947.
- 13 Ucrós H, Rocha H, Duque M. Consideraciones Clínicas, Epidemiológicas, Serológicas y Parasitológicas sobre 141 casos de enfermedad de Chagas. Antioquía Médica. 1971; 21:629-673.
- 14 Control de Chagas disease. Report of a WHO. Expert Committee World Health Organization, Geneva 1991, p.1.
- 15 Elizari M, Chiale P. Cardiac Arrhythmias in Chagas Heart Disease. J. Cardiovas. Electrophysiol. 1993; 4:596-608.
- 16 Chiale PA, Halpern S, Nau GJ, Przybylsky J, Tambussi M, Lazzari JO, Elizari MV, Rosenbaum MB. Malignant ventricular arrhythmias in chronic chagasic myocarditis. PACE 1982; 5:162-172.
- 17 Rosenbaum M. Chagasic Myocardiopathy. Prog Cardiovasc Dis 1964; 7:199-225.
- 18 Hagar J, Rahimtoola S. Chagas Heart Disease. Curr Probl Cardiol, 1995;12:826-922.
- 19 Puigbo J, Griordano H, Suarez H. Et al. Clinical aspects in Chagas disease. In: Modyery R, Camera M, eds. Actualizaciones en la enfermedad de Chagas. Buenos Aires: 1992:27-38.
- 20 Delgado P. Estudio clínico epidemiológico, serológico y molecular de una población de pacientes con diagnóstico presuntivo de miocardiopatía Chagásica. Tesis de Grado. Universidad de los Andes. 1999.
- 21 Lazzari JO. Autonomic nervous system alterations in Chagas disease. Review of the literature. In: PAHO Aci Pub Eds. Chagas and the Nervous System. Washington, Panamerican Health Organization 1994; 547:72-96.
- 22 Morillo CA, Villar JC, Niño J. Chagasic cardiomyopathy : A unique model of cardiac autonomic dysfunction. Arch Maladies du Coeur 1998; 91:100.
- 23 Villar JC, León H, Contreras JP, et al. Cardiac autonomic dysfunction in asymptomatic subjects with positive Chagas serology. Cir. 1996; 94:1-313.
- 24 Villar JC, Niño J, Amado PM, et al. Impaired cardiac reflexes and increased QT dispersion in sudden cardiac death survivors with Chagas cardiomyopathy. Eur Heart J 1998; 19:203.
- 25 Villar JC, Amado PM, Niño J, et al. Intravenous metoprolol increases tonic vagal activity in asymptomatic Chagas serology carriers. Clin Auton Res 1999; 9:66.

26 Pava LF. Rozo MP. Morillo CA. Characterization of ICD delivered therapy in patients with Chagas cardiomyopathy. PACE 1999; 22:A24.

EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS. Diagnóstico serológico, xenodiagnóstico, hemocultivo, PCR y examen directo.

Alejandro O. Luquetti

Facultad de Medicina e Instituto de Patología Tropical e Saúde Pública, de la Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil. E-mail: luquetti@hc.ufg.br

El diagnóstico de una enfermedad infecciosa, en general se apoya en elementos/datos/informaciones epidemiológicas, clínicas y de laboratorio, formando un triángulo. En la infección por *Trypanosoma cruzi*, se aplica lo antedicho. Los datos epidemiológicos incluyen no solo la procedencia, sino también la existencia de hermanos o padres u otros familiares con la infección. Donde existen mapas de la existencia de triatomíneos, se puede sospechar de la presencia de infectados. En áreas en donde se han hecho efectivas las medidas de control, el nacimiento del sospechoso antes de esas medidas, es a favor de valorizar el antecedente, en cuanto que, si nació después, carece de utilidad. Estos datos sirven para la transmisión vectorial. Para la transfusional o trasplante de órganos, deberá hacerse la pregunta específica. En la modalidad congénita, habrá que averiguar la procedencia de la madre. La profesión puede ser de utilidad en casos de transmisión por accidente de laboratorio o por vía oral, que suele suceder en brotes epidémicos. El segundo dato, clínico, es de utilidad en la fase crónica sintomática, en particular cuando existe bloqueo completo de rama derecha en el ECG, que en nuestro medio tiene un valor predictivo superior al 95%, o el megaesofago (superior al 90%) o de megacolon (superior a 98%). En los asintomáticos, en fase crónica, forma indeterminada, este vértice del triángulo carece de valor. En estos, en particular, debemos apoyarnos casi que exclusivamente en los datos obtenidos por el laboratorio, los que deberán estar rodeados del máximo de precaución y sentido común, para no etiquetar equivocadamente al no chagásico como si lo fuera y al infectado como normal.

El diagnóstico en laboratorio depende de la fase de la enfermedad. Si se sospecha fase aguda, deben preferirse los tests parasitológicos, pues el parásito, por definición, se encuentra fácilmente detectable. Cuando se trata de confirmar o excluir un individuo con sospecha de fase crónica, que son la mayoría de los casos, se deben preferir los exámenes serológicos, que son más rápidos, económicos y reproducibles. En circunstancias excepcionales, como son la confirmación parasitológica de un caso de serología dudosa, o la investigación del efecto tripanocida de una nueva droga, se procede a exámenes parasitológicos de multiplicación, que, a partir de escasos parásitos, promueven su reproducción (hemocultivo o xenodiagnóstico) o la replicación de ácidos nucleicos (DNA o RNA) con sondas apropiadas como en la reacción en cadena de polimerasa (Polymerase Chain Reaction o PCR). Estos tres tipos de exámenes parasitológicos por multiplicación, que no son empleados en la rutina diagnóstica, tienen en común las dificultades técnicas, su realización exclusiva en servicios de investigación así como la imposibilidad de adquirirlos en el mercado, pues no se comercializan. Por otro lado, son dispensables en la mayoría de las situaciones clínicas, que permiten identificar el material que llega al laboratorio, como perteneciente a individuo posiblemente infectado o no infectado.

EXAMENES EMPLEADOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA FASE AGUDA DE LA INFECCION POR EL *Trypanosoma cruzi*

Sospecha clínica: en todo caso en donde existan antecedentes de transmisión activa de *T. cruzi* en la región de procedencia, en particular si hay descripción reciente de signo de Romaña, o diagnóstico de Chagas agudo. El signo mas constante es la fiebre, en general baja.

Examen directo: Se deben buscar parásitos en sangre periférica en fresco, entre portaobjeto y cubreobjeto de 22 x 22 mm, examinando inmediatamente, antes de que se seque la gota de sangre, cogida sin anticoagulante, del pulpejo del dedo o del lóbulo de la oreja o de la planta del pie en recién nacidos. Para obtener una monocapa de hematies, que permita observar los rápidos movimientos del parasito refringente entre las células sanguíneas, se recomienda colocar 5 ul de sangre en el centro de la preparación, deslizar el cubreobjeto y apretarlo contra el portaobjeto con la extremidad roma de un esferográfico. Una vez visualizado el parasito, esta confirmado el diagnostico, no habiendo necesidad de otros exámenes.

Técnicas de concentración: consisten en artificios para visualizar el parásito, cuando no es rápidamente visible en la gota fresca. Dos son los más utilizados, el microhematocrito y la técnica de Strout. El primero, empleado en recién nacidos, cuando se dispone de poca sangre, consiste en obtener uno o más capilares heparinizados, con sangre, y someterlos a centrifugación en la microcentrifuga apropiada para microhematocrito. En la interfase entre el empaquetado de hematies y el plasma, se encuentra una capa de leucocitos, en la que observamos los movimientos del flagelado, con el auxilio de microscopio con ocular de 10 x y objetivo de 40 aumentos. Alternativamente, podremos cortar con sierra el capilar en la interfase y colocar el contenido como si fuese examen directo de sangre, ya descrito. Esta última maniobra deberá hacerse con protección facial (mascara que cubra ojos, nariz y boca) para evitar contaminación por accidente de laboratorio, pues con frecuencia salpica en los ojos, a veces inadvertidamente.

El otro método de concentración, llamado técnica de Strout, y utilizado también para otros hemoflagelados, consiste en la colecta de sangre (mínimo 3,0 ml) sin anticoagulante, dejando el recipiente a 37°C durante dos horas, para la debida formación y retracción del coagulo. Si existen parásitos, migraran para fuera del coagulo. El liquido es recogido en un tubo que se centrifuga suavemente (5 min. a 50 g, aproximadamente 400 rpm), quedando un sobrenadante mas claro, que se transfiere para un segundo tubo, que se somete a centrifugación, ahora intensa (10 min. a 400 g, aprox. 2.000 rpm). El sobrenadante, constituido por suero límpido, se desprecia, y se hace una preparación en fresco, como ya se ha explicado, con la última gota del sedimento, que se resuspende.

Resultados obtenidos: con el examen en fresco, conseguimos detectar parásitos en el 85% de los casos en fase aguda. Con los métodos de concentración, ese porcentaje se eleva a más del 95%, desde que no hayan transcurrido más de 30 días del inicio de los síntomas. Entre los 30 y 60 días del inicio de la fiebre, la positividad es menor y depende del número de veces, del número de tubos y de la realización en picos febriles. Después de los 60 días, no se considera fase aguda, y es prácticamente imposible encontrar parásitos sea por examen en fresco o por

técnicas de concentración. En esta fase, ya crónica, existen anticuerpos que podrán ser detectados sin mayores dificultades.

Características de fase aguda por mecanismo no vectorial: en el mecanismo por transfusión de hemoderivados o de transplante, el receptor ya está enfermo, por lo que la parasitemia suele ser extremadamente elevada, y, por motivos que no están bien aclarados, puede manifestarse tardíamente.

En la transmisión vertical (madre a hijo) la existencia de parásitos es variable y depende del momento de la transmisión, que puede inclusive ser durante el parto. Es más seguro hacer el diagnóstico serológico después del 6-8º mes de vida. En la transmisión oral, existen parásitos en fresco. En la reactivación por inmunosupresión debida al Sida/Aids o a otras circunstancias, la parasitemia es muy elevada, se detecta con facilidad, y puede encontrarse inclusive en el líquido cefalo-raquídeo. Solo en los casos mencionados con elevada parasitemia, es posible observar parásitos en láminas coloreadas por Giemsa, como en el conteo diferencial de leucocitos, por lo que no se recomienda el frotis de sangre periférica como primera opción para el diagnóstico de fase aguda.

El empleo de métodos serológicos para el diagnóstico en laboratorio de fase aguda de tripanosomiasis americana, puede usarse como segunda opción, en el caso de exámenes parasitológicos persistentemente negativos, con mantención de la sospecha clínica. La cinética de IgM en fase aguda permite observar su presencia en títulos bajos, a partir de los 15/20 días, aumentando los mismos entre los 30 y 60, para declinar posteriormente. En los congénitos, existe consenso en no usarlo, pues su presencia no es constante.

Los métodos parasitológicos de multiplicación se usan raramente en la fase aguda, pues el resultado es obtenido, para el xenodiagnóstico y el hemocultivo, cuando el paciente ya está en la fase crónica.

Por otro lado, el acceso a estos métodos se reduce a pocos centros en el mundo, la mayoría en Argentina, Brasil, Paraguay, Chile, Bolivia, Colombia y México.

EXAMENES EMPLEADOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA FASE CRONICA DE LA INFECCION POR EL *Trypanosoma cruzi*

Así como se indica la búsqueda del parásito durante la fase aguda, se recomienda la serología para el diagnóstico durante la fase crónica, que envuelve la mayoría de las situaciones del día a día. Siendo el *T. cruzi*, un protozooario extremadamente antigénico, se espera que pocos meses después de la infección, exista una respuesta inmune humoral eficaz, por lo menos en la tentativa del control del aumento de la parasitemia, lo que efectivamente se consigue. En forma paralela, los anticuerpos sintetizados, nos sirven, indirectamente, para el diagnóstico.

Existen anticuerpos contra diferentes antígenos del *T. cruzi*, antígenos de superficie, somáticos, de excreción, y se sintetizan en sus diferentes clases y subclases. Los más frecuentes y abundantes son IgG1, seguidos por IgG3. Una pequeña proporción de infectados en la fase crónica, tiene también anticuerpos de clase IgM y una menor todavía, IgA, detectables por inmunofluorescencia indirecta. Otros métodos de detección son la hemaglutinación indirecta, con hematies sensibilizados, y el test inmunoenzimático de ELISA. Existía el test por fijación de complemento, descrito por

Guerreiro y Machado en 1914, que no se emplea más por su complejidad, así como también la aglutinación directa con 2ME, ambos en desuso. Todos ellos emplean antígenos no purificados del parásito, existen disponibles en diversidad de marcas en el mercado de América Latina, existe suficiente experiencia en todos estos países con su empleo, así como evaluaciones de calidad de la mayoría, y se conocen como tests o técnicas convencionales para el diagnóstico serológico de la infección por el *T. cruzi*. Su desempeño es aceptable en la mayoría de los casos, pero existen reacciones cruzadas, en particular con algunos casos de Kala-azar (leishmaniosis visceral) en aquellas regiones en donde ambas infecciones se superponen. En la tentativa de mejorar la especificidad de las técnicas convencionales, se estudiaron y publicaron resultados de diferentes antígenos purificados, seguidos de antígenos recombinantes y de péptidos sintéticos, que en general pueden mejorar la performance en cuanto a la especificidad, perdiendo a veces en la sensibilidad. Estas técnicas son llamadas “no-convencionales”, y a su vez pueden ser clasificadas en pruebas rápidas y de modificación de los antígenos. Estos últimos en general no se encuentran comercialmente, por lo que su empleo es más restringido a servicios universitarios y de investigación. Los rápidos emplean en general soportes diferentes, que permiten una rápida migración del suero para el punto de la reacción, que puede demorar pocos minutos. Existe dificultad en cuantificar estas reacciones, por lo que su empleo en el seguimiento de pacientes tratados es limitado.

Estos test serológicos convencionales, permiten hacer el diagnóstico en diferentes circunstancias, como el diagnóstico de caso clínico, la exclusión del donante de sangre o de órganos, la confirmación de la madre infectada y el seguimiento en su niño a los 6/8 meses de edad. También es posible realizar encuestas sero-epidemiológicas en extensas áreas y en países enteros, así como verificar años después si las medidas de control han sido efectivas, en especial verificando la serología en aquellos niños nacidos después de haber matado las vinchucas. Otra aplicación de la serología es en la conducción de pacientes tratados con drogas tripanocidas, verificando cada año, durante lapsos, una posible disminución progresiva del título de anticuerpos. Al negativizarse la serología, o sea, encontrarse al infectado como antes de infectarse, decimos que se ha curado. Eso se logra siempre en los niños que han recibido el tratamiento antes del año de edad, en dos terceras partes en los niños antes de la pubertad, resultados que se vuelven visibles en general después de 10 años de instaurada la terapéutica. En una cuarta parte de los crónicos, se logra la cura, que es ostensible después de 20 años de haber usado el benzonidazol. Para un correcto diagnóstico, especialistas de la Organización Mundial de la Salud, reunidos en diversas oportunidades, recomiendan el empleo de dos técnicas serológicas de diferentes principios, por ejemplo una IFI y ELISA. Con el perfeccionamiento obtenido en algunos kits comerciales, así como el entrenamiento al que se han sometido innumerables técnicos en América Latina, es posible tener un resultado de calidad, situación impensable hace dos décadas. Teniendo en cuenta estos avances, los mismos especialistas de la OMS, permiten, hoy en día, solamente en servicios de hemoterapia, realizar un test serológico apenas, que debe ser ELISA, desde que, además del control de los insumos y de los programas de educación continuada, exista un control externo de calidad.

ENFERMEDAD DE CHAGAS TRANSPLACENTARIA EN AMERICA LATINA EXPERIENCIAS DE INTERVENCIÓN EN CHILE

Dra. Myriam Lorca H.

Prof. Asociado de Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Experto OMS/OPS Enfermedad de Chagas, e-mail: clorca@med.uchile.cl

La enfermedad de Chagas o Trypanosomosis Americana es una parasitosis endemozoonótica en toda América, provocada por el flagelado *Trypanosoma cruzi*. Cuyo principal mecanismo de transmisión es el vectorial, pero que en algunas ocasiones puede transmitirse desde una madre infectada al feto “in utero” (1) En Chile está presente en sectores rurales y periurbanos de las siete primeras regiones del país (2).

La enfermedad de Chagas transplacentaria, es la infección producida, por el paso del protozoo a través de la placenta, desde una madre infectada al feto en formación y ha sido objeto de estudio desde hace muchos años (3, 4, 5).

La transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas sigue siendo en numerosos países de América, el principal mecanismo de transmisión del *Trypanosoma cruzi*, pero en aquellos en que ya se ha interrumpido esta forma de infección y además se encuentra controlada la transmisión transfusional como es el caso de Uruguay, parte de Brasil y Argentina, la transmisión transplacentaria es un motivo de primordial atención para la comunidad científica y las autoridades de Salud Pública de cada país. (1, 6)

Diversos estudios se han realizado en Latinoamérica, en relación a la infección materna por *T. cruzi* y la transmisión transplacentaria, ellos demostraban inicialmente que la prevalencia en embarazadas oscilaba entre 2 y 50%, cifras que en la actualidad han bajado a valores entre 0,5 – 12 % lo cual demuestra el impacto del programa de control vectorial en la población general (1). Además de los resultados epidemiológicos, se ha llegado a establecer que en Chile por ejemplo, la mayor parte de los casos de infección transplacentaria son asintomáticos al nacer, y que el diagnóstico precoz de la infección es fundamental, pues permite un tratamiento oportuno y eficaz (7).

La transmisión transplacentaria al feto en formación se puede producir en cualquier etapa de la infección materna, en embarazos sucesivos, gemelares, y generalmente se producen fetopatías pero no abortos y el niño al nacer puede presentar una amplia gama de manifestaciones que van desde RN aparentemente sanos y de peso adecuado a la edad gestacional (90% de los casos) hasta cuadros graves que pueden llegar a ser mortales con recién nacidos de bajo peso, prematuros con hepatoesplenomegalia y otros síntomas característicos del síndrome de TORCH (10% de los casos). (8, 9)

La inexistencia de un plan de intervención de la transmisión transplacentaria por *Trypanosoma cruzi*, ha tenido limitaciones debido a dificultades en el diagnóstico, esquemas inadecuados o pocos claros de seguimientos y

fundamentalmente, a que la gran mayoría de los RN infectados son asintomáticos por lo que no son diagnosticados (8).

En general la incidencia de transmisión congénita en Latinoamérica se ha descrito entre 1% en Brasil y 7% Paraguay. (1)

En Chile variaría entre 16 y 28% (10). De acuerdo a estos antecedentes el número de recién nacidos infectados esperados anualmente en Chile alcanzaría a casi 1000 casos. Esta cifra que es variable en los distintos países, en Chile ha aumentado en la medida que se ha mejorado los métodos diagnósticos empleados en el niño al nacer con lo cual se produce una mayor detección de casos y por ende este sería un fenómeno de gran frecuencia en nuestro país

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas en la madre se basa en la serología convencional, pero en el recién nacido la certificación de una infección congénita se realiza por exámenes directos que demuestren la presencia de ***Trypanosoma cruzi***. Con tal propósito, puede practicarse a través de exámenes directos o de concentración, entre los primeros los más corrientes, son: el examen entre Lámina y Laminilla y el Frotis sanguíneo. Entre los segundos, la gota gruesa, el Microstrout, el Hemocultivo y el Xenodiagnóstico. (8)

Todos estos métodos, especialmente los primeros que no tienen sistemas de concentración presentan una sensibilidad acorde a la parasitemia del recién nacido y además a la experiencia del observador y manipulador. Los métodos de concentración a pesar de esta característica también dependen en gran medida del número de parásitos en el niño al nacer. Es así como todos estos métodos llegan a tener un 100 de sensibilidad en cuadros de infección transplacentaria francamente sintomáticos, con alta parasitemia, pero en la medida de que el niño se haya infectado más tardíamente, la presencia de ***Trypanosoma cruzi*** circulante va a ser menor y la sintomatología van a ser más escasa, en estos niños el diagnóstico es mas difícil. (8)

Seguramente la estandarización de la metodología también influye en los resultados y su asociación a la forma de presentación de los casos de infección congénita. En aquellos países en que la forma de presentación clínica más frecuente es la sintomática, la ventaja de una técnica rápida y simple con personal bien adiestrado es una alternativa útil para el diagnóstico. Pero, aquellos en los cuales el 80% de los casos son asintomáticos, con bajas parasitemias, debemos buscar metodologías de mejor sensibilidad para el diagnóstico de estos casos que sin lugar a dudas debutaran posteriormente como Síndromes de TORCH.

En manos expertas los métodos directos convencionales alcanzan un 100% según algunos autores (Microstrout) y no más de 40% según otros, cifras similares a las descritas para xenodiagnóstico y hemocultivo. En el caso de PCR se ha demostrado una amplia ventaja para este método tanto en sensibilidad como especificidad. En la actualidad, debido al desarrollo de los laboratorios en Chile se ha logrado implementar la técnica de PCR para la detección del ADN de ***T. cruzi*** con una sensibilidad de 99 % y especificidad similar. (8,10)

La forma de presentación clínica de la enfermedad de Chagas congénita es un hecho interesante de analizar en Chile, hasta hace algunos años la frecuencia de casos sintomáticos con cuadros severos, de bajo peso al nacer, prematuridad, cuadros de TORCH era alta, pero en la medida que ha pasado el tiempo y ha

disminuido probablemente la exposición de las madres al parásito la forma de presentación clínica en los niños es asintomática en el 90% de los casos, ello trae consigo un problema, porque al nacer son niños aparentemente sanos, adecuados de peso a la edad gestacional y pasan por lo mismo desapercibidos al examen neonatológico, debutando a los meses o pasando a la etapa crónica de la enfermedad que se manifestará 15 o 20 años después, con la falta del antecedente del conocimiento del vector. (11,12)

Los estudios realizados en Chile a la fecha muestran que la prevalencia de la enfermedad de Chagas en embarazadas, ha disminuido ostensiblemente más de 56% en comparación a estudios previos realizados en Chile. En relación a la incidencia de la transmisión transplacentaria determinada mediante PCR alcanzó un 21,2% total. (10)

Debido a que los niños infectados han sido totalmente asintomáticos, se hace necesario el estudio sistemático de todo recién nacido hijo de madre chagásica para poder pesquisar en forma oportuna la transmisión transplacentaria, sin buscar estigmas o sintomatología sugerente a la infección transplacentaria.

El tratamiento médico se practica con consentimiento de los padres en todos los niños infectados congénitamente y para ello se emplea Nifurtimox (Lampit Bayer) iniciando dosis progresivas durante 6 días hasta llegar a la dosis de 7 a 8 mg/kg/día por 60 días, administrando el medicamento después de las comidas. Se controla médica y laboratorialmente a los niños con hemograma y pruebas hepáticas y generalmente no se observa reacciones adversas medicamentosas en ninguno de ellos. (12)

La alternativa de tratamiento médico con benznidazole, ha sido exitosa en Argentina, Brasil, Paraguay y otros países. La droga se dio de acuerdo a las normas internacionales en dosis de 5 mg/kg/ día durante 60 días en dos dosis diarias. No observándose efectos adversos especialmente en los recién nacidos y lactantes. (1)

La mayor ventaja de estos resultados es que se puede ofrecer un tratamiento oportuno y eficaz ya que el 100% de los infectados lograron la curación de la enfermedad de Chagas, objetivada por la negativización de la PCR y de la serología realizada. (10-12)

El seguimiento de los casos atendidos por tres años, permite valorar la PCR como una herramienta sensible y precisa, especialmente en los casos en que no existe adherencia al tratamiento indicado, ya que permanece positiva durante más de seis meses de finalizado el tratamiento, lo que se comprueba la inadecuada administración del medicamento. (10)

Los resultados de estos programas demuestran la importancia de la transmisión transplacentaria de ***T. cruzi***, y la necesidad de la existencia de un programa sistemático en el diagnóstico de la embarazada para establecer la condición de infectada chagásica y poder realizar en sus hijos el diagnóstico, tratamiento y seguimiento oportuno de la infección por ***Trypanosoma cruzi***. (10, 13)

De acuerdo a estos resultados y la frecuencia de transmisión transplacentaria en Chile, esperaríamos alrededor de 800 a 1000 casos nuevos de infección chagásica por año.

La aparición de todos estos casos nuevos por año justifica la implementación de un programa de intervención transplacentaria más aún que todos los niños infectados diagnosticados precozmente curan evitándose con ella la perpetuación de la infección que puede en el futuro determinar una población chagásica mantenida a pesar del control vectorial.

Un programa de intervención debe incluir el screening obligatorio de las embarazadas o del RN en el momento del parto para detectar anticuerpos IgG, si ambos resultan serológicamente positivos el Recién Nacido debe ser estudiado para la búsqueda del parásito y en la actualidad los métodos más recomendados son el microstrout y la PCR. En caso de no contar con estos exámenes, el seguimiento serológico al año de vida permite descartar la infección en caso de un resultado negativo.

La justificación económica de la intervención es ampliamente recomendada, por el beneficio que significa para los países del área un menor número de casos cardíacos chagásicos o de megaformaciones en el futuro.

REFERENCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Control of Chagas disease. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series 905, Geneva,2002
2. Schenone H, Contreras Ma. del C., Borgoño JM, Rojas A, Tello P, Salinas P. Algunas características epidemiológicas, clínicas y parasitológicas de la enfermedad de Chagas congénita en Chile. Rev Pediatr (Santiago) 32: 65-72. 1989.
3. Howard JE. La enfermedad de Chagas congénita. Colecc. Monografías Biológicas. Univ. de Chile. 1962. 55 pp.
4. Howard JE, Rubio M. Congenital Chagas' disease. I Clinical and epidemiological study of thirty cases. Bol Chil Parasitol. 1968; 23: 107.
5. Lorca M. La enfermedad de Chagas congénita, transfusional y otras vías en el contexto de la interrupción vectorial. Rev Patología Tropical. 2002. 31: 86-89.
6. Lorca M, Beroíza A, Muñoz P, Guajardo U, Silva J, Canales M, Atías A. Estudio materno infantil de enfermedad de Chagas en zonas endémicas III: Salamanca, Valle del Choapa, Chile. Parasitol al Día. 11: 97 – 100, 1987.
7. Lorca M, García A, Bahamonde MI, Fritz A, Tassara R. Certificación serológica de la interrupción de la transmisión de la enfermedad de Chagas en Chile. Rev Med Chile 2001; 129: 266-71.
8. Lorca M, Thiermann E. Congenital Chagas disease and its serological diagnosis through conventional serology and methods of molecular biology. In Biology of Parasitism. Ehrlich R, and Nieto A. Eds. Ediciones Trilce. Montevideo, Uruguay. 1995, 160- 166.

9. Torrico F.,Alonso-Vega C.; Suarez E., Rodriguez P., Dramaix M., Truyens OC., Carlier I. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy, outcome, morbidity and mortality of congenitally infected and non infected newborns in Bolivia. Am.J.Trop.Med.Hyg., 70(2), 2004,201-209
10. García A, Bahamonde MI, Verdugo S, Correa J, Pastene C, Tassara R, Lorca M. Infección transplacentaria por *Trypanosoma cruzi*: Situación en Chile. Rev Méd Chile. 129 (3). 2001.
11. Lorca M, Veloso C, Muñoz P, Bahamonde MI, García 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.
12. Muñoz P, Thiermann E, Atías A, Acevedo C. Enfermedad de Chagas congénita sintomática en recién nacidos y lactantes. Rev Chil Pediatr. 65 (4): 196-202, 1992.
13. Schenone H, Contreras MC, Domínguez J, Rojas A, Villarroel F. Enfermedad de Chagas congénita en Chile. Estudio longitudinal de la reproductividad de mujeres chagásicas y no chagásicas y de algunos parámetros parasitológicos y clínicos de ellas y de sus correspondientes hijos. Bol. Chil Parasitol. 40: 24-29, 1985.