

Enfermedad de Chagas congénita: Aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. Estado actual y perspectivas

Moya Pedro ¹, Basso Beatriz ^{1,2} y Moretti Edgardo ^{1,2}

1. Servicio de Neonatología, Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina. 2. Departamento de Diagnóstico y Tratamiento, Servicio Nacional de Chagas. Córdoba, Argentina.

Carlos Chagas (1911) sospechó claramente la posibilidad de vía de transmisión vertical al describir sus primeros casos clínicos. Estudios experimentales confirmaron posteriormente su existencia en animales gestantes que cursaban la etapa aguda y crónica de la infección (Nattan-Larrier 1921; Souza Campos 1928). El primer caso humano fue referido por Dao en 1949 (Dao 1949), y a partir de esta descripción son numerosas las referencias bibliográficas sobre esta vía de infección particularmente en los países endémicos.

La infección congénita es actualmente una de las más importantes vías de transmisión del *Trypanosoma cruzi* y, junto con la vía transfusional, la principal responsable de la urbanización de la Enfermedad de Chagas y de su aparición en áreas alejadas de las zonas endémicas. Este doble fenómeno se produce por cuanto en varios países se logró la interrupción de la transmisión vectorial, o una importante disminución de la misma, pero aún persiste un alto número de mujeres infectadas en edad de procrear y, por lo tanto, potenciales transmisoras de la infección a sus hijos. Por otra parte, el fenómeno migratorio desde áreas endémicas hacia países en los cuales no existe transmisión vectorial representa otra forma de difusión de la infección (Kirchhoff L.1993) similar, de alguna manera, a la introducción en América de enfermedades desconocidas por las poblaciones precolombinas, aunque sin dudas de mucha menor magnitud. Por todo ello es importante el conocimiento y el manejo médico- sanitario adecuado de esta enfermedad

De acuerdo con el consenso de Cochabamba de 2002 (Carlier Y, Torrico F, Basso B., Moretti E, Moya P, Sartori, 2003) y la posterior publicación de casos actuales de infección aguda durante la gestación (Moretti E, Basso B, Castro I, et al 2005), se pueden establecer los siguientes criterios para definir infección congénita, cualquiera sea el período de infección en que se presenta la madre: a) madre serológica y/o parasitológicamente positiva; b) parásitos detectados en el momento del nacimiento, o después del mismo si se puede descartar otra vía de transmisión; y, c) anticuerpos detectados después de los 9 - 12 meses de vida, cuando se puede asegurar que no son de origen materno y se descarta otra vía de transmisión.

ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

Incidencia

Las distintas vías de infección de la enfermedad de Chagas presentan diferentes grados de importancia, de acuerdo a las circunstancias epidemiológicas de ocurrencia, comprometiendo a los niños en distintas etapas de su vida.

La transmisión prenatal depende de dos indicadores epidemiológicos básicos: la tasa de prevalencia de infección chagásica en mujeres gestantes y la tasa de incidencia de la transmisión vertical. La primera varía según las regiones estudiadas, en relación con el grado de endemidad de la infección por *T. cruzi*. Globalmente, en la Argentina la prevalencia de gestantes chagásicas se estima en aproximadamente 7% (. Moya P, Moretti E. 1997) en otros países incluidos dentro de la zona endémica como Bolivia, Perú, Paraguay, entre otros, oscila entre 5 y 40% (Carlier Y, Torrico F, Basso B., Moretti E, Moya P, Sartori, 2003), siendo menor en Brasil, Chile y Uruguay, países en los cuales se certificó la interrupción de la transmisión vectorial. Respecto a la tasa de incidencia de infección congénita, en Córdoba, Argentina, es del 2,4% (Moya P, Basso B, Moretti E., 2005), 1% en Brasil y 4 a 12 % en Paraguay y Bolivia (Carlier Y, Torrico F, Basso B., Moretti E, Moya P, Sartori, 2003). Las hipótesis sobre las causas de esta variación en la eficiencia de transmisión madre-hijo son diversas, entre ellas el grado de endemidad en la región estudiada, las características de la población y de las cepas de parásitos. No se debe descartar, sin embargo, que además de los factores biológicos cuya influencia aún no han sido debidamente demostrada, es fundamental estandarizar la metodología utilizada para el diagnóstico, que puede subestimar o sobreestimar la incidencia de transmisión.

De todas maneras, si bien la incidencia de transmisión vertical en humanos podría considerarse como relativamente baja, existe una evidencia creciente que la Enfermedad de Chagas Congénita ha adquirido actualmente mayor relevancia, como resultando del fenómeno de urbanización de la enfermedad, dado por las constantes migraciones poblacionales desde las áreas endémicas. Así, es frecuente la referencia de casos nuevos en lugares donde no existe la transmisión vectorial. Asimismo la lucha contra los vectores de la enfermedad de Chagas, implementada en varios países donde la enfermedad es endémica, y también los controles serológicos pretransfusionales, están influyendo para esta creciente importancia epidemiológica de la enfermedad de Chagas congénita.

Transmisión madre-hijo: períodos de la infección materna

El momento de la infección materna en que se produce la transmisión puede ser tanto el período agudo como el indeterminado o crónico. En lo que respecta a infección aguda, aunque epidemiológicamente no es frecuente, existen casos descriptos en Brasil (. Rassi A, Borges C, Koeberle F, De Paula OH, 1958 y Brabin L.1992) y, más recientemente, nuestro grupo publicó un artículo en el cual se describen tres casos de mujeres que adquirieron la infección durante el embarazo. (Moretti E, Basso B, Castro I, et al, 2005). Todas ellas presentaron elevadas parasitemias, detectadas por Strout y hemocultivo y, en el caso en que se pudo estudiar

placenta, ésta presentó severas alteraciones histológicas y pseudoquistes de amastigotes. Es de interés resaltar que, a pesar de la elevada parasitemia y la infección placentaria, no se produjo infección congénita en dos de las tres mujeres estudiadas, sugiriendo que la carga parasitaria no sería un factor preponderante en la transmisión materno-fetal de *T. cruzi*, al menos en la fase aguda de la infección de la madre, lo cual es coincidente con los resultados de Rassi et al. (Rassi A, Borges C, Koeberle F, De Paula OH.,1958) y de Moya et al.1979) quienes reportan que la infección placentaria no es sinónimo de infección fetal. De los tres casos estudiados, dos de las madres se infectaron durante el tercer trimestre de gestación y la tercera cuando iniciaba el segundo trimestre de embarazo. Este último fue el único caso en que ocurrió infección fetal. Es posible pensar que, si la madre se infecta durante el embarazo, el momento de la infección podría ser un factor que incide en la transmisión congénita, como ocurre en otras infecciones parasitarias, por ejemplo en la toxoplasmosis. Sin embargo, deberán estudiarse más casos para poder obtener conclusiones definitivas.

En relación a la infección materna durante el embarazo, debe tenerse en cuenta que, si bien no es epidemiológicamente frecuente, en regiones endémicas seguramente es una situación posible y probablemente subdiagnosticada, dado que muchos embarazos ocurren en mujeres aún adolescentes, cuando todavía la incidencia de infección aguda es elevada en zonas con infestación vectorial activa por *T. infestans*.

Por otra parte, se debe remarcar que cuando se produce la infección en una embarazada, y si la misma es clínicamente severa, puede plantear serios dilemas médicos y bioéticos, fundamentalmente en lo concerniente a la imposibilidad del tratamiento etiológico durante el embarazo con las drogas actualmente disponibles.

De todas maneras, la mayoría de las gestantes chagásicas cursan el embarazo durante la etapa indeterminada o crónica de la infección con escasas o nulas manifestaciones clínicas (Moya, 1977, Moya y Moretti, 1997). El *T. cruzi* puede infectar al feto afectando o no a la placenta (Moya et al.1979, 1985) Por otra parte, puede infectar la placenta sin producir compromiso fetal (Rassi et al 1958, Moretti et al, 2005) y por cierto puede no afectar a la placenta ni al feto. El grado de lesión varía, desde escasos infiltrados linfoplasmocitarios, con o sin presencia de amastigotes, hasta cuadros severos de destrucción tisular en decidua, placa amniocorial, vellocidades coriales o cordón umbilical (Moya et al 1979) A partir de estudios ultraestructurales, enzimáticos e inmunológicos se han propuesto mecanismos placentarios de defensa. Los tripomastigotes se adhieren a receptores específicos de las membranas de la célula huésped, antes de la invasión intracelular, causando una movilización del ión calcio y un rearrreglo de los microfilamentos de la célula huésped. Estudios in vitro sugieren que la fosfatasa alcalina placentaria podría estar involucrada en la internalización del *T. cruzi* (Sartori et al, 2002, 2003). Producida la infección, según algunos autores el feto puede sufrir alteraciones en su viabilidad y en su crecimiento. Así se han descrito abortos, muertes fetales (Bittencourt L. et al.. 1972), prematuridad (Saleme A et al1971) y desnutrición fetal (Howard JE; 1962.). Por el contrario, estudios realizados en un elevado número de pacientes han demostrado que la mayoría de los niños nacen a término, y no presentan alteraciones del crecimiento intrauterino (Moya

1977, Moya y Moretti, 1997). En efecto, a pesar de las controversias iniciales sobre el efecto de la infección chagásica sobre el curso de la gestación (Bittencourt, 1972), en nuestro Centro del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, gran número de pacientes demostraron que gestantes con serología positiva para Chagas presentaron igual incidencia de abortos que la población general (Moya 1977). En este estudio se demostró, asimismo que los fetos no presentaban alteraciones en su crecimiento, no existiendo cifras importantes de prematuros ni desnutridos fetales, como tampoco hipoxia perinatal ni mayor número de infecciones bacterianas neonatales asociadas, al comparar a los hijos de madres chagásicas con la población general. Asimismo, se realizó un estudio retrospectivo en 84.000 embarazadas, y no se detectó ninguna evidencia de que la enfermedad chagásica materna produzca anomalías en el desarrollo fetal (Tromboto 2002).

En Resumen: Lo más estudiado y conocido en cuanto a infección congénita es en mujeres que cursan el período indeterminado o crónico de la infección (Saleme A, Yanicelli G, Iñigo L, Valperga S, Alonso E. 1971; Howard JE.,1962 y Moya P, 1977), debido a que es lo que ocurre con mayor frecuencia. Durante esta fase de la enfermedad, las parasitemias son en general bajas y recurrentes, y a pesar de los numerosos trabajos realizados (Bittencourt AL.1972; Fetes RE, Fabro SP. 1995; Sartori MJ, Lin S., Frank FM. Malchiodi E.M, Fabro S. P. 2002) no se conocen hasta el presente los mecanismos de transmisión ni el momento de la gestación en que ocurre la misma. En este sentido, no debería descartarse que, como en algunas infecciones bacterianas y virales, la infección pueda ocurrir también en el momento del parto. Así, en trabajos previos (Moya P, Basso B, Moretti 2005) hemos encontrado en hijos de madres chagásicas resultados parasitológicos negativos en el momento del nacimiento, los cuales se han positivizado a los 10-15 días de vida, sin vivir en área endémica ni haber recibido transfusiones, por lo cual se descartaron otras posibles vías de infección. Este hecho favorece la hipótesis de una infección cercana al parto o en el momento de nacimiento.

Consecuencias para el feto y el neonato

Actualmente existe coincidencia en diferentes estudios realizados, en todos los países de zonas endémicas, en que un porcentaje muy elevado de niños nacidos con infección congénita (60 a 90 %) no presenta sintomatología al nacer ni en los meses subsiguientes, con excepción de algunos trabajos en Bolivia, donde se ha reportado un 50% de niños sintomáticos (. Carlier Y, Torrico F, Basso B., Moretti E, Moya P, Sartori MJ et al 2003)

Los signos clínicos más frecuentes encontrados en los pacientes sintomáticos son: hepatomegalia, esplenomegalia, hepatoesplenomegalia, meningoencefalitis, insuficiencia cardíaca y anemia (Moya P, Moretti E. 1997). Por ello, la hepatomegalia y la esplenomegalia deben ser tenidos en cuenta en zonas endémicas para sospechar la enfermedad, y más aún si existen antecedentes maternos.

La miocarditis ha sido observada con baja frecuencia en nuestra serie, como también en la de otros autores. Cuando ocurre, significa un severo cuadro neonatal que requiere terapéuticas con cardiotónicos y diuréticos, además del tratamiento etiológico. La frecuencia de trastornos neurológicos no ha sido establecida con certeza. Algunos autores refieren que el 50% de casos neonatales presentan

alteraciones del SNC (Howard;1962). Por el contrario, en nuestra serie no encontramos pacientes con manifestaciones clínicas de meningoencefalitis (Moya P 1994). Sin embargo, 12 de 40 pacientes presentaron en forma tardía (más de 10 años) calcificaciones intracraneales, posiblemente producidas por invasión parasitaria asintomática al SNC en los primeros momentos de la enfermedad y antes de recibir tratamiento etiológico, siendo este un argumento mas a favor de la instauración temprana del tratamiento. En infección vectorial ha sido reportado también la presencia de parásitos en LCR en 8 de 11 niños estudiados sin manifestaciones clínicas neurológicas (Hoff. R et al 1978). En países como Argentina, Brasil, Paraguay y Chile, la mortalidad referida a la infección congénita es baja y alcanza cifras que no exceden el 2% (Moya y Moretti 1997). En Bolivia en cambio se han registrado tasas que oscilan entre el 2 y el 12%. (Calier et al, 2003). Al respecto, es necesario tener en cuenta que, cuando la Enfermedad de Chagas congénita está asociada a prematuridad, dificultad respiratoria o sepsis, es difícil distinguir si la muerte es producida por la infección chagásica o por las complicaciones de la prematuridad (Moya P R 1994).

El Laboratorio en la infección congénita

La conducta diagnóstica de las infecciones neonatales en general depende de la factibilidad o no del aislamiento del agente etiológico. En la infección chagásica, es posible la detección y aislamiento del *Trypanosoma cruzi* en sangre de cordón o periférica del neonato. Teniendo en cuenta además que la presencia de anticuerpos maternos impide el diagnóstico temprano y que en Chagas la determinación de IgM y de otros marcadores biológicos de infección no han dado resultados confiables, existe consenso de que el diagnóstico debe realizarse mediante la búsqueda del parásito (Consulta OPS sobre Enfermedad de Chagas congénita, su epidemiología y manejo. 2004).

- Estudios parasitológicos

El diagnóstico parasitológico de la infección congénita puede ser realizado por distintos procedimientos analíticos, dependiendo de la disponibilidad de recursos humanos capacitados y equipamiento en cada laboratorio. Para tal fin puede utilizarse sangre de cordón, o sangre periférica del neonato.

Las metodologías actualmente recomendadas son:

- *Examen en fresco*: es el más simple y consiste en examinar una gota de sangre al microscopio, entre porta y cubreobjetos.

Técnica de concentración de Strout: se realiza en sangre obtenida sin anticoagulante. Una vez retraído el coágulo, se centrifuga a bajas revoluciones, se aspira luego el suero con los hematíes y leucocitos no retenidos por el coágulo y se vuelve a centrifugar a mayor velocidad. El sedimento se observa al microscopio entre porta y cubreobjetos. Para neonatos se puede usar la microtécnica o microstrout, con un volumen de sangre menor (aproximadamente 500 ul, en microtubos de plástico tipo Eppendorf). En nuestra experiencia esta microtécnica tiene una sensibilidad elevada, similar a la técnica del tubo capilar descrita por

primera vez por Woo (1969) con ventajas para el operador por razones de bioseguridad.

Hemocultivo:

Método estandarizado en nuestro laboratorio (Basso B, Albesa I., Moretti E., Eraso A, Kravetz F. 1977; Paolasso R, Basso B. 1979; Basso B, Moretti E. 1984). Brevemente, se siembra sangre de cordón o periférica del neonato, recogida en condiciones de estricta asepsia, en medio monofásico y bifásico. Se incuba a 28°, realizando observaciones microscópicas y subcultivos periódicos, hasta un máximo de 60 días. En nuestra experiencia, la positividad en neonatos infectados se observa generalmente entre los 7 y los 21 días. En los primeros días pueden observarse masas de amastigotes, que luego se transforman en epimastigotes activamente móviles. La confirmación de la presencia de masas de amastigotes se realiza mediante coloración de Giemsa.

Xenodiagnóstico: aún considerado el método de referencia, fue utilizado en nuestro grupo hasta el desarrollo del hemocultivo, siendo posteriormente reemplazado por éste, por su menor agresividad para los pacientes, fundamentalmente en la población neonatal, mayor precocidad de resultados y menor requerimiento en infraestructura.

Otras metodologías, como la investigación de la presencia de antígenos parasitarios circulantes (Moretti E, Basso B, Vottero-Cima E. 1985; Araujo F 1976) y las técnicas de biología molecular, no están actualmente disponibles para su utilización fuera del ámbito de laboratorios de investigación. Las primeras no demostraron poseer suficiente sensibilidad para su utilización en la práctica clínica.

En lo que respecta a los métodos de biología molecular, como la Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que ha significado un extraordinario avance científico, existe acuerdo generalizado de que aún presenta resultados muy controvertidos en el diagnóstico de la infección chagásica, no está suficientemente estandarizada y no ha sido aún validada para su implementación en laboratorios diagnósticos y para estudios epidemiológicos.

En resumen, los métodos parasitológicos clásicos, examen en fresco, microStrout y Hemocultivo empleados secuencialmente, permiten detectar el parásito, y consecuentemente efectuar el diagnóstico de certeza, prácticamente en el 100% de los niños infectados.

- Estudios inmunoserológicos

Los métodos inmunoserológicos tienen la limitación de la presencia de la IgG materna durante los primeros meses de vida. Por ello, las pruebas convencionales, tales como Inmunofluorescencia (IFI), Hemaglutinación indirecta (HAI) y ELISA realizados al momento de nacer dan resultados positivos, independientemente que el recién nacido esté o no infectado. La serología negativa en un neonato hijo de madre chagásica, preconizada por algunos autores como hecho relativamente frecuente, en nuestra experiencia y la de muchos otros grupos de trabajo nunca se presenta en hijos de madres con infección en período indeterminado o crónico, con niveles de anticuerpos detectables con al menos dos técnicas serológicas diferentes. Sí, en

cambio, puede ser una situación posible en hijos de madres con infección aguda, ya que dichas madres pueden no haber positivado aún su serología o presentan resultados discordantes (. Moretti E, Basso B, Castro I, et al, 2005).

La importancia de dosar los niveles de anticuerpos en el recién nacido estriba en la necesidad de tener un resultado basal, para la realización de curvas serológicas, pero nunca para diagnóstico. En los estudios subsecuentes, los niños infectados mantendrán o aumentarán sus títulos de anticuerpos anti *T. Cruzi*. Por el contrario, en niños no infectados la curva de anticuerpos sigue la misma tendencia que la vida media de la IgG, negativizándose en períodos variables, entre los 3 y los 12 meses de vida (Resultados obtenidos en nuestro Centro. Figura 1).

El dosaje de anticuerpos clase IgM, muy útil para toxoplasmosis y otras infecciones materno fetales (Remington J. S. & Desmond G. 1990) no resulta en cambio una alternativa ventajosa para el diagnóstico en enfermedad de Chagas congénita, presentando tanto resultados falsos positivos como falsos negativos. Los primeros se explican por la presencia de anticuerpos tipo factor reumatoideo (Reimer C, Black C, Phillips D. 1975) y los segundos como resultado de la interferencia de la IgG materna y, por otra parte, la posibilidad de infección durante el parto, que provoca un período ventana hasta la aparición de IgM en cantidades detectables.

Existen, por último, estudios serológicos que emplean antígenos recombinantes del *T. Cruzi*, los cuales, teóricamente, deberían demostrar una elevada especificidad si se seleccionan adecuadamente los péptidos antigénicos. El empleo de un único recombinante no ha brindado los resultados esperados, por lo cual actualmente se tiende a utilizar mezclas de recombinantes. Al respecto, deben emplearse siempre métodos estandarizados y validados, por lo tanto comparables en distintos laboratorios.

En síntesis, se podría afirmar que la realización de curvas serológicas continúan siendo el “Gold Standard”, por su elevada sensibilidad, especificidad y valor predictivo, la sencillez operativa y costos accesibles. Las desventajas son que los resultados no son inmediatos, se pueden presentar eventuales pérdidas de los pacientes y debe descartarse la posibilidad de interferencia con anticuerpos maternos. Sin embargo, en términos de salud pública, en el balance costo-beneficio, predominan las ventajas de la serología convencional, con la combinación de dos o más pruebas como IFI, HAI y ELISA, fundamentalmente cuando el neonato-lactante es asintomático y se puede asegurar el control durante el primer año (. Moya P, Moretti E, Paolasso R, Basso B, et al,1989). En este sentido, el trabajo conjunto con los programas de vacunación puede contribuir a la realización del control serológico del hijo de madre chagásica entre los 9 y 12 meses de vida, a los fines de su diagnóstico, tratamiento y control.

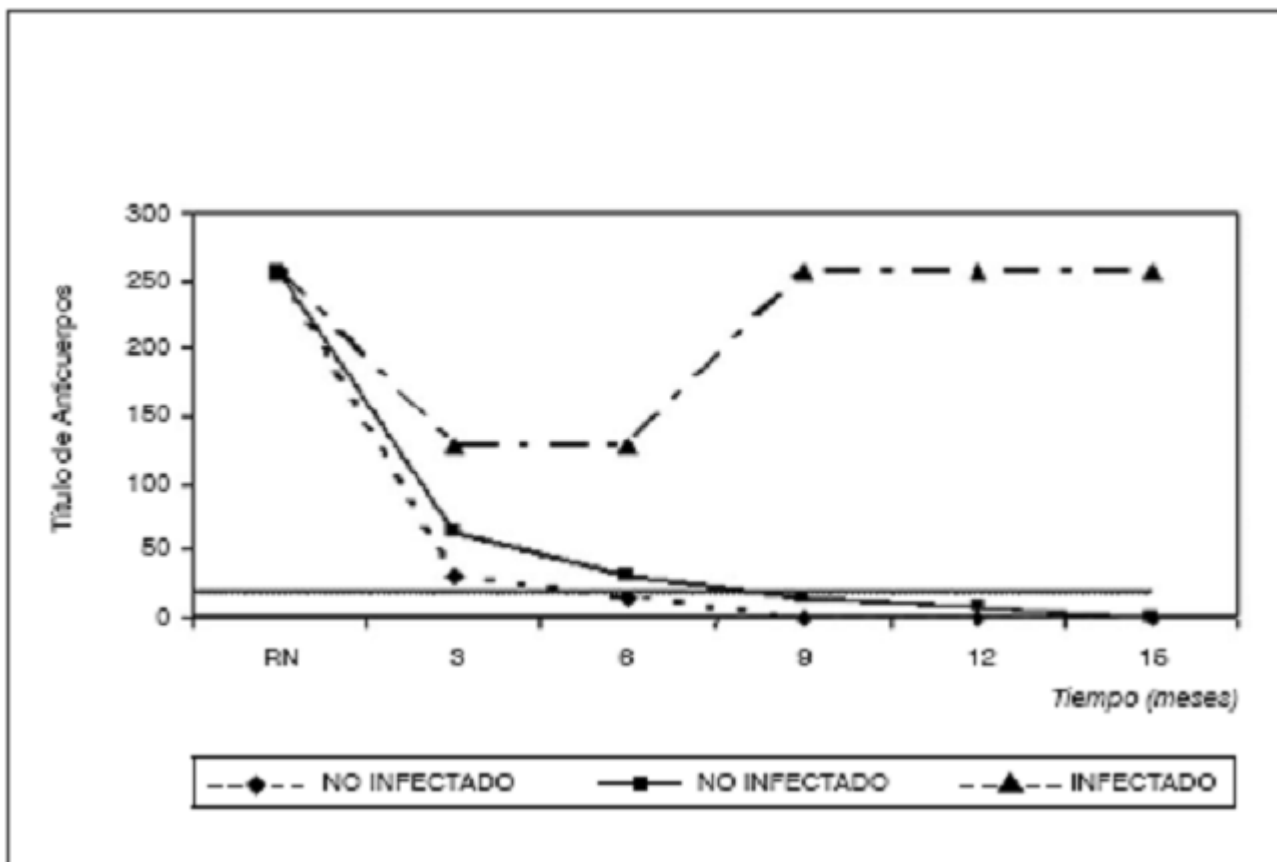


Figura 1.

Ejemplos de curvas serológicas en hijos de madres chagásicas. Niveles de anticuerpos contra *T.cruzi* en hijos de madres serológicamente positivas, durante los primeros 15 meses de vida. La línea horizontal representa el título de corte.

Tratamiento

La terapéutica específica de la enfermedad de Chagas continúa siendo un desafío y una de las principales preocupaciones sanitarias en los países afectados por la endemia (Moya P, Moretti E. 1997). Existen dos drogas disponibles en los distintos países, Nifurtimox y Benznidazol, probadamente eficaces contra el estadio tripomastigote que, sin embargo, tienen problemas de intolerancia y, particularmente en la edad pediátrica, dificultades en la dosificación.

En un estudio longitudinal que a la fecha lleva más de 30 años de seguimiento (Moya P, Basso B, Moretti E. 2005; . Moya P, Paolasso R, Blanco S, Lapacet M, Sanmartino C, Basso B, Moretti E, Cura D. 1985) se observó una elevada eficacia terapéutica, con negativización parasitológica y serológica, en pacientes que fueron tratados antes de los 3 años de vida con Nifurtimox en dosis de 10mg/kg/día durante 60 días o con Benznidazol en dosis de 5 mg/kg/día durante 30 días. En cambio, en aquellos pacientes en los cuales el tratamiento se realizó después de los 3 años de vida, la respuesta terapéutica fue

menos eficaz. Otros autores encontraron resultados similares, con negativización serológica en algunos de los controles y posterior repositivización sin permanencia en zona endémica ni historia de transfusiones (Castro I, comunicación personal).

Los efectos secundarios más frecuentemente observados fueron: Anorexia (58%), irritabilidad (46%), vómitos (22%), diarrea (7%) y erupciones cutáneas (5%)(26). El 20% de los niños tratados no presentó ningún efecto.

Tiene particular interés remarcar dentro de los efectos adversos en lactantes, la pérdida de peso o la falta de crecimiento ponderal durante el tiempo de ingestión de la droga. En los estudios citados esta detención del crecimiento fue reversible y el crecimiento volvió a la normalidad al finalizar la terapia. Si existe una adecuada explicación a los padres y un control cercano sobre estos efectos no hay necesidad de suspender el tratamiento. Es importante destacar que la tolerancia a las drogas es mayor cuando menor es la edad de instauración del tratamiento específico.

En algunos de los niños tratados con Nifurtimox o Benznidazol se realizaron estudios cromosómicos (Moya PR, Trombotto G. 1988) observándose alteraciones como presencia de micro núcleos, metafases pulverizadas y “gaps” o roturas cromosómicas, las que revirtieron al terminar el tratamiento no observándose secuelas en el mediano y largo plazo de este efecto clastogénico.

En resumen, las drogas actualmente disponibles no son inocuas y presentan efectos adversos, por lo cual es necesario realizar un diagnóstico correcto de infección antes de decidir el tratamiento, como también un adecuado asesoramiento a los padres.

De acuerdo a la experiencia adquirida por nuestro grupo, llegamos a la implementación del siguiente algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la infección congénita (Figura 2). Si la embarazada es serológicamente positiva o cursa el período agudo de la infección, se debe investigar la presencia de parásitos en sangre de cordón o del RN, la detección de tripanosomas es indicación del tratamiento del niño. Si los estudios parasitológicos son negativos, el diagnóstico o el descarte de infección congénita se debe realizar mediante curvas serológicas. La serología en el momento del nacimiento tiene valor solamente como estudio de base.

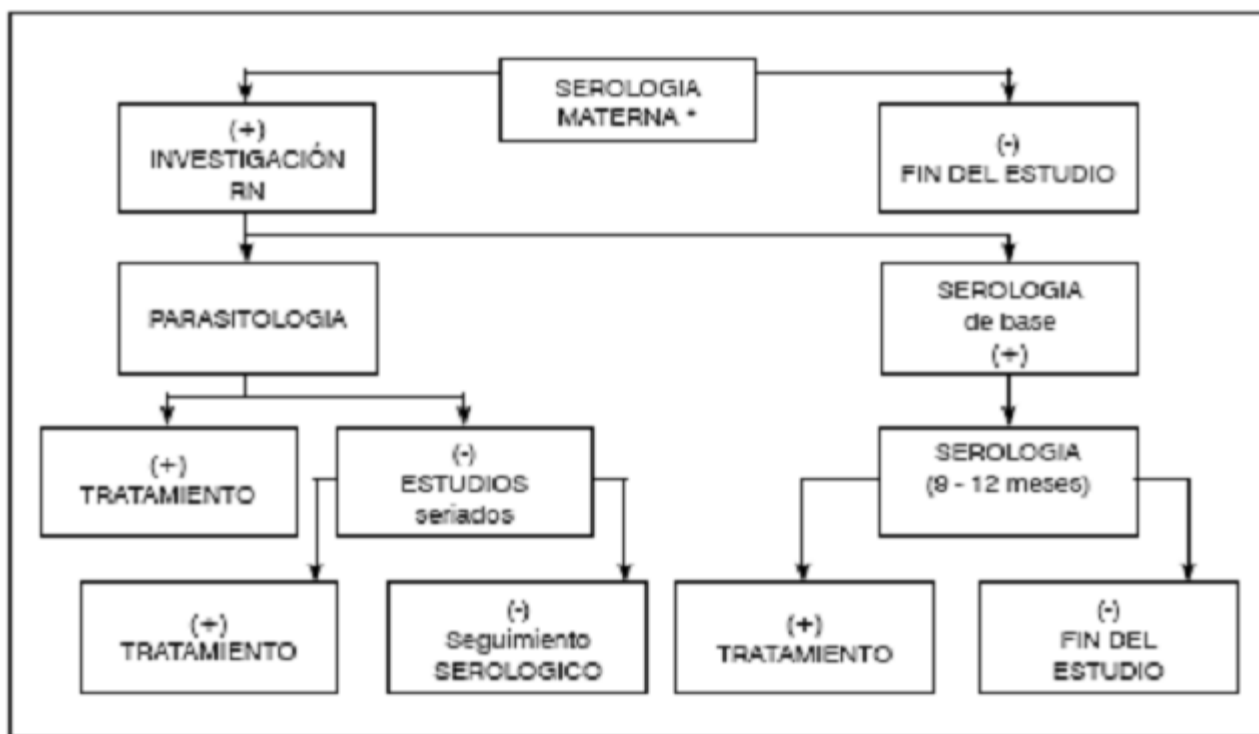


Figura 2.

Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Chagas congénita en hijos de madres con infección en período indeterminado o crónico.

* En embarazadas con probable infección aguda, búsqueda de parásitos tanto en la madre como en el RN

En muchos casos en los cuales no ocurre transmisión madre-hijo la negativización serológica se produce antes de los 9 meses, y en centros que tengan posibilidad de realizar controles periódicos a los pacientes, el descarte de infección puede lograrse entre los 3 y 6 meses. Por otra parte, serológicamente no se puede confirmar la infección del niño hasta después de asegurarse la desaparición de los anticuerpos maternos lo cual, según el consenso actual (Carlier Y, Torrico F, Basso B., Moretti E, Moya P, Sartori MJ et al 2003; Moya PR, Trombotto G. 1988), ocurre entre los 9 y 12 meses. Desde el punto de vista sanitario esto permite coordinarlo con los controles anuales y/o con esquemas de vacunación, y es un protocolo más factible de realizar en zonas rurales o de difícil acceso. Debe tenerse en cuenta también en este sentido que la terapéutica es igualmente eficaz independientemente de la vía de infección del niño (congénita, vectorial, transfusional, digestiva).

Seguimiento en pacientes tratados

A pesar de la numerosa información disponible sobre la fase aguda de la enfermedad en edad perinatal y pediátrica, son escasos los informes de seguimiento a largo plazo. Las posibilidades evolutivas pueden depender de factores

epidemiológicos diversos, como también de la interferencia que la terapéutica específica tiene sobre la historia natural de la infección. Así, es necesario diferenciar entre los pacientes curados, que negativizan su parasitología y serología en seguimientos prolongados y aquellos que no responden al tratamiento. En estos últimos, si bien los estudios parasitológicos pueden negativizarse prácticamente en forma permanente, la serología se negativiza en los primeros tiempos, para luego repositivizarse (con títulos bajos) y permanecer estable en su evolución (28). Es importante destacar que existe consenso respecto de que el criterio de curación es la negativización serológica persistente.

En la serie de 46 pacientes tratados y negativizados serológica y parasitológicamente, en períodos comprendidos entre los 13 y 15 años postratamiento, los estudios clínicos, radiológicos, ecocardiológicos, y aquellos que evaluaban la función sistólica y diastólica con cámara gamma, fueron normales (Moya P, Basso B, Moretti E.2005). Estos estudios fueron repetidos con idénticos resultados en pacientes que sobrepasaron los 35 años de edad, período en el cual comienzan a presentarse las alteraciones cardíacas en la evolución natural de la enfermedad.

Conclusiones acerca del estado actual del conocimiento

- La enfermedad de Chagas en embarazadas, que habitualmente cursan la etapa inaparente o crónica de la enfermedad, no debe ser considerada de riesgo perinatal: no provoca abortos, malformaciones, alteraciones en la gestación, problemas con la viabilidad ni desnutrición fetal.

- La incidencia de transmisión congénita oscila entre el 2 y el 7% según la mayoría de los autores. La infección fetal puede producirse durante toda la gestación y en el momento del parto. Esto tiene implicancias diagnósticas, pues se han observado niños infectados con parasitología negativa al nacer, que se positivizan durante las primeras semanas, en los cuales es posible descartar transmisión vectorial, transfusional o digestiva.

- La mayoría de los casos son asintomáticos. Cuando existen signos o síntomas, los más importantes son hepatomegalia y esplenomegalia. La insuficiencia cardíaca (miocarditis) y las manifestaciones clínicas neurológicas (meningoencefalitis) se observan con muy baja frecuencia. En nuestra casuística no existió ningún caso de prematuridad extrema.

- Los estudios histológicos indican que la placentitis chagásica no es sinónimo de infección fetal, independientemente del período de infección en que se encuentra la madre, y que placentas negativas no descartan la infección vertical. La infección del cordón umbilical, en cambio, confirma la infección congénita.

- Los métodos parasitológicos (gota fresca, microstrout y hemocultivo) son de elección para diagnosticar la enfermedad en los primeros 9 meses de vida.

- Las reacciones serológicas pueden determinar el diagnóstico después de los 9-12 meses de vida, cuando los anticuerpos maternos desaparecen de la circulación del niño.

- La experiencia de 35 años de seguimiento en nuestro grupo reveló que aquellos pacientes con infección comprobada que recibieron Nifurtimox o Benznidazol antes

de los tres años de edad, negativizaron su parasitología y su serología en forma persistente. En cambio, en aquellos niños cuya terapéutica fue aplicada después de esa edad, la respuesta serológica fue similar a la observada en pacientes adultos tratados durante el período indeterminado.

Perspectivas futuras

Luego de la descripción acerca del estado actual de los conocimientos sobre distintos aspectos de la infección congénita, corresponde preguntarse cuales son los motivos por los cuales el diagnóstico, el tratamiento y la prevención no son adecuadamente aplicados en la mayoría de los países del área, con el consiguiente subdiagnóstico y pérdida de la posibilidad única de tratamiento y curación en muchos niños. Solamente en Argentina se estiman unos 2.000 casos anuales de infección congénita, de los cuales se diagnostica y trata adecuadamente menos del 10%. Ello significa que muchos de estos niños pasarán a las siguientes etapas de la enfermedad, con todo lo que ello trae aparejado: discriminación laboral, diseminación de la infección por futuras madres infectadas, incremento de los costos en salud por tratamiento de futuros cardiópatas, entre otros.

Existen, a nuestro juicio, por lo menos tres condiciones en gran medida responsables por el inadecuado abordaje y manejo del problema de la infección congénita:

- **Educación**

En la Enfermedad de Chagas en general, y en la infección congénita en particular, los conocimientos acerca del manejo diagnóstico, terapéutico y sanitario no están debidamente internalizados en los profesionales de la salud de la mayoría de los países endémicos. Ello ocurre fundamentalmente, a nuestro juicio, por la carencia de una apropiada formación a nivel universitario. El profesional egresado de la generalidad de las universidades donde la Enfermedad de Chagas es endémica no posee sólidos conocimientos sobre ésta y otras endemias regionales y, por lo tanto, durante su desempeño posterior dichas patologías no forman parte de su razonamiento clínico-epidemiológico. En otras carreras del área de salud, como la de Bioquímicos o Analistas de Laboratorio, tampoco existe una formación teórico-práctica que le permitan adquirir conocimientos y destrezas que luego deben ser aplicadas para el diagnóstico, la vigilancia epidemiológica o el monitoreo terapéutico.

En definitiva, el desconocimiento de los profesionales de la salud acerca de la Enfermedad de Chagas es un factor de riesgo, porque malogra la prevención, dificulta el diagnóstico y frustra la posibilidad de una adecuada terapéutica.

Si se decide abordar este problema, para el cual existen soluciones posibles, los efectos pueden verse a corto plazo en lo relativo a un mejoramiento en la eficiencia del diagnóstico y tratamiento. En cambio en el aspecto preventivo los resultados necesariamente se darán en el mediano plazo, pues la única forma de disminuir la incidencia de la infección congénita es la reducción de la cantidad de mujeres infectadas. Consideramos necesario y viable proponer, a través de la comunidad

científica interesada en el problema, de organizaciones como OPS/OMS y, por cierto, de las autoridades de salud, una serie de acciones como las siguientes:

I) Proponer a las autoridades universitarias y a los docentes de todas las carreras relacionadas con Salud que se profundice la enseñanza sobre Enfermedad de Chagas y, subsidiariamente, de otras patologías regionales;

II) Ofrecer la participación de investigadores y profesionales especializados en la actualización de docentes universitarios y en el dictado del tema en cursos regulares de las diferentes carreras (en este aspecto en particular nuestro grupo de trabajo tiene una experiencia positiva en Facultades de Medicina, Bioquímica y Biología de distintas universidades de Córdoba, Argentina);

III) Incluir la Enfermedad de Chagas en la oferta docente y el pensamiento sobre enfermedades regionales en los estudiantes universitarios.

▪ **Política sanitaria**

En diferentes países del área endémica se lograron significativos éxitos en la lucha antivectorial alcanzándose la interrupción de la transmisión, lo cual significa un avance importante en la lucha contra la Enfermedad de Chagas que deberá ser mantenido en el tiempo. En otros países dichos logros fueron parciales, algunos están mejorando en los distintos aspectos del control (vectorial, transfusional) y en otros la situación está aún lejos de ser asumida y, por lo tanto, controlada. Tanto en los países en los que se logró la interrupción de la transmisión vectorial y transfusional como en aquellos en los cuales aún esa meta dista de ser alcanzada, la infección congénita está incrementando su importancia epidemiológica y es la principal responsable de la urbanización de la enfermedad y su difusión hacia áreas tradicionalmente no endémicas. Por lo tanto, es fundamental que las autoridades sanitarias intervengan activamente en las estrategias para controlar y en el futuro disminuir esta importante vía de transmisión de la enfermedad, como lo establece la Ley 26.281 promulgada en setiembre del 2007, cuyo **ARTICULO 4º**, establece — *Es obligatoria la realización y la notificación de las pruebas diagnósticas establecidas según Normas Técnicas del Ministerio de Salud, en toda mujer embarazada, en los recién nacidos, hijos de madres infectadas, hasta el primer año de vida y en el resto de los hijos, menores de CATORCE (14) años de las mismas madres y, en general, en niños y niñas al cumplir los SEIS (6) y DOCE (12) años de edad, según establezca la autoridad de aplicación.*

▪ **Disponibilidad terapéutica**

Es conocido que hasta el momento existen sólo dos drogas disponibles para el tratamiento etiológico de la Enfermedad de Chagas, y que dichas drogas son probadamente eficaces en la curación de la infección aguda y congénita. Sin embargo, además de los efectos secundarios, de su falta de eficacia en los estadios más avanzados de la enfermedad, y de la dificultad de provisión en algunos países, existe un problema concreto para la terapéutica en neonatos, lactantes y niños, cual es la falta de una forma farmacéutica pediátrica. En el Consenso de Cochabamba (Carlier Y, Torrico F, Basso B., Moretti E, Moya P, Sartori MJ et al 2003;) y en la reunión de OPS de Montevideo (Consulta OPS sobre Enfermedad de Chagas

congénita, su epidemiología y manejo.2004) se produjeron documentos que, entre otros aspectos, abordaron este problema. Consideramos que en este momento los gobiernos de la región y los organismos intergubernamentales (MERCOSUR, Pacto Andino, otros) deberían esforzarse seriamente en conseguir que se comience la producción de formas pediátricas, únicas capaces de garantizar la dosificación correcta, evitando la sobredosificación, y sus consiguientes efectos secundarios, o la subdosificación y falta de efectividad terapéutica. Esto tiene mayor fuerza si se considera que el 80% de los nuevos casos se producen en la edad pediátrica, por cualquiera de las vías de transmisión de la infección.

Como conclusión final:

Existiendo protocolos de diagnóstico y tratamiento probadamente eficaces y técnicamente accesibles **no debería existir un sólo niño con infección chagásica, que pierda su oportunidad de ser curado!!**

Referencias

- Araujo F. Immunology of Chagas disease. I Circulating antigens in mice experimentally infected with *T. cruzi*. Rev Inst Med Trop São Paulo 1976; 18:433-38.
- Basso B, Albesa I., Moretti E., Eraso A, Kravetz F. Infección natural de *Calomys musculinus* por *Trypanosoma cruzi*. Rev Asoc Arg Microbiol 1977; 9: 11-16.
- Basso B, Moretti E. Detección del *Trypanosoma cruzi* por hemocultivo en pacientes con Enfermedad de Chagas crónica. Medicina (Buenos Aires) 1984; 44: 41-47.
- Bittencourt AL. Incidência da transmissão congênita da doença de Chagas em abortos. Rev Inst Med Trop São Paulo 1972;14(4):257-59.
- Brabin L. The epidemiological significance of Chagas disease in women. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1992; 87:73.
- Consulta OPS sobre Enfermedad de Chagas congénita, su epidemiología y manejo. OPS. DPC/CD y CLAP. Montevideo, Uruguay junio 2004.
- Carlier Y, Torrico F, Basso B., Moretti E, Moya P, Sartori MJ et al Congenital infection with *Trypanosoma cruzi*: From mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control. Rev Soc Bras Med Trop 2003; 36:767-71.
- Dao, LL. Otros casos de enfermedad de Chagas en el Estado Guárico (Venezuela). Formas agudas y crónicas. Observación sobre enfermedad de Chagas congénita. Revista Policlínica de Caracas, 17: 17-32 1949
- Fretes RE, Fabro SP. de *In vivo* and *in vitro* analysis of lysosomes and acid phosphatase activity in human chagasic placentas. Experimental and Molecular Pathology 1995; 63: 153-160.
- Hoff. R, Teixeira R., Carvalho J., Mott K. *Trypanosoma cruzi* in the cerebrospinal fluid during the acute stage of Chagas Disease. N Eng J Med;298:604-606. 1978
- Hoff. R, Teixeira R., Carvalho J., Mott K. *Trypanosoma cruzi* in the cerebrospinal fluid during the acute stage of Chagas Disease. N Eng J Med;298:604-606. 1978
- Howard JE. La enfermedad de Chagas congénita. Santiago: Ed Standler. Universidad de Chile. Colección monografías biológicas 16, 1962.
- Kirchoff L. American trypanosomiasis (Chagas' disease). A tropical disease now in the United States. New England J Medicine 1993; 329:639-44.
- Moretti E, Basso B, Castro I, Carrizo Paez M, Chaul M, Barbieri G, et al. Chagas' disease: study of congenital transmission in cases of acute maternal infection. Rev Soc Bras Med Trop 2005; 38:53-55.
- Moretti E, Basso B, Vottero-Cima E. Exoantigens of *T. cruzi*. Conditions for their detection and immunoproperties in experimental infections. J Protozool 1985; 32:150-53.
- Moya P. El hijo de madre chagásica. Tesis doctoral. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina, 1977
- Moya PR Enfermedad de Chagas en la infancia. *In*: La Enfermedad de Chagas y el Sistema Nervioso .OPS Publicación Científica N° 547, 1994.

- Moya P, Basso B, Moretti E. Enfermedad de Chagas congénita: Aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. Experiencia de 30 años de seguimiento *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38 (Suppl 11): 33-40.
- Moya P, Moretti E. Doença de Chagas congênita. *In: Clínica e Terapêutica da Doença de Chagas*. Pinto Dias JC e Rodrigues Coura J. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1997. Cap. 22 p. 383-410.
- Moya P, Moretti E, Paolasso R, Basso B, Blanco S, Sanmartino C. Enfermedad de Chagas neonatal. Diagnóstico de Laboratorio durante el primer año de vida. *Medicina (Buenos Aires)* 1989; 49:595-99.
- Moya P, Paolasso R, Blanco S, Lapacet M, Sanmartino C, Basso B, Moretti E, Cura D. Enfermedad de Chagas: Resultados terapéuticos en niños en los primeros meses de vida. *Medicina (Buenos Aires)* 1985; 45:553-558.
- Moya P, Villagra L, Risco J. Enfermedad de Chagas Congénita: hallazgos anatomopatológicos en placenta y cordón umbilical. *Rev Fac Cienc Med Córdoba* 1979; 37:21-27.
- Moya PR, Trombotto G. Enfermedad de Chagas: efecto clastogénico de Nifurtimox y Benznidazol en niños. *Medicina (Buenos Aires)* 1988; 48:487-491.
- Nattan-Larrier ML. Hérité des infections expérimentales a *Schizotrypanum cruzi*. *Bulletin de la Societé de Pathologie Exotique*. 14:232-38. 1921
- Paolasso R, Basso B. Hemocultivos en la Enfermedad de Chagas-Mazza neonatal. *Pren Med Argent* 1979; 66:594-597.
- Rassi A, Borges C, Koeberle F, De Paula OH. Sobre a transmissão congênita da doença de Chagas. *Rev Goiania Med* 1958; 4:319-32.
- Rassi A, Luchetti AO. Specific Treatment for *Tripanosoma cruzi* infection (Chagas disease). *In: American Tripanosomiasis*. Kevin M Tyler and Michael A. Miles. Norwell: Ed. Kluwer Academic Publisher 2003. P 117- 25.
- Reimer C, Black C, Phillips D. The specificity of fetal IgM: antibody or anti-antibody?. *Ann New York Aca Sci* 1975; 254:77-78.
- Remington J. S. & Desmond G. Toxoplasmosis. *In: Remington J & Klein J. Infectious Diseases of the fetus and newborn infants*. New York: Saunders Co. 1990. p.89-195
- Saleme A, Yanicelli G, Iñigo L, Valperga S, Alonso E. Enfermedad de Chagas Mazza en Tucumán. *Arch Argent Pediatr* 1971; 69:162-16.
- Sartori M .J. , Mezzano L., Lin S., Muñoz S, Fabro S.P. Role of placental alkaline phosphatase in the internalization of trypanomastigotes of *T. cruzi* into HEP2 cells. *Trop.Med. Int. Health*. 8 :832-839.2003
- Souza Campos E. Transmissao intra-uterina do *Tripanosoma cruzi* na infeccao experimental do cao. *Anais da facultade de Medicina de Sao Paulo*. 3: 35-39. 1928
- Trombotto G. Estudio epidemiológico sobre malformaciones congénitas en el Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología UNC. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. 2002
- Woo PT. The haematocrit centrifuge technique for the detection of trypanosomes in blood. *Can.J Zool* 1969; 47 :921-24.1977.