

Enfermedad de Chagas y síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Marcelo Corti

Unidad 10
Hospital
de Enfermedades
Infecciosas
F.J. Muñiz
Buenos Aires
Argentina

Resumen

La enfermedad de Chagas puede reactivarse en pacientes con sida y severa inmunodeficiencia. Generalmente se presenta bajo la forma de compromiso cerebral como lesiones de masa cerebral ocupante o meningoencefalitis aguda difusa o de miocarditis aguda. La manifestación más común son las lesiones cerebrales ocupantes. El diagnóstico precoz y el tratamiento específico pueden mejorar el pronóstico de estos pacientes. La enfermedad de Chagas debe incluirse entre las complicaciones oportunistas en los pacientes con enfermedad VIH/sida avanzada y recuentos de linfocitos T CD4 + de menos de 100 células/ μ L.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. SIDA. VIH.

Summary

Chagas' disease can reactivate in patients with AIDS and generally present with acute and severe illness, in particular as brain mass lesion or an acute diffuse meningoencephalitis or myocarditis. The central nervous system tumor-like lesion is the most common manifestation of Chagas' disease reactivation in HIV-seropositive patients. Early diagnosis and specific treatment are necessary to improve the prognosis of this patients. Chagas' disease should be included among the opportunistic complications in patients with advanced HIV disease and CD4 T counts less than 100 cell/ μ L.

Key words: Chagas' disease. AIDS. HIV.

Introducción

La enfermedad de Chagas-Mazza o Tripanosomiasis cruzi humana es una parasitosis producida por el protozoo flagelado *Tripanosoma cruzi*, descubierto en Minas Gerais, Brasil en 1909 por Carlos Chagas quien, en homenaje a su maestro Osvaldo Cruz, le dio la citada denominación. La enfermedad transcurre en dos periodos, uno agudo septicémico y con compromiso predominante del corazón y sistema nervioso central, y otro crónico caracterizado por la

miocarditis y las megavísceras. Se trata de una patología endémica de Latinoamérica porque los vectores naturales de la misma están localizados en el continente americano.

En la Argentina desde 1926, Salvador Mazza llevó a efecto numerosos estudios acerca de esta parasitosis y sus vectores conocidos como vinchucas en Argentina y barbeiros en el Brasil¹.

Etiología

Tripanosoma cruzi es un protozoario eucariota que mide entre 5 y 25 μ de largo por 3 a 5 μ de ancho según el estadio. Posee una única mitocondria que recorre todo el citoplasma y que presenta una zona denominada cinetoplasto que contiene el DNA. Adyacente al cinetoplasto se encuentra el nacimiento del flagelo. La existencia, posición o ausencia de este elemento y su ubicación en relación al núcleo dependen de cada estadio del parásito. De esta manera, se reconocen tres estadios: amastigote, que es la forma intracelular en el hombre y los mamíferos; epimastigote, que es una forma transicional que sólo se observa en el intestino del insecto vector, y tripomastigote, que existe en la ampolla rectal del insecto vector (tripomastigote metacíclico) y en la sangre y otros fluidos del hombre y mamíferos como forma circulante.

Patogenia

El curso fisiopatogénico de la enfermedad transcurre lentamente, desde una fase inicial agresiva parasitaria-inflamatoria, seguida de una larga etapa inmunopatogénica, citológica y humoral. *Tripanosoma cruzi* tiene un gran tropismo por el músculo estriado, en especial por el miocardio, y también por

Correspondencia:
Marcelo Corti
Puán 381, 2°
C1406CQG
Buenos Aires. Argentina

el SNC y los ganglios del sistema nervioso autónomo. Durante la etapa aguda de la enfermedad las lesiones responden a la acción directa del parásito y, en menor medida, a mecanismos inmunológicos. Después de un período de latencia variable, en el que se comprueban parasitemias transitorias, sobrevienen las manifestaciones de la fase crónica que parecen depender más de mecanismos inmunitarios que de la presencia del propio parásito. Algunas lesiones como el megaesófago o megacolon responderían a un mecanismo de denervación y otras alteraciones reológicas y de la microcirculación.

Epidemiología

La Tripanosomiasis cruzi es la patología endémica que ocupa el tercer lugar en prevalencia e incidencia de casos en Latinoamérica, después del paludismo y la esquistosomosis, y el cuarto lugar en morbilidad y mortalidad^{2,3}. Es endémica del continente americano, desde el sur de Estados Unidos hasta el sur de Argentina. De acuerdo con cifras de la OMS, el número de personas expuestas al riesgo de contraer esta infección se calcula entre 90 y 100 millones de americanos. En términos estadísticos, y de acuerdo con la misma fuente, existen en América Latina de 16 a 18 millones de personas con serorreacciones positivas o parasitemia detectable, con 45.000 muertes al año, la mayoría debida a miocardiopatía dilatada específica⁴.

Del total de infectados entre 5 y 6 millones de personas, según la región considerada, evolucionarán hacia el desarrollo de síndromes viscerales de agravamiento progresivo y cronicidad difícilmente curable. Un 27% desarrollarán cardiopatía compleja arritmogénica y cardiodilatante. Un 6% presentarán trastornos digestivos caracterizados por megavisceras y de un 3% a un 5% padecerán trastornos neurológicos centrales y/o periféricos⁵.

En la Argentina la población expuesta alcanza a 7 millones de habitantes, con 2,6 millones de infectados y 400.000 de ellos que presentan alguna forma de compromiso cardíaco. De estos un 30% desarrollará en forma alejada distintas manifestaciones de compromiso cardíaco y sólo un 5% de ellos evolucionará hacia la insuficiencia cardíaca. Desde el año 1981, con la puesta en marcha de la llamada *Iniciativa del Cono Sur*, adoptada por las autoridades sanitarias de Argentina, Brasil, Chile, Bolivia, Paraguay y Uruguay, se han obtenido descensos significativos en las tasas de prevalencia. Para nuestro país **han significado en 25 años un descenso del 13,5%**

al 7% de parasitados. Esta iniciativa ha logrado que en algunos países como Uruguay la transmisión vectorial haya sido interrumpida exitosamente⁴.

Actualmente, el crecimiento de las grandes ciudades y la migración interna de sus habitantes han urbanizado la enfermedad de Chagas y posibilitado la transmisión interhumana a través de transfusiones de sangre y hemoderivados.

La forma habitual de transmisión del *Tripanosoma cruzi* al hombre en áreas endémicas es a través del insecto hematófago infectado que después de alimentarse deja sobre la piel o mucosas sus deyecciones cargadas de parásitos. Estos atraviesan las mucosas o penetran a través de la piel por alguna solución de continuidad invadiendo las células adyacentes.

La segunda vía de transmisión de esta parasitosis es a través de las transfusiones de sangre y hemoderivados contaminados. Esta posibilidad sospechada en el año 1935 se confirmó de forma definitiva a partir de 1940⁴. La tasa de prevalencia de la infección entre los donadores de sangre oscila entre 0,15% en Ecuador a más del 40% en Bolivia, con altas tasas de seroprevalencia en algunas regiones de Argentina, Paraguay y Chile^{6,7}. El parásito puede permanecer viable hasta por lo menos 18 días en las condiciones en que habitualmente se acondiciona la sangre en los bancos. El riesgo de transmisión aumenta proporcionalmente con el número de transfusiones y esta vía de inoculación puede evitarse descartando a los donadores serorreactivos para esta enfermedad y a través de la quimioprofilaxis de los hemoderivados usando drogas tripanomicidas⁷. Sólo 3 países latinoamericanos, Argentina, Brasil y Uruguay, tienen legislación establecida acerca del control de la sangre de bancos.

La transmisión vertical, transplacentaria, del *T. cruzi* ya fue señalada en estudios publicados en 1940. Se comprueba entre el 0,5% y el 10% de los hijos de madres chagásicas según la región considerada^{8,9}. El control serológico de la mujer embarazada, el diagnóstico precoz y el tratamiento de los recién nacidos infectados son las medidas a implementar para reducir esta forma de transmisión.

Otras probables formas de transmisión menos frecuentes incluyen la leche materna, la contaminación accidental en el laboratorio y comienza a ser preocupante una forma de transmisión potencial ligada al trasplante de órganos. En este caso, si el donador está infectado, los parásitos existentes en el órgano podrían originar una infección aguda grave en el receptor inmunosuprimido.

Finalmente, la drogadicción endovenosa, compartiendo agujas y jeringas contaminadas, constituye en la actualidad otra forma de transmisión de la infección chagásica que ha incrementado el diagnóstico de esta parasitosis en las grandes ciudades¹.

La vía de transmisión oral de *Trypanosoma cruzi* es común en el ciclo silvestre de esta enfermedad; los ensayos de laboratorio han demostrado que la transmisión oral es posible a través de alimentos contaminados. En humanos, esta vía no ha sido completamente documentada, pero ha sido fuertemente sospechada en algunos casos¹⁰.

Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Chagas en pacientes con SIDA

La reactivación de la enfermedad de Chagas crónica es infrecuente. Sin embargo, las exacerbaciones agudas de la infección crónica por *T. cruzi* pueden ocurrir en pacientes inmunosuprimidos, especialmente en aquellos con compromiso de la inmunidad celular como ocurre en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)¹. En los pacientes con sida el mayor riesgo de reactivación ocurre cuando los recuentos de linfocitos T CD4+ se encuentran por debajo de 200 cel/μl.

Estas reactivaciones suelen acompañarse de elevadas parasitemias¹¹ y se caracterizan por el compromiso del sistema nervioso central (SNC) y el miocardio.

La primera descripción acerca de la asociación entre enfermedad de Chagas y sida apareció en 1990 y fue publicada por Del Castillo, *et al.*¹² en un paciente hemofílico que fué intervenido quirúrgicamente con el diagnóstico de glioma cerebral. A partir de ese momento las publicaciones posteriores confirmaron que en los pacientes con enfermedad avanzada debida al virus de la inmunodeficiencia humana tipo-1 (VIH-1) lo más frecuente es el compromiso del SNC bajo la forma clínica de masas cerebrales ocupantes¹³⁻¹⁶ (chagomas) o la meningoencefalitis aguda difusa. Los chagomas cerebrales constituyen lesiones focales, generalmente múltiples y con necrosis, indistinguibles clínica y radiológicamente de las provocadas por *Toxoplasma gondii*. En este sentido, algunos estudios han comprobado que la encefalitis necrotizante focal debida al *Toxoplasma gondii* compromete, con mayor frecuencia, la corteza cerebral y los ganglios basales, mientras que las lesiones debidas a *Trypanosoma cruzi* se localizan en la sustancia blanca y ocasionalmente se extienden dentro de

la corteza. Las hemorragias intralesionales, la existencia de signos de desmielinización y la detección de microorganismos son más frecuentes en la enfermedad de Chagas que en la encefalitis por toxoplasma¹⁷. Las lesiones focales cerebrales debidas al *Trypanosoma cruzi* muestran una extensa necrosis hemorrágica con angeitis obliterante e infiltrado perivascular compuesto por células gliales, macrófagos y células endoteliales con numerosos amastigotes de *T. cruzi* en su interior¹.

La meningoencefalitis difusa es menos frecuente como forma de presentación clínica que las lesiones focales y presenta las características de una meningitis parasitaria con abundantes tripomastigotes en el líquido cefalorraquídeo (LCR) fácilmente identificables con la tinción de May Grünwald Giemsa^{1,18,19}.

El segundo órgano blanco de la reactivación de la enfermedad de Chagas crónica en pacientes con sida es el miocardio. La miocarditis aguda se expresa por un cuadro de arritmias e insuficiencia cardíaca congestiva, de evolución rápida y generalmente fatal²⁰. La miocarditis se caracteriza por un agrandamiento del corazón en el exámen macroscópico y necrosis miocárdica confluyente con infiltrado mononuclear y tejido miocárdico reemplazado por fibrosis. También se observan nidos de amastigotes intracelulares. Tanto en SNC como en miocardio, la inmunomarcación posibilita el diagnóstico de certeza^{21,22}.

Otras manifestaciones menos frecuentes de la reactivación de la enfermedad de Chagas en pacientes con sida incluyen la peritonitis espontánea²³ con identificación de tripomastigotes de *T. cruzi* en el líquido ascítico y la diarrea crónica con identificación de amastigotes de *T. cruzi* en biopsias duodenales²⁴.

Enfoque de los pacientes con sida y reactivación de la enfermedad de Chagas

El compromiso del SNC por *T. cruzi* en pacientes con sida que presentan un síndrome de masa cerebral ocupante obliga al diagnóstico diferencial con la toxoplasmosis y los linfomas primarios del SNC que son las etiologías más comunes. Las pautas consideradas en la práctica diaria incluyen el diagnóstico de Chagas recién cuando se efectúa la biopsia estereotáxica de las lesiones frente al fracaso del tratamiento antitoxoplasma. Al igual que otros autores creemos que este concepto es erróneo, especialmente en aquellos países con alta prevalencia de infección por *T. cruzi*, y conlleva un retraso en el diagnóstico y

en la implementación del tratamiento que, sin duda, empeoran el pronóstico^{1,25}. Igual que en el caso de la toxoplasmosis cerebral, no existen neuroimágenes patognomónicas del Chagas. Los granulomas chagásicos son lesiones únicas o múltiples, de gran tamaño, que captan el contraste formando un grueso anillo de refuerzo periférico con importante edema perilesional y efecto de masa.

Es esencial tener presente que la búsqueda del parásito en estos pacientes es más rentable que en el caso de la toxoplasmosis y ofrece alternativas terapéuticas valiosas. Por esta razón, aquellos pacientes con sida y lesiones neurológicas focales deberán ser estudiados a su ingreso con serología para Chagas y mediante la búsqueda de parásitos en sangre, a través del microhematocrito, la gota gruesa o el método de triple centrifugación de Strout¹¹. Cuando se detecte parasitemia, y tomando las precauciones por la posible hipertensión endocraneana presente, deberá realizarse una punción lumbar con el fin de detectar tripomastigotes en el sedimento del centrifugado del LCR mediante la coloración de Giemsa²⁶. El estudio histológico de muestras obtenidas por biopsia estereotáxica o endomiocárdica así como la inmunomarcación permiten confirmar el diagnóstico de encefalitis o miocarditis chagásica. Se encuentra en desarrollo la PCR para la detección del DNA del *Trypanosoma cruzi* en el LCR y material obtenido por biopsias²⁴.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Chagas en pacientes con sida y otras inmunodeficiencias es generalmente problemático. Las drogas que se utilizan son idénticas a las que se indican en inmunocompetentes. De esta manera, existen dos fármacos efectivos como parasiticidas: el nifurtimox y el benznidazol. El nifurtimox se usa en dosis de 8 a 10 mg/kg/día en tres administraciones diarias, sin pasar de 700 mg diarios durante un plazo de 60 a 120 días. Este fármaco cuenta con un pequeño margen de seguridad y sus efectos adversos incluyen convulsiones, polineuritis, trastornos psiquiátricos y, entre los adultos, la anorexia es frecuente. También puede provocar manifestaciones dermatológicas incluyendo eritrodermia descamativa y es bien manifiesta su acción tipo "antabuse".

El benznidazol, fármaco de elección en adultos, es un inhibidor de la síntesis de proteínas y del RNA del parásito y se utiliza a la dosis de 5/mg/kg/día en dos administraciones diarias por 30 a 60 días. Entre sus

efectos adversos se citan las reacciones cutáneas (incluyendo eritema polimorfo) y la neuropatía periférica, menos frecuentes que con nifurtimox. En los niños las dosis diarias de ambos fármacos pueden duplicarse debido a la mayor tolerabilidad¹.

El alopurinol, el interferón γ , el itraconazol y en especial el fluconazol por su buena penetración en el SNC se describen como alternativas terapéuticas menos tóxicas que las drogas principales²⁷.

El tratamiento precoz de la encefalitis chagásica en pacientes con sida mejora las posibilidades de supervivencia. Por esta razón, en algunos casos debe considerarse la implementación de un tratamiento empírico con benznidazol en pacientes con lesiones graves del SNC de etiología no definida^{1,25}.

Profilaxis

La profilaxis secundaria a largo plazo con benznidazol o nifurtimox deberá considerarse para aquellos pacientes con sida que superan un episodio agudo de reactivación de la infección por *T. cruzi*. A pesar que, en este sentido, no existe experiencia en relación con la dosis a utilizar ni el tiempo en el que debe mantenerse la profilaxis, hemos obtenido resultados satisfactorios empleando la mitad de la dosis terapéutica asociada a la terapia antirretroviral de alta eficacia.

Finalmente, también podría evaluarse la posibilidad de implementar un esquema de profilaxis primaria para pacientes con serología positiva para VIH-1 e infección crónica por *T. cruzi* con recuentos de linfocitos T CD4+ menores a 200 cel/ μ l^{1,25}.

Bibliografía

1. Corti M. AIDS and Chagas' disease. *AIDS patient care and STDs* 2000;14:581-8.
2. Hayes RJ, Schosield ChJ. Estimación de las tasas de incidencia de infecciones y parasitosis crónicas a partir de la prevalencia. Enfermedad de Chagas en América Latina. *Bol Of San Panam* 1990;108:308-15.
3. Storino RA, Auger S, Jorg ME. Cuál es la realidad de la Enfermedad de Chagas en Argentina y en América? *Medicina (Bs.As)* 1997;57:515-6.
4. Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. The impact of Chagas disease control in Latin America. A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97:603-12.
5. Jorg ME. Enfermedad de Chagas, presente y con vista al 2001. *Rev Arg Med* 1998;1:17-9.

6. Wendell S. Doença de Chagas transfusional. En: Dias JCP, Coura JR (eds). *Clínica e Terapêutica da Doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1997;411-27.
7. Dias JCP, Schofield CJ. Controle da transmissão transfusional da doença de Chagas na Iniciativa do Cone Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998;31:373-83.
8. Bittencourt AL. Transmissão vertical da doença de Chagas. *Rev Patol Trop* 2000;29(Supl):101-15.
9. Dias JCP, Coura JR. Epidemiologia. En: Dias JCP, Coura JR (eds). *Clínica e Terapêutica da Doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1997;p.33-66.
10. Shikanai-Yasuda MA, Brisola Marcondes C, Guedes LA, et al. Possible oral transmission of acute Chagas' disease in Brazil. *Rev Inst Med trop S Paulo* 1991;33: 351-7.
11. Sartori AMC, Neto JE, Nunes EV, et al. Trypanosoma cruzi parasitemia in chronic chagas disease: comparison between human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients. *J Infect Dis* 2002;186: 872-5.
12. Del Castillo M, Mendoza G, Oviedo J, Perez Bianco RP, Anselmo AE, Silva M. AIDS and Chagas' disease with central nervous system tumor-like lesion. *Am J Med* 1990;88:693-4.
13. Gluckstein D, Ciferri F, Ruskin J. Chagas' disease: Another cause of cerebral mass in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1992;92:429-32.
14. Pagano MA, Segura MJ, Di Lorenzo GA, et al. Cerebral tumor-like American trypanosomiasis in acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1999;45:403-6.
15. Corti M, Trione N, Corbera K. Enfermedad de Chagas: otra causa de masa cerebral ocupante en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:194-6.
16. Sinagra A, Luna C, Riarte A. AIDS and Chagas' disease. *Medicina* (Buenos Aires) 1999;59(supl III):22-3.
17. Lazo JE, Meneses AC, Rocha A, et al. Toxoplasmic and chagasic meningoencephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: Anatomopathologic and tomographic differential diagnosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998;3:163-71.
18. Rosenberg S, Chaves CJ, Higuchi ML, Lopes MB, Castro LH, Machado LR. Fatal meningoencephalitis caused by reactivation of Trypanosoma cruzi infection in a patient with AIDS. *Neurology* 1992;42:640-2.
19. Rocha A, Ferreira MS, Nishioka SA, et al. Trypanosoma cruzi meningoencephalitis and myocarditis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Inst Med trop S Paulo* 1993;35:205-8.
20. Labarca J, Acuña G, Saavedra H, et al. Chagas' disease with acquired immunodeficiency syndrome. Clinical cases. *Rev med Chil* 1992;20:174-9.
21. Oddo D, Casanova M, Acuña G, Ballesteros J, Morales B. Acute Chagas' disease (Trypanosomiasis americana) in acquired immunodeficiency syndrome: Report of two cases. *Hum Pathol* 1992;23:41-4.
22. Sartori AM, Lopes MH, Benvenuti LA, et al. Reactivation of Chagas' disease in human immunodeficiency virus-infected patient leading to severe heart disease with a late positive direct microscopic examination of the blood. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:784-6.
23. Iliovich E, Lopez R, Kum M, Usandizaga G. Spontaneous chagasic peritonitis in a patient with AIDS. *Medicina* (Buenos Aires) 1998;58:507-8.
24. Velásquez JN, Oelemann W, Carnevale S, et al. Trypanosoma cruzi en SIDA: localización gastrointestinal y mecanismos alternativos de transmisión. *Rev Hosp Nac B. Sommer* 2000;3:7-18.
25. Montero A, Cohen JE, Martínez DP, Giovannoni AG. Empiric treatment anti-toxoplasma in AIDS and chagasic encephalitis. *Medicina* (Buenos Aires) 1998;58:504-6.
26. Livramento JA, Machado LR, Spina-Franca A. Cerebrospinal fluid abnormalities in 170 cases of AIDS. *Arq Neuropsiquiatr* 1989;47:326-31.
27. Solari A, Saavedra H, Sepúlveda C, et al. Successful treatment of Trypanosoma cruzi encephalitis in a patient with hemophilia and AIDS. *Clin Infect Dis* 1993;16: 255-9.