

La enfermedad de Chagas en la edad pediátrica

Héctor Freilij, Miguel Biancardi, Alicia Lapeña, Griselda Ballering, Guillermo Moscatelli, Jaime Altchek
Servicio de Parasitología y Enfermedad de Chagas. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

Correspondencia:

Dr. H. Freilij
Gallo 1330 (1425) Buenos Aires. Argentina
E-mail: freilij@uolsinectis.com.ar

Resumen

El tratamiento de los niños hasta los 16 años de edad infectados con *T. cruzi* tienen una excelente respuesta a los parasiticidas. Sus resultados son mejores cuanto menor es la edad en la que el niño recibe la medicación. Esto obliga a una acción de Salud Pública sostenida para su detección.

Deben estudiarse todos los niños con factores de riesgo: haber vivido en áreas con vectores, haber recibido una transfusión o nacido de una madre infectada. Las estrategias serán diferentes según se trate de área endémica o urbana.

Para el tratamiento, se emplea benznidazol entre 5 y 10 mg/kg/d entre 30 y 60 días o nifurtimox a 10-15 mg/kg/d por 60 días. El tratamiento debe ser adecuadamente supervisado y el profesional debe estar muy atento a los efectos adversos, que en nuestra experiencia se presentan en un 30% de los casos.

Curar a un niño con enfermedad de Chagas: a. evita la morbimortalidad por lesiones cardíacas y digestivas en la edad adulta, b. si se cura una niña, estamos evitando nuevos casos de Chagas congénito en sus futuros hijos, c. aumenta el número de donantes de sangre y de órganos.

Palabras claves: Chagas congénito. Pediátrico. Epidemiología. Diagnóstico. Tratamiento.

Summary

Antiparasitic treatment for *T. Cruzii* infections has an excellent response in children less than 16 years of age. The younger the child's age at initiation, the better the treatment response, requiring sustained public health measures for disease detection. All at-risk children who have lived in endemic areas, have received a blood transfusion, or have been born to infected mothers should be screened. Treatment strategies differ depending on whether a patient is in an urban or endemic area. The treatment regimen should include benznidazol between 5 and 10 mg/kg/d for 30 to 60 days or nifurtimox at 10-15 mg/kg/d for 60 days. Treatment should be adequately supervised and practitioners should be alert to possible side effects, experienced by about 30% of children in our clinic. To cure a child with Chagas disease it is necessary to: (a) avoid morbidity due to cardiac and digestive tract lesions during adulthood, (b) prevent future congenital transmission by assuring proper treatment of young girls; and (c) increase the numbers of blood and organ donors.

Key words: Congenital Chagas' disease. Paediatric. Epidemiology. Diagnostic. Treatment.

Introducción

El plan de lucha contra el vector y las mejoras en los controles de los hemoderivados impulsado por las Iniciativas del Cono Sur, región Andina y América Central, posibilitó disminuir la incidencia de casos nuevos de enfermedad de Chagas producidos por el vector y por las transfusiones de sangre y hemoderivados¹. Como consecuencia de esto, bajó sensiblemente la prevalencia de esta infección en la población humana de varias regiones de América. Pero aun quedan importantes actividades pendientes con los individuos que ya adquirieron el protozoario; una de ellas es ocuparse del diagnóstico y tratamiento de los niños y adolescentes infectados.

Las migraciones desde zonas rurales hacia los centros urbanos cambiaron el patrón epidemiológico tradicional: la enfermedad de Chagas está urbanizada, los individuos infectados se encuentra tanto en áreas rurales como en ciudades libres de vectores de América y del resto del mundo².

Hasta hace unos años, los aspectos pediátricos de esta parasitosis estaban limitados al diagnóstico y tratamiento del Chagas congénito en los primeros meses de la vida y a los niños con infección aguda. Pero últimamente se amplió a los niños y adolescentes que cursan la etapa indeterminada a partir de varios trabajos que demostraron la eficacia de la medicación parasiticida en esta población^{3,4}.

Aunque se llevaran a cabo satisfactoriamente las medidas preventivas y no hubiera casos nuevos por transmisión vectorial y/o transfusional, la transmisión vertical permanecería como un problema de Salud Pública aproximadamente por 30 años más.

Es necesario *implementar sistemáticamente, en áreas urbanas y rurales, el estudio de todos los hijos nacidos de madre con esta infección.*

La población pediátrica infectada con el *T. cruzi*, generalmente es asintomática. La excepción a esto, son algunos niños que cursan la etapa aguda (vectorial o congénita), los que padecen alguna inmunodeficiencia o unos pocos en los que se detectó alguna alteración electrocardiográfica vinculada a esta endemia.

Queremos resaltar la importancia de llevar a cabo claras y sostenidas acciones de salud pública desde el nacimiento hasta la adolescencia, dado

que es durante estas edades donde se observa la mejor respuesta a los parasiticidas.

Epidemiología

La incidencia en la población general latinoamericana se redujo en un 50 al 99%, dependiendo de los países, comparando la década del 80 con la del 90⁵. Esta significativa disminución se generó a partir de los controles en los Bancos de Sangre y de las tareas de fumigación en las áreas rurales.

Como corolario de lo anterior, también disminuyó el número de embarazadas infectadas con el *T. cruzi*. Estudios previos en áreas urbanas y rurales de países latinoamericanos mostraban que la prevalencia en las mujeres gestantes oscilaban entre el 4 y el 52%⁶.

La incidencia de la infección congénita oscila entre el 2 y el 22%. Pero también se debe tener muy en cuenta al interpretar los diferentes porcentajes, las distintas metodologías empleadas.

En los centros urbanos el porcentaje de niños y adolescentes infectados esta constituido por la población migrante proveniente de áreas endémicas y por los niños nacidos con Chagas congénito.

Fisiopatología y anatomía patológica del Chagas congénito

Habitualmente se suele denominar Chagas congénito a los niños asistidos durante las primeras semanas de vida que adquirieron la infección durante la etapa intrauterina. Vale la pena puntualizar que la denominación de congénito o connatal sólo hace referencia a la vía de transmisión del *T. cruzi*. Esto significa que podemos estar con un paciente con Chagas congénito de 3 días o de 22 años de edad.

El *T. cruzi* genera en el hospedero una infección persistente, por lo cual este parásito puede hallarse en sangre tanto en la fase aguda como crónica. Este hecho biológico determina que:

1. una embarazada pueda transmitir el parásito en cualquier estadio de la infección.
2. una madre infectada puede transmitir la infección en uno o más de sus embarazos.

Además asistimos niños, cuyas madres también habían adquirido la infección por vía transplacentaria, hecho conocido como *Chagas congénito de segunda generación*.

Hay muy pocas evidencias para afirmar que el niño puede adquirir el parásito por vía de la leche materna, *la infección materna no es contraindicación para la lactancia*.

Clínica en el recién nacido

Los recién nacidos vivos con infección intrauterina presentan distinto grado de morbilidad. Las manifestaciones clínicas varían ampliamente, desde niños prematuros con importante sintomatología y elevada mortalidad, hasta los neonatos a término y asintomáticos.

Los niños pueden presentar diferente grado de compromiso del estado general, hipotonía muscular, fiebre y frecuentemente hepatoesplenomegalia. En Argentina, existe un bajo índice de prematuridad^{7,8}.

La experiencia de 18 años en la provincia de Salta realizada por Zaidenberg⁹ en 102 niños mostró que el 33,3% eran asintomáticos, 28,4% nacieron de parto prematuro, 58,8% presentaban hepatomegalia, 42,1% esplenomegalia, 40,2% ictericia, 39,2% anemia, 4,9 *hidrops fetalis* y 3,9% meningo-encefalitis.

En 176 pacientes, cuyas edades al diagnóstico fueron entre los 10 días y los 120 meses de edad (mediana 8.5 meses) atendidos en nuestro Servicio, los hallazgos clínicos fueron^{10,11}: asintomáticos 75.6%, hepatoesplenomegalia 8.6%, compatibles con una sepsis 1.2%, miocarditis 2.3%, hepatitis 2.3%.

También hemos asistido ocho pacientes que nacieron de madres con la enfermedad de Chagas crónica y el VIH. En 5 de ellos se comprobó la presencia de ambos agentes infecciosos. Tres tuvieron graves manifestaciones clínicas y dos fueron asintomáticos¹².

Chagas indeterminado en la edad pediátrica

Con esta denominación se incluyen los niños hasta los 16 años de edad infectados con este parásito que independiente de la vía de adquisición del mismo, estén cursando el estadio indeterminado.

Sólo en algunos pacientes se puede identificar la vía de infección; esta distinción es sólo académica pues el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los niños es el mismo para todos, independiente de la vía de adquisición del *T. cruzi*.

Como es propio de la etapa indeterminada, los niños no tienen manifestaciones clínicas ni alteraciones del ECG o el ecocardiograma. No obstante, hay publicaciones que muestran que los niños en edad escolar con serología reactiva pueden tener alteraciones del ECG^{4,13}.

Infección aguda

En zonas donde no ha sido erradicado el vector aún pueden diagnosticarse niños con infección aguda.

Las manifestaciones clínicas son muy variables; la más característica es el chagoma de inoculación en cualquier región de la piel, aunque la localización ocular es la más frecuente.

Los niños suelen tener fiebre, hepatoesplenomegalia, adenopatías, edema generalizado.

Diagnóstico

Lo más importante para establecer el diagnóstico de Chagas es reconocer su existencia. *No es una etiología que la mayor parte de los médicos clínicos, pediatras, neonatólogos, infectólogos tengan presente*. Sólo si se cuenta con un adecuado y sostenido plan de Salud Pública que se ocupe de esta entidad, se llegará al diagnóstico en los niños infectados sintomáticos o asintomáticos.

Como en toda enfermedad infecciosa, *el diagnóstico de certeza viene dado por la demostración del agente infectante*. En esta patología tenemos la oportunidad de hacerlo en la etapa aguda o la reactivación dada la gran parasitemia presente en este estadio y a que su visualización es relativamente sencilla. Por lo tanto, *el diagnóstico de la infección congénita en las primeras semanas de vida, la aguda vectorial o la reactivación debe basarse en la búsqueda del T. cruzi por medio de un método parasitológico directo: por ejemplo, la técnica del microhematocrito (MH)*¹⁴. Dado que la sensibilidad

del MH en el período Perinatal es de alrededor del 85%, si el niño tuvo una parasitemia negativa en las primeras semanas, se debe realizar una serología a partir de los 7-8 meses de edad. Si en ese momento presenta anticuerpos específicos se lo considera infectado, en caso contrario, si la serología es negativa esta libre de infección.

Diagnóstico parasitológico

Técnicas directas

Se realizan en 30 a 60 minutos con una muestra de sangre: la Gota fresca, el Strout, el MH y la Gota gruesa.

El MH tiene varias ventajas: utiliza pequeños volúmenes de sangre (0,3 ml), necesita poco tiempo para su realización (30 min), tiene muy bajo coste y posee alta sensibilidad. Por todo esto consideramos que *el MH es la técnica de elección para el estudio de todo recién nacido hijo de madre infectada, de la infección aguda vectorial y de la reactivación*. Es un procedimiento propuesto por la OPS. Un inconveniente de esta técnica es que su eficiencia depende del operador, se comunica una sensibilidad que varía entre el 50 y el 93% en el período perinatal.

Técnicas indirectas

El Xenodiagnóstico, el Hemocultivo y la inoculación al ratón lactante son técnicas de mayor sensibilidad que las directas, pero requieren un laboratorio especializado, son de alto coste y los resultados pueden tardar entre 15 y 60 días. No son necesarias para la atención clínica del paciente; pero son útiles para trabajos de investigación.

Diagnóstico serológico

La búsqueda de anticuerpos específicos no es útil para el diagnóstico en los primeros meses de vida ni en las primeras semanas de la infección aguda vectorial. El estudio serológico habitual detecta anticuerpos de clase IgG, lo que no nos permite distinguir en los primeros 6 a 7 meses de vida si son producidos por el niño o provienen de la madre¹¹. Además, cuando el diagnóstico se realiza en las primeras semanas de vida, hemos observado que el 11% de los infectados presentaron serología negativa.

El diagnóstico de Chagas pasados los primeros 8 meses de edad, se establece si el niño tiene dos reacciones serológicas diferentes reactivas¹⁵. Las técnicas más comúnmente empleadas son ELISA (con antígenos obtenidos de parásitos de cultivo o antígenos recombinantes), HAI e IFI; últimamente se esta utilizando la inmunocromatografía, especialmente en estudios de campo.

La evaluación de la totalidad de los pacientes infectados con el T. cruzi puede realizarse en laboratorios de diferente complejidad si poseen tres técnicas serológicas y una técnica parasitológica directa (Figura 1).

Tratamiento

El tratamiento de esta enfermedad debe hacerse bajo una estricta supervisión. Se debe tener una larga entrevista con los padres para explicar los efectos adversos y los beneficios de su implementación en los niños. En la actualidad se cuenta sólo con dos fármacos, el Nifurtimox (Nf) desde 1965 y el Benznidazol (Bz) desde 1971. Los primeros ensayos de ambos fármacos mostraron ser eficaces durante el estadio agudo. Años más tarde se demostró que podía ser también útil en la fase indeterminada de la población pediátrica¹.

El Nf se sugiere utilizar entre 10 a 12 mg/kg/día¹⁶, durante 60 días y el Bz a 5 a 7.5 mg/kg/d por igual lapso de tiempo. La respuesta al tratamiento es similar para ambos. Hay trabajos que muestran excelente eficacia, em-

pleando el Bz durante 30 días en las primeras semanas de vida⁹ y en el estadio indeterminado¹⁷.

Varios efectos adversos son similares para las dos drogas: inapetencia, irritabilidad, trastornos del sueño, digestivos y neurológicos. En cambio las reacciones dérmicas son comunes para el Bz; aumenta su frecuencia cuanto mayor es la edad del paciente que lo recibe. La suspensión por dos o tres días y el agregado de algún antihistamínico generalmente permite finalizar el esquema terapéutico. En nuestra experiencia, sólo 3 niños tuvieron que abandonar el tratamiento por este motivo. Excepcionalmente puede producir el síndrome de Steven Johnson o enfermedad de Lyell. A los neonatos se sugiere iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis por la posibilidad de leucopenia; si a los 7 días no hay alteraciones hematológicas, se instala la dosis definitiva por 60 días. El 69% de los pacientes asistidos en nuestro Servicio no presentaron ningún efecto adverso.

Seguimiento

A todos los pacientes se les debe realizar un examen de laboratorio previo al inicio del tratamiento: hemograma, transaminasas y urea o creatinina. Se deberían repetir entre los 15 y 30 días de su inicio. En nuestra experiencia no hemos observado alteraciones del hepatograma.

Si un niño inicia el tratamiento con MH positivo, recomendamos repetir esta técnica a partir de los 15 días de iniciada la medicación. Su negativización generalmente se observa alrededor de los 14-21 días después de iniciado el tratamiento. *El criterio actual de curación es la negativización de la serología convencional en los controles postratamiento*. Finalizado el tratamiento se debe realizar el control serológico cada 6 meses durante el primer año y posteriormente uno anual, hasta obtener 2 resultados consecutivos negativos.

La negativización de las técnicas parasitológicas sólo nos indica una adecuada respuesta al parasiticida, hacemos hincapié que es necesario demostrar la negativización de la serología para definir curación.

Otro hecho importante a tener en cuenta es el tiempo en producirse la seronegativización. *Cuanto menor es el tiempo de evolución de la infección, más rápida es la obtención de la seronegativización¹⁰*. Los niños tratados en los primeros meses de vida negativizaron la serología entre 2 y 12 meses postratamiento. En cambio, los niños cuya edad promedio fue de 6 años, la seronegativización fue después de los 3 años de finalizada la medicación. Hemos observado que un paciente negativizó su serología a los 11 años de finalizado el mismo.

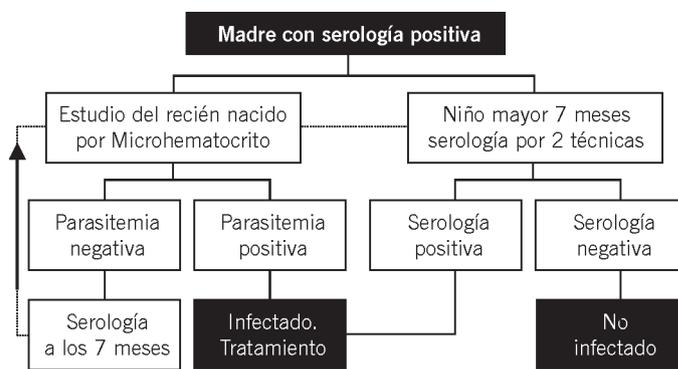
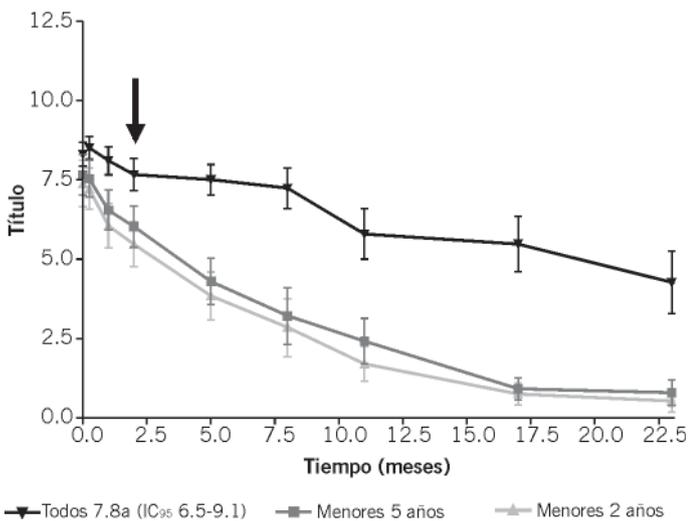


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas congénita



R: relación entre la densidad óptica de la muestra y el cut off.; La flecha señala la finalización del tratamiento

Figura 2. Serología Chagas - ELISA (R) en 81 pacientes tratados con Benznidazol

Nuestra experiencia con Nf muestra los siguientes resultados: en 86 niños con infección transplacentaria (edad al diagnóstico: 15 días - 10 años) con seguimiento prolongado se verificó la curación en el 87,2% casos. Se curó el 98% de los que iniciaron el tratamiento antes de los 3 años de edad y el 100% de los que lo iniciaron durante los primeros meses de vida¹⁰.

El cálculo de la probabilidad actuarial valorando la intención de tratar, demuestra que a medida que se extiende el tiempo de seguimiento, la proyección de la seronegativización aumenta.

Por lo tanto *cuanto mayor es el tiempo de seguimiento, mayor será la probabilidad de detectar la seronegativización.*

En 81 pacientes tratados con Bz vimos la disminución de los anticuerpos anti *T. cruzi* en todos los grupos etarios analizados durante dos años de seguimiento. En ese tiempo se produjo la negativización de once de ellos (Figura 2).

Streiger, *et al.* trataron a 71 niños de 1 a 14 años en la fase indeterminada, 7 con Nf a 12-15 mg/kg/d durante 45-60 días y el resto con Bz a 5mg/kg/d durante 30 días. El seguimiento en 49 de ellos durante 4 a 24 años mostró que 29 negativizaron la serología, 6 presentaron serología discordante (los podríamos considerar curados) y 14 mantuvieron la serología reactiva¹⁷.

Los trabajos de Sosa Estani, *et al.*⁴ y de Sgambatti de Andrade, *et al.*¹³ fueron importantes porque demostraron por medio de ensayos clínicos randomizados la eficacia del tratamiento en los niños en la etapa indeterminada.

La *reacción en cadena de la polimerasa (PCR)* es uno de los últimos avances para el diagnóstico y la evaluación del tratamiento para la enfermedad de Chagas. Por esta técnica es posible detectar un parásito o un fragmento del ADN del *T. cruzi* en 20 ml de sangre¹⁸. Su empleo en nuestros pacientes mostró tener una sensibilidad (S) 79.5% y una especificidad (E) del 98.6%. En niños con Chagas Congénito en los primeros meses de vida la S fue de 100% y la E 97%.

La totalidad de nuestros pacientes que iniciaron el tratamiento con PCR positiva, la negativizaron al finalizar el mismo. Esta técnica podría ser una herramienta útil para adelantar el diagnóstico de curación en los pacientes tratados. De todos modos, la PCR no es todavía una técnica validada, y se necesita mayor experiencia¹⁸.

Otra posibilidad para poder demostrar la curación más precozmente que la negativización de la serología convencional es el empleo de técnicas serológicas empleando determinados antígenos. Hasta el momento se utilizó con éxito, en un número limitado de pacientes, el antígeno flagelar F29⁴ o mucinas de la membrana del trypomastigote¹⁹.

Conclusiones y recomendaciones

Deben realizarse importantes acciones de Salud Pública para la detección y el tratamiento de niños con enfermedad de Chagas en las áreas urbanas:

- Estudiar a las embarazadas y a los niños con factores de riesgo: hayan vivido en áreas endémicas o hayan recibido una transfusión.
- Realizar el MH en los primeros días de vida a todos los hijos nacidos de una madre con serología reactiva.
- Conocer los posibles efectos adversos que provoca la medicación, la conducta frente a los mismos y realizar un prolongado seguimiento postratamiento.

Curar a un niño con enfermedad de Chagas tiene las siguientes ventajas:

- a. Evita la morbilidad por lesiones cardíacas y digestivas en la edad adulta.
- b. Si se cura una niña, se evitan nuevos casos de Chagas congénito en sus futuros hijos.
- c. Aumenta el número de donantes de sangre y de órganos.
- d. Evitaría la discriminación cuando intente acceder a un trabajo.

Los niños infectados con el *T. cruzi* se pueden curar y debemos detectarlos por los enormes beneficios que otorga su tratamiento.

Bibliografía

1. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. *Conclusiones de una Consulta Técnica*. Documento OPS /HCP /HCT /140 /1999.
2. Moncayo A. Progreso en la interrupción de la transmisión de la enfermedad de Chagas en los países del Cono Sur. *Medicina (Buenos Aires)* 1999;59:120-4.
3. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, *et al.* Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144(10):724-34.
4. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59(4):526-9.
5. Segura EL, Perez AC, Yanovsky JF, Andrade J, de Martini GJ. Decrease in the prevalence of infection by *Trypanosoma cruzi* (Chagas' disease) in young men of Argentina. *Bulletin of the Pan American Health Organization* 1985;19:252-64.
6. Freilij, H. Altchek, J. Chagas congénito. En: Storino R, Milei J (eds). *Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires: Mosby Doyma, 1994;267-78.
7. Votta R, Marchese C, Sousa Martínez F, Lautrec L, González C, Arendt F, *et al.* La enfermedad de Chagas en la embarazada y el recién nacido. *Rev Soc Arg Ginec Obst* (Buenos Aires) 1974;53:56.
8. Votta RA, Parada OH, Marchese CA, Paton AA, Cervio MG, Tijan C. *Enfermedad de Chagas durante el embarazo y el recién nacido*. *Enfermedad de Chagas. Aportes del Programa Nacional de Investigación de Enfermedades Endémicas SECYT*. Argentina 1984;114:1979-83.

9. Zaidenberg M. La enfermedad de Chagas congénita en la Provincia de Salta, Argentina, años 1980-1997. *Rev Soc Bras Med Tro* 1999;32:689-95.
10. Altcheh J, Biancardi M, Lapeña A, Ballering G, Freilij H. Enfermedad de Chagas Congénita: Experiencia en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; Vol 38 Supl II:41-5.
11. Freilij H, Altcheh J. Congenital Chagas' disease: Diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis* 1995;21:551-5.
12. Freilij H, Altcheh J, Muchinik G. Perinatal human immunodeficiency virus infection and congenital Chagas' disease. *Pediatr Infect Dis* 1995;14(2):161-3.
13. Sgambatti de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 1996;348(9039):1407-13.
14. Freilij H, Müller L, Gonzalez Cappa SM. Direct micromethod for diagnosis of acute and congenital chagas' disease. *J Clin Microbiol* 1983;18:327.
15. Szarfman A, Urman J, Ojalora A, Larguía A, Yanovsky J. Specific agglutinins and immunoglobulin levels in congenital Chagas' infections. *Medicina (Buenos Aires)* 1975; 35:245.
16. Coura JR, de Castro SL. Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002 97:3-24.
17. Streiger M, del Barco M, Fabbro D, Arias E, Amicone N. Estudio longitudinal e quimioterapia específica em crianças, com doença de Chagas crônica, residentes em área de baixa endemicidade da República Argentina. *Rev Soc Br Med Trop* 2004;37 (5):365-75.
18. Schijman A, Altcheh J, Burgos J, Altcheh J, Bisio M, Biancardi M, et al. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by PCR. *J Antimicrob Chemoter* 2003;52:441-9.
19. Altcheh J, Corral R, Biancardi MA, Freilij H. Anticuerpos anti-F2/3 como marcador de curación en niños con infección congénita por *Trypanosoma cruzi*. *Medicina (Buenos Aires)* 2003;63(1):37-40.