

Enfermedad de Chagas

José Uberos Fernández
U.G.C. Pediatría. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.

Artículo de revisión

En el año 2009 se cumplieron 100 años de la primera descripción de la enfermedad de Chagas por el brasileño Carlos Chagas, quien además de describir los hallazgos clínicos de la enfermedad, describió el mecanismo de transmisión del protozoo y el vector hematófago responsable (*Triatoma infestans*).



Figura 1. *Triatoma infestans*.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Chagas es una enfermedad de América central y América del sur. Los estudios epidemiológicos realizados en la década de los 80' estimaban una prevalencia de 16 a 18 millones de personas infectadas, estimándose en 100 millones las personas en riesgo. Por fortuna las estrategias de control del vector realizadas en estos años han mejorado el panorama, reduciendo la incidencia en más del 65%. Esta enfermedad que es típicamente del entorno rural de Latinoamérica, se puede diagnosticar en la actualidad en cualquier parte del mundo debido a los movimientos migratorios. Los principales mecanismos de transmisión de la enfermedad de Chagas implican el mecanismo vectorial, transfusional y el

congénito. El mecanismo vectorial, principal vía de transmisión de la enfermedad de Chagas en los países sudamericanos, carece de interés en nuestro medio por la ausencia del vector.

La enfermedad presenta tres periodos bien definidos: *fase aguda*, *fase crónica indeterminada o latente* y *fase crónica determinada*. El periodo de incubación en la fase aguda es de 4 a 10 días y de menor duración cuando la vía de adquisición es transfusional. El periodo de incubación en la fase aguda es de 4 a 10 días y de menor duración cuando la vía de adquisición es transfusional.

Fase aguda. La fase aguda generalmente es asintomática, y más frecuente en personas jóvenes. Se evidencia una alta parasitemia, con síntomas y signos transitorios. Este periodo dura de dos a cuatro meses. Se puede apreciar una intensa reacción inflamatoria en los puntos de entrada de *T. cruzi* (chagoma).

Los chagomas pueden presentarse en cualquier parte de la piel, con aspecto furúnculoideo y de color rosado violáceo e indurados; tienen una duración aproximada de 15 días.

Cuando la puerta de entrada es conjuntival (por contacto de la conjuntiva con las excretas del vector infectado con *T. cruzi*) se produce edema palpebral y conjuntival (signo de Romaña-Mazza), de color rosado violáceo claro, indoloro y duro. Existe aumento de tamaño de la glándula lagrimal accesoria, dacrioadenitis y adenopatía satélite, los ganglios más

comprometidos son los preauriculares, no adheridos a los tejidos adyacentes, algo sensibles y duros.

Otras manifestaciones incluyen fiebre, mialgias, sensación de enfermedad, sudoración, hepatoesplenomegalia, fallo cardíaco debido a miocarditis, derrame pericárdico, linfocitosis y meningoencefalitis, esta última infrecuente. Las pruebas serológicas para *T. cruzi* son negativas en las primeras semanas de enfermedad, aunque los parásitos circulantes pueden observarse por examen en fresco de la sangre. Tras 6-8 semanas se produce recuperación espontánea en el 95% de los pacientes, en esta fase la mayoría de los sujetos no tienen manifestaciones clínicas de la enfermedad que puede diagnosticarse sólo con test serológicos, esta fase que se ha denominado fase indeterminada puede tener una duración indefinida; sólo algunos pacientes (10-40%) evolucionan a una fase subclínica con diferentes grados de afectación cardíaca evidenciable por monitorización Holter o ecocardiografía.

Período crónico indeterminado o latente. Representa entre 50 y 70% de todos los pacientes chagásicos. Se caracteriza por la ausencia de síntomas cardíacos, digestivos, etc. Los pacientes tienen parasitemia y serología positiva (títulos de IgG bajos), pero otros exámenes como electrocardiograma y radiografías son normales. Esta forma persiste, por lo menos en 30% de los chagásicos, durante toda su vida. El resto puede evolucionar a una forma crónica determinada en un lapso de 10 a 30 años.

Período crónico determinado. Las formas crónicas determinadas son principalmente la cardiopatía, afectación e colon y esófago.

La *cardiopatía chagásica* crónica se presenta en 10 a 30% y representa la principal causa de muerte. En su inicio los

pacientes refieren palpitaciones, disnea, lipotimia y, raramente, se encuentran soplos cardíacos. El ECG muestra bajo voltaje, cambios en el ST-T y alteraciones de conducción. El bloqueo A-V, más el bloqueo completo de rama derecha, con o sin hemi-bloqueo anterior izquierdo, son sugerentes de esta patología. Puede haber bloqueo AV completo, fibrilación auricular, bloqueo completo de rama izquierda y extrasístoles ventriculares. En corazones dilatados, se presentan fenómenos trombo-embólicos que pueden ocasionar infartos pulmonares y cerebrales.

Cuatro mecanismos patogénicos se han implicado en la cardiomiopatía de Chagas:

- Lesión directa del miocardio por el parásito: La presencia del parásito es el desencadenante de la infiltración linfocítica en el miocardio. La inflamación que origina el parásito con la consiguiente pérdida de células y fibrosis se relaciona con la severidad del fallo cardíaco.

- Mecanismos inmunológicos. La enfermedad de Chagas crónica se relaciona con una reacción de hipersensibilidad retardada, con diversas hipótesis que intentan relacionar la escasez o ausencia del parásito en los focos inflamatorios y las lesiones histológicas. Se ha implicado la exposición antigénica secundaria en los tejidos dañados y sensibilización frente a epitopos estructuralmente análogos entre el parásito y huésped. Existe reactividad cruzada entre algunos anticuerpos frente a *T. cruzi* y proteínas humanas como los receptores beta adrenérgicos y las cadenas pesadas de miosina cardíaca. La cardiomiopatía de la enfermedad de Chagas es un ejemplo de autoinmunidad postinfecciosa.

- Disautonomía. Hay evidencias tanto patológicas como funcionales de denervación cardíaca en la enfermedad de Chagas. La pérdida neuronal en la miocardiopatía de Chagas ocurre fundamentalmente en la fase aguda de la

enfermedad. La disautonomía parasimpática es un proceso precoz que puede estar presente antes de que sea evidente la disfunción ventricular sistólica y que se ha relacionado con la presencia de arritmias malignas y muerte súbita.

- Alteraciones microvasculares. Posiblemente relacionadas con el proceso inflamatorio de base. Las manifestaciones resultantes son vasoespasmo, disminución del flujo sanguíneo, isquemia y tendencia a la trombosis por el elevado nivel de tromboxano A₂ y endotelina-1. La isquemia microvascular puede contribuir a amplificar la inflamación crónica. Los pacientes con enfermedad de Chagas pueden referir dolor torácico en ausencia de arteriopatía coronaria o cambios en el segmento ST-T.

En el tratamiento de la cardiomiopatía de la enfermedad de Chagas los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, captopril y enalapril se han mostrado útiles para mejorar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Los beta bloqueantes pueden ser útiles para reducir los cambios en el ECG inducidos por el *T. cruzi*. La digoxina es otro fármaco utilizado para disminuir los síntomas y mejorar la calidad de vida. La digoxina modula la inervación simpática y la liberación de renina y aldosterona

Esofagopatía chagásica. Conocida como megaesófago, aperistalsis o acalasia del esófago. Se diagnostica, frecuentemente, antes de los 40 años de edad. El esófago se presenta dilatado en diferentes grados y más tardíamente elongado (dolicomegaesófago). Se debe a una destrucción de las neuronas parasimpáticas con áreas de inflamación crónica, lo que ocasiona la pérdida progresiva de la coordinación motora y de la capacidad contráctil en la manometría esofágica. La sintomatología incluye disfagia, dolor y regurgitación.

La *afectación del colon*, se produce por una disfunción motora de los segmentos del colon, por denervación parasimpática intramural. La alteración afecta preferentemente, el sigmoides y el recto, originando una dilatación de esa zona. La expresión clínica básica del megacolon es estreñimiento progresivo.

Enfermedad de Chagas congénita.

Esta presentación es consecuencia de una transmisión del parásito durante el embarazo, ya sea en etapa aguda o crónica de la enfermedad. Constituye el 10% de los casos seropositivos en la infancia y adolescencia. Sesenta por ciento de los recién nacidos hijos de madres chagásicas son seropositivos, debido al paso de anticuerpos pasivos maternos que se negativizarían antes del año de edad.

La gestante en etapa aguda de la infección tiene una intensa parasitemia y, por lo tanto, mayor riesgo de transmisión. Estas gestaciones pueden terminar en aborto, mortinato, parto prematuro o un recién nacido enfermo. En ocasiones, el recién nacido es asintomático. En la etapa crónica indeterminada y determinada hay menor carga de parasitemia, por lo que el riesgo de transmisión es menor. La metodología diagnóstica de enfermedad de Chagas congénita se muestra en la figura 2.

Tripanosoma cruzi alcanza la circulación fetal por vía hematogena, como resultado de una corioamnionitis, se observan focos inflamatorios agudos y/o crónicos, áreas de necrosis, presencia de células gigantes y parasitismo de las células trofoblásticas y de los macrófagos, constituyendo cuadros de vellositis e intervallositis de intensidad variable; en esta situación el parásito puede penetrar en forma activa hacia la circulación fetal aunque no existe correlación directa entre el grado de parasitismo placentario e infección fetal. El 70-80% de los recién nacidos infectados nacen asintomáticos, aunque la ausencia de síntomas al nacer no

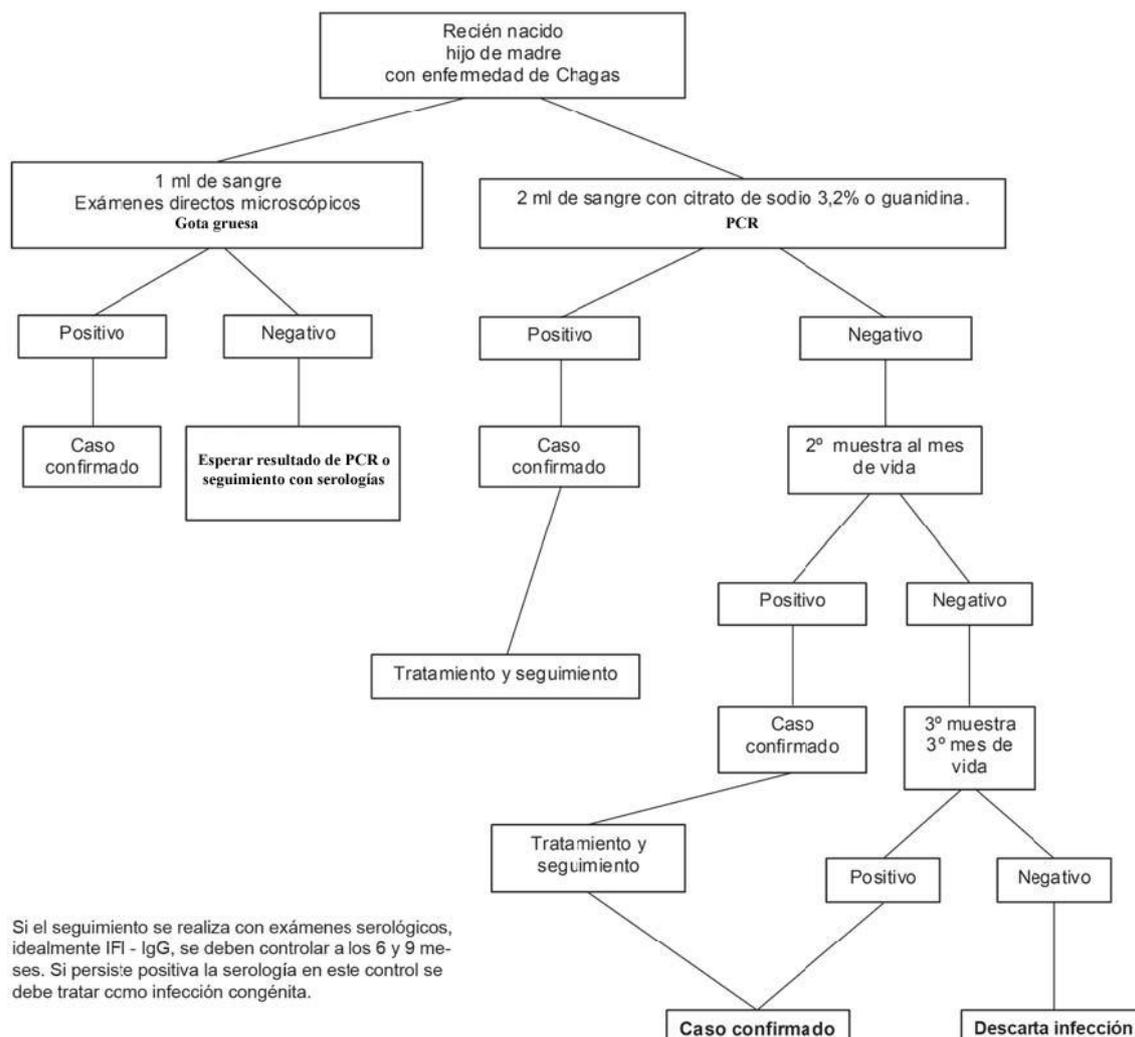


Figura 2. Protocolo diagnóstico en la sospecha de enfermedad de chagas congénita.

implica la ausencia de sintomatología meses o años mas tarde. Las manifestaciones clínicas en los casos de recién nacidos sintomáticos incluyen hepato-esplenomegalia, ictericia, anemia, neumonía intersticial, compromiso variable del SNC (que puede manifestarse incluso sólo por alteraciones citoquímicas en el LCR), miocarditis, compromiso del fondo de ojo y de la piel.

Teniendo en cuenta la posibilidad de transmisión vertical se recomienda realizar cribado para *T. cruzi* en aquellas personas procedentes de áreas endémicas para *T. cruzi*:

- Donantes de sangre o donantes de órganos.
- Inmigrantes con clínica de enfermedad aguda o enfermedad inmunodepresora.
- Viajeros con residencia temporal en áreas endémicas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico etiológico se puede realizar durante la fase aguda por examen en fresco de sangre y la demostración del parásito circulante o por métodos inmunológicos que demuestran la presencia de anticuerpos frente a antígenos específicos de *T. cruzi*. Durante la fase crónica de la enfermedad, la concentración de parásitos en sangre es

muy baja para realizar el análisis parasicológico. En esta fase pueden realizarse dos test serológicos en paralelo, un test de ELISA de alta sensibilidad, con fracciones antigénicas totales o semipurificadas, y un test de alta especificidad (inmunofluorescencia indirecta o hemaglutinación indirecta); si los resultados son no concluyentes porque se obtenga un test positivo y otro negativo, puede solicitarse una determinación de PCR o Western blot.

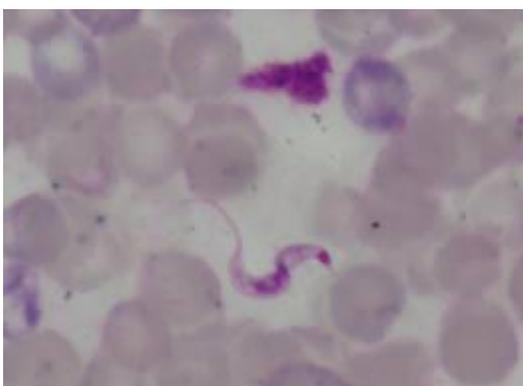


Figura 3. *Trypanosoma cruzi* (gota gruesa).

Si se detecta una mujer embarazada con serología positiva, se debe realizar en el momento del parto test de ELISA o inmunofluorescencia indirecta a madre e hijo. Además se recomienda realizar una prueba de PCR en el recién nacido. Los niños con serología inicial positiva, se consideran infectados si la prueba de PCR es positiva o la serología persiste positiva tras 8 meses.

En el tratamiento de la cardiomiopatía de la enfermedad de Chagas los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, captopril y enalapril se han mostrado útiles para mejorar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Los beta bloqueantes pueden ser útiles para reducir los cambios en el ECG inducidos por el *T. cruzi*. La digoxina es otro fármaco utilizado para disminuir los síntomas y mejorar la calidad de vida. La digoxina modula la inervación

simpática y la liberación de renina y aldosterona (1).

TRATAMIENTO

Dos fármacos nitroheterocíclicos, el nifurtimox y el benznidazol, descritos en la década de los 60 y 70' respectivamente, pueden ser útiles para erradicar el parásito circulante o las formas tisulares; aunque sólo el benznidazol esta comercialmente disponible para el tratamiento de la enfermedad (2).

Nifurtimox. Lampit®, Laboratorio Bayer, es un análogo de nitrofuranos. Tiene efecto tripanomicida, actúa contra las formas amastigote y tripamastigote de *T. cruzi*. Fue aprobado su uso en enfermedad de Chagas en el año 1965. Ha demostrado ser efectivo en las fases aguda, crónica indeterminada y crónica determinada de la enfermedad, con una cura parasitológica de 76% en la etapa aguda y porcentaje variable en la etapa crónica. La acción de este medicamento está relacionada con la generación de radicales libres de oxígeno, contra los cuales el tripanosoma es deficiente lo que lo hace susceptible al estrés oxidativo. Los efectos secundarios incluyen anorexia, pérdida de peso, manifestaciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dermatitis y compromiso del SNC con insomnio, alucinaciones, parestesias y psicosis. Se contraindica durante el embarazo y en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Benznidazol. Es un fármaco tripanomicida. Actúa uniéndose en forma covalente a los intermediarios de la nitrorreducción con los componentes del parásito, ADN, lípidos y proteínas. Es eficaz en el tratamiento de la fase aguda, en la fase crónica indeterminada y en la crónica determinada. Los efectos adversos se dividen en tres tipos:

- **Dermatológicos:** erupción cutánea que aparece entre los 7-10 días de

tratamiento, edema generalizado, fiebre, adenopatías, mialgia y artralgia.

- *Hematológicos*: depresión de la médula ósea con trombocitopenia, púrpura y agranulocitosis, que es la manifestación más grave.
- *Compromiso neurológico*: polineuropatía, parestesia y polineuritis periférica.

Se contraindica durante el embarazo y en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Allopurinol. Inhibidor de la síntesis de purinas. No es eficaz en el tratamiento de la fase aguda. En pacientes en fase crónica se consigue una negativización de la serología en el 40-90% de los casos.

Itraconazol. Es un derivado sintético del imidazol. Estudios realizados en adultos demostraron la curación parasitológica en 20% de los casos.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES.

En la fase aguda se utiliza nifurtimox se utiliza en dosis de 8 mg/kg/día, fraccionado cada 8 horas, durante 60 a 90 días. En niños se usa en dosis de 10 mg/kg/día, por el mismo período. Benznidazol se usa en dosis de 5 mg/kg/día en dos dosis, durante 60 días en adultos. En niños bajo 40 kg de peso se utiliza 5-10 mg/kg/día, fraccionado en dos dosis, durante 30 días. En lactantes se utilizan dosis de 10 mg/kg/día, fraccionado cada 12 horas. La eficacia y tolerancia al benznidazol esta inversamente relacionados con la edad del paciente. El seguimiento serológico de los enfermos tratados se debe realizar con ELISA a los tres meses de finalizado el tratamiento y luego a intervalos anuales durante 3-5 años (3).

Todos los casos de Chagas congénito deben tratarse pues se ha visto una negativización de la serología y la parasitemia en 80% de los pacientes, lográndose una mejor respuesta mientras más precoz se inicie el tratamiento. Se debe usar nifurtimox en dosis de 8-10 mg/kg/día durante 60 días, fraccionado cada 8 ó 12 horas y benznidazol en dosis de 5-7 mg/kg/día, durante 30 días. Para evitar efectos en el SNC se recomienda asociar a fenobarbital en dosis terapéuticas los primeros quince días de tratamiento, los efectos secundarios en el recién nacido son menos frecuentes.

Durante la fase crónica indeterminada todos los casos deben tratarse por un periodo de 2 meses. En la fase crónica determinada el tratamiento antiparasitario carece de efecto para mejorar el pronóstico de la cardiopatía chagásica.

REFERENCIAS

1. Biolo A, Ribeiro AL, Clausell N. Chagas cardiomyopathy--where do we stand after a hundred years? Prog Cardiovasc Dis 2010 Jan;52(4):300-16.
2. Apt W, Heitmann G I, Jercic MI, Jofré M L, Muñoz C del V P, Noemi H I, et al. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas 2006: Parte VI. Tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas. Rev Chil Infect 2008;25(5):384-9.
3. Gascon J. [Diagnosis and treatment of imported Chagas disease]. Med Clin (Barc) 2005 Jul 9;125(6):230-5.