



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Chagas pediátrico en zona no endémica

Victoria Fumadó^a, Teresa Juncosa^{b,*}, Elizabet Posada^c,
Roser Fisa^d, Montserrat Gállego^d y Joaquim Gascón^c

^a Servicio de Pediatría, Unidad de Medicina Importada, Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^c Diago Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona (CRESIB), Barcelona, España

^d Laboratorio de Parasitología, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de enero de 2013

Received in revised form

18 de abril de 2013

Aceptado el 24 de abril de 2013

On-line el 31 de enero de 2014

Palabras clave:

Chagas pediátrico

PCR

ELISA

Infección congénita

Benznidazole

R E S U M E N

Introducción: La inmigración ha introducido en nuestra sociedad nuevas patologías como es la enfermedad de Chagas. Mujeres jóvenes en edad fértil y niños infectados por *Trypanosoma cruzi* procedentes de áreas endémicas pueden manifestar la enfermedad años más tarde, con riesgo, por parte de las gestantes, de transmitirla a sus descendientes.

Métodos: Durante 5 años (2003–2008) se realizó un cribado serológico de anticuerpos anti-*T. cruzi* mediante 2 técnicas ELISA (Bioelisa Chagas Biokit® antígenos recombinantes y un ELISA «in house» con antígeno completo), y se investigó la presencia de ADN de *T. cruzi* en sangre, mediante PCR anidada (TCZ3/Z4), a niños menores de 18 años procedentes de Latinoamérica, y a recién nacidos en nuestro país hijos de gestantes seropositivas para *T. cruzi*.

Resultados: Se evaluaron 202 niños de entre 1 día y 14 años de edad, diagnosticándose 22 (10,8%) infecciones asintomáticas, 5 de ellas congénitas, por tener constancia de que habían nacido en nuestro país. Todos los pacientes infectados recibieron tratamiento con benznidazol, demostrándose, hasta el momento, la curación en 3, por negativización de la serología.

Conclusión: La enfermedad de Chagas es una nueva enfermedad pediátrica importada que puede afectar a niños procedentes de países endémicos, pero también puede ser adquirida en nuestro país por transmisión vertical. Por ello, consideramos imprescindible hacer un cribado serológico a todos los niños procedentes de áreas endémicas en la consulta pediátrica y también a las gestantes en la consulta prenatal, y ofrecer tratamiento específico a los infectados, dados los buenos resultados observados en la población pediátrica.

© 2013 Elsevier España, S.L. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

Todos los derechos reservados.

Paediatric Chagas in a non-endemic area

A B S T R A C T

Keywords:

Paediatrics Chagas

PCR

ELISA

Congenital infection

Benznidazole

Introduction: Immigration has introduced new diseases into Spanish society, one of which is Chagas disease. Young women of childbearing age and children infected with *Trypanosoma cruzi* from endemic areas are at risk of developing the disease years later, and pregnant women can transmit the infection through the placenta.

Methods: Serological screening for anti-*T. cruzi* antibodies was performed on all immigrant children coming from a Chagas endemic area and seen in our Pathology Unit between 2003 and 2008, as well as on newborns of *T. cruzi* positive infected pregnant women coming from Latin America. Two ELISA tests were used (bioelisa Chagas Biokit® with recombinant antigens, and an 'in house' ELISA with crude antigen). Patients with sufficient sample were also screened by nested PCR (TCZ3/Z4).

Results: A total of 202 children, aged 1 day to 14 years old were included in the study, of whom 22 (10.8%) were diagnosed with asymptomatic infection, 5 of which were congenital as they were born in this country. All infected patients received treatment with benznidazole, with three of them currently with a serologically negative result after treatment.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tjuncosa@hsjdbcn.org (T. Juncosa).

Conclusion: Chagas disease is a new imported paediatric disease that can affect children from endemic countries, but can also be acquired in our country by vertical transmission. Therefore, we believe that it is essential to perform serological screening on all children and pregnant women in the prenatal care from endemic areas, and provide specific treatment for those infected patients, given the good results observed in the paediatric population.

© 2013 Elsevier España, S.L. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Chagas, descrita hace 100 años por el Dr. Carlos Chagas, afecta a unos 8-10 millones de personas en áreas endémicas. Según la OMS, es la tercera enfermedad tropical en importancia a nivel mundial en cuanto a morbilidad¹. Se trata de una enfermedad relacionada con la pobreza y que supone un gran problema de salud pública en muchos países latinoamericanos, del sur de Estados Unidos hasta el sur de Chile y Argentina, sin afectar al Caribe. La principal vía de transmisión en las áreas endémicas es la vectorial a través de chinches reduídos (triatomas) que viven en las grietas de las paredes y techos de las casas de adobe. La picadura del insecto desencadena una cascada liberadora de histamina que ocasiona el prurito cutáneo y, tras la erosión o rascado de la capa superficial de la piel, las heces depositadas al defecar el insecto penetran en el cuerpo humano. Recientemente también se han descrito brotes epidémicos por transmisión oral^{2,3}.

Otras vías de infección, como la transfusional^{4,5}, la vertical⁶ o por trasplante de órganos⁷, hacen que la infección también sea posible en áreas no endémicas. En Europa, Estados Unidos y Canadá ha adquirido relevancia debido a los cambios sociales acontecidos en los últimos años y que conllevan desplazamientos poblacionales de unas áreas endémicas a otras libres de Chagas (inmigración y adopciones internacionales).

Las manifestaciones clínicas en las formas graves pueden ser indistinguibles de otras infecciones congénitas causadas por otros agentes etiológicos, como toxoplasma, rubéola, citomegalovirus o herpes, y pueden ir acompañadas de prematuridad, bajo peso y otros síntomas, como hepatoesplenomegalia, ictericia, lesiones cutáneas y neurológicas⁸.

El objetivo de este trabajo es describir una serie de casos pediátricos con infección por *Trypanosoma cruzi* en un área no endémica, así como la tolerancia del tratamiento en niños infectados y tratados.

Pacientes y métodos

Durante 5 años (de marzo de 2003 a septiembre de 2008) se realizó un cribado serológico de anticuerpos específicos anti-*T. cruzi* y se investigó la presencia de ADN de *T. cruzi* en sangre en niños menores de 18 años procedentes de países endémicos atendidos en la unidad de Medicina Importada del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. También se estudiaron los hijos de gestantes infectadas por *T. cruzi*. El cribado serológico se realizó con 2 técnicas de ELISA: una comercial, que utiliza antígenos recombinantes (BioELISA Chagas; Biokit S.A.), y un ELISA convencional «in house», en el que el antígeno es una suspensión de epimastigotes sonificados de *T. cruzi* (cepa Maracay), fijado en la placa de microtitulación^{9,10}. Se consideraron seropositivos todos los pacientes con resultados positivos para ambas técnicas de ELISA. La primera técnica se utilizó para hacer el seguimiento serológico en los controles sucesivos, y la segunda solo como confirmatoria en el cribado inicial.

Para la detección de ADN en sangre se utilizó una PCR anidada con 2 cebadores externos (TCZ1 y TCZ2) y 2 internos (TCZ3 y TCZ4), que amplifican un fragmento de 149 pb de una secuencia repetitiva del ADN nuclear del *T. cruzi* de 195 pb¹¹.

Durante el período de estudio se evaluaron 202 niños de edades comprendidas entre 1 día y 14 años, de los cuáles 45 habían nacido en España y 157 en sus países de origen. Siete de ellos eran menores de 1 año que llegaron a nuestro país por adopción, y 150 tenían entre 1 y 14 años. Procedían, en orden de frecuencia, de Bolivia (45,5%), Colombia (18,3%), Ecuador (6%), Brasil (4,9%), Argentina (4,6%), Perú (2%), y el 18,7% restante, de otras zonas endémicas.

A todos los recién nacidos se les efectuó un primer control durante las 2 primeras semanas de vida, y otro posterior, entre los 9 y 12 meses, para comprobar si la presencia de anticuerpos podía atribuirse a una transmisión pasiva transplacentaria o demostraba infección congénita.

El criterio de infección para los pacientes de más de 9 meses de vida fue la positividad de la serología confirmada por los 2 métodos anteriormente descritos, y para los recién nacidos fue: a) detección de ADN del parásito a través de la PCR en al menos 2 muestras de sangre diferentes, una realizada al nacimiento y la segunda como mínimo 3 semanas después¹², y/o b) serología positiva a partir de los 9 meses de vida.

A todos los niños con diagnóstico de infección se les realizó un examen físico completo y una analítica que incluía un hemograma, un estudio de función renal y hepática, y se les derivó al servicio de cardiología para la realización de una ecocardiografía y un electrocardiograma (ECG).

Todos los pacientes infectados recibieron tratamiento con benznidazol a dosis de 8-10 mg/kg/día, administrado cada 12 h, durante 60 días. En los pacientes menores de 3 años, al no existir presentación pediátrica en suspensión, se utilizaron comprimidos de 100 mg, que fueron divididos según dosis por kg de peso y posteriormente diluidos en 2 cc de agua para su administración.

Durante el tratamiento se realizaron controles clínicos y analíticos cada 15 días, que incluían: examen físico, control de peso y talla, hemograma, bioquímica renal y hepática. Entre los 12 y 24 meses de completar el tratamiento se realizaron serologías y PCR de control.

Se consideró criterio de curación la negativización serológica en los controles postratamiento.

Resultados

De los 157 niños nacidos en áreas endémicas, 17 (10,8%) fueron diagnosticados de enfermedad de Chagas sin posibilidad de determinar la vía de transmisión, por falta de información del momento y del lugar de la infección.

De los 45 nacidos en España se diagnosticaron 5 (11%) pacientes, que se catalogaron como infecciones congénitas por tratarse de hijos de madres infectadas por *T. cruzi* y no haber viajado a sus países de origen antes del diagnóstico. Los progenitores de 4 de estos pacientes eran de Bolivia, y los del quinto, de Argentina.

Del total de 22 pacientes infectados, a 20 se les realizó una PCR junto con la primera determinación serológica, siendo positiva en 12 (60%). En 9 de ellos se les realizó una segunda PCR en el control postratamiento (CPT), siendo negativa en todos los casos.

En dicho CPT se negativizó la serología en 3 pacientes (13,6%), en 6 (27,3%) se observó un descenso del título de anticuerpos superior al 50% respecto al nivel basal, mientras que en 13 (59%) los títulos se mantuvieron estables (tabla 1).

Tabla 1

Comparación de los niveles de anticuerpos de la muestra diagnóstica con la del control realizado 2-3 años después del tratamiento, resultados de la PCR y países de origen de los pacientes infectados

Origen de la infección	Edad	1.º control		CPT	País de origen
		ELISA	PCR	ELISA	
C	1 d	7,3	POS	NEG	Bolivia ^a
C	10 d	3,1	POS	5,3	Bolivia ^a
C	10 m	8,4	NEG	NEG	Bolivia ^a
D	13 m	6,7	POS	1,2	Bolivia
D	13 m	7,4	POS	3,1	Bolivia
D	3 a	8	POS	7,2	Bolivia
D	3 a	7,2	NEG	6,9	Bolivia
D	3 a	7,9	NEG	7,3	Bolivia
C	3 a	7,2	POS	1,8	Argentina ^a
C	3 a	5,6	POS	5,8	Bolivia ^a
D	5 a	8	POS	3,1	Bolivia
D	7 a	8,6	NEG	4,8	Bolivia
D	7 a	6,8	NEG	5,9	Brasil
D	7 a	8,7	NEG	7,8	Bolivia
D	8 a	7,6	NR	4,7	Bolivia
D	8 a	2,5	POS	NEG	Bolivia
D	8 a	7,4	POS	1,95	Bolivia
D	10 a	7,3	NR	3,1	Bolivia
D	11 a	6	NEG	4,7	Bolivia
D	12 a	7,2	NEG	5,2	Argentina
D	13 a	7,7	POS	3	Bolivia
D	14 a	7,4	POS	7,7	Bolivia

a: años; C: congénito; CPT: control postratamiento; d: días; D: desconocido; ELISA: ELISA con antígeno recombinante; m: meses; NEG: negativo; POS: positivo; NR: no realizado.

^a Países de origen de los progenitores de los niños con infección congénita.

Todos los pacientes con infección por *T. cruzi* estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico, siendo el ECG y la ecocardiografía también normales.

Los efectos adversos durante el tratamiento con benznidazol fueron escasos, del 18% (4/22). Se detectó anemia leve en 2 pacientes, y en otros 2 se objetivó un exantema pruriginoso que no precisó retirada de la medicación pero sí la reducción de la dosis a la mitad y el uso de antihistamínico durante una semana. En ambos casos se prolongó el tratamiento hasta completar la dosis total. En los menores de un año se manifestó un estancamiento ponderal durante el tratamiento que se recuperó una vez finalizado.

Discusión

Debido al flujo migratorio y a los reagrupamientos familiares, no es raro que en países no endémicos sean diagnosticados casos de Chagas congénito o Chagas pediátrico¹³. Sin embargo, existen pocas publicaciones de Chagas pediátrico en países no endémicos. En esta serie se confirma que el colectivo boliviano es el más afectado por la enfermedad de Chagas, tal como ya han demostrado otros estudios efectuados en España^{11,14}.

Entre el 60 y el 90% de las infecciones congénitas son asintomáticas, sin que haya un patrón clínico definido en casos sintomáticos¹²; este depende del momento de la infección, de la respuesta inmunitaria del paciente y de la virulencia del parásito.

En este trabajo presentamos 22 casos de pacientes pediátricos asintomáticos con enfermedad de Chagas, 5 de ellos con infección congénita.

Durante la fase aguda de la enfermedad, incluyendo el Chagas congénito, puede detectarse una concentración elevada de parásitos en sangre, por lo que las técnicas parasitológicas, como la técnica de Strout o el microhematocrito, son a priori de gran utilidad. Sin embargo, en algunos estudios se cuestiona la sensibilidad del microhematocrito en presencia de bajas parasitemias en los primeros días de vida¹⁵. Algunos autores preconizan la repetición del microhematocrito al mes del nacimiento, si este previamente ha sido negativo¹⁶. Esta técnica no se utilizó para el diagnóstico de nuestros pacientes por problemas logísticos: las

muestras no podían ser procesadas en un período breve después de la extracción por no disponer de personal experimentado para la realización e interpretación de la técnica en el momento del parto¹⁷.

A pesar de la sensibilidad de la PCR, un resultado negativo no excluye la infección por *T. cruzi*. En nuestra casuística la prueba fue negativa en 8 (40%) de los 20 a los que se les había realizado, uno de ellos diagnosticado de infección congénita a los 10 meses de vida. Por contra, una PCR positiva durante el primer mes de vida puede significar un resultado falsamente positivo, por detectar fragmentos no viables del parásito; por ello es necesario confirmar el resultado con una nueva muestra de sangre tomada unas semanas más tarde^{18,19}; se trata de una técnica con un rendimiento no homogéneo en función del momento evolutivo de la enfermedad. La positividad de la PCR de los 2 neonatos de esta serie, en 2 muestras de sangre tomadas con un intervalo de aproximadamente un mes, permitió instaurar tratamiento de una forma precoz, antes de los 9 meses de vida.

Por todas estas consideraciones, en nuestra serie, para el diagnóstico de enfermedad de Chagas se recurrió a técnicas serológicas y moleculares, siguiendo las recomendaciones de la OMS²⁰. En 8 de nuestros pacientes fue solo la serología la que confirmó el diagnóstico.

A pesar de que la PCR puede ser también útil en el seguimiento postratamiento, tal como describen algunos autores^{17,21}, consideramos que es un parámetro que no puede utilizarse como único indicador de curación en una zona no endémica como la nuestra. Yun et al.²² describen la variabilidad de sus resultados en distintas áreas endémicas. En nuestra casuística todos los controles de PCR postratamiento fueron negativos, mientras que tan solo se demostró seronegativización en 3 pacientes: 2 lactantes con infección congénita y un niño de 8 años.

Por los resultados obtenidos comprobamos que los controles serológicos postratamiento para demostrar la curación han de prolongarse a más largo plazo, aunque en el 27,3% de los casos observamos, a los 2 años de haber finalizado el tratamiento, un descenso de más del 50% del nivel basal de anticuerpos.

La buena tolerancia al tratamiento con benznidazol^{23–25}, los escasos efectos adversos y la posibilidad de curación total son puntos primordiales para reforzar el diagnóstico en la edad pediátrica.

La transmisión vertical de la infección no puede prevenirse durante el embarazo, pero el cribado en las mujeres embarazadas y el control de sus hijos permiten la detección precoz de la infección y un tratamiento temprano, con excelentes resultados terapéuticos.

En Cataluña, en el año 2010 se instauró un programa de cribado en mujeres embarazadas provenientes de áreas endémicas y control de sus descendientes, con la finalidad de detectar los casos de Chagas congénito para instaurar tratamiento y evitar las graves secuelas tardías de la enfermedad²⁶. El tratamiento precoz de los neonatos es la mejor prevención de los casos crónicos cardíacos y/o digestivos, que se dan en la edad adulta. Sicuri et al. demostraron, además, que los programas de control de la transmisión vertical en países no endémicos son coste-beneficio positivos, por lo que la prevención resulta la medida más económica de tratamiento de la enfermedad, enfatizando que la extensión de estos programas de control en países donde la enfermedad de Chagas es emergente es un reto de salud pública^{27,28}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- WHO-World Health Organization. Chagas disease. Thirteenth Programme Report UNDP/TDR. Geneva: 1997.
- Alarcon de Noya B, Diaz-Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, Zavala-Jaspe R, et al. Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. JID. 2010;201:1308–15.
- Rísquez A. Mortalidad por enfermedad de Chagas. A propósito de los brotes de Chagas agudo como enfermedad reemergente de transmisión alimentaria. Gac Med Caracas. 2009;117:319–21.
- Piron M, Vergés M, Muñoz J, Casamitjana N, Sanz R, Maymó, et al. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in at-risk blood donors in Catalonia (Spain). Transfusion. 2008;48:1862–8.
- Dodd RY, Leiby DA. Emerging infectious threats to the blood supply. Annu Rev Med. 2004;55:191–207.
- Muñoz J, Portús M, Corachan M, Fumadó V, Gascón J. Congenital *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic area. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2007;101:1161–2.
- Kun H, Moore A, Mascola L, Steurer F, Lawrence G, Jubak B, et al. Transmission of *Trypanosoma cruzi* by heart transplantation. CJC. 2009;48:1534–40.
- Roca C, Pinazo MJ, López-Chejade P, Bayó J, Posada E, López-Solana J, et al., the Chagas-Clot Research Group. Chagas Disease among the Latin American adult population attending in a primary care center in Barcelona, Spain. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2011;5:e1135.
- Riera C, Vergés M, López-Chejade P, Piron M, Gascon J, Fisa R, et al. Desarrollo y evaluación de una técnica de ELISA con antígeno crudo de *Trypanosoma cruzi* para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Enf Emerg. 2009;11:22–9.
- Florez-Chavez M, Cruz I, Rodriguez M, Nieto J, Franco E, Gárate T, et al. Comparación de técnicas serológicas convencionales y no convencionales para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas importada en España. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28:284–93.
- Piron M, Fisa R, Casamitjana N, López-Chejade P, Puig L, Vergés M, et al. Development of a real-time PCR assay for *Trypanosoma cruzi* detection in blood samples. Acta Trop. 2007;103:195–200.
- Burgos JM, Altcheh J, Petrucelli N, Bisio M, Levin MJ, Freilij H, et al. Molecular diagnosis and treatment monitoring of congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* to twins of a triplet delivery. Diag Microbiol Infect Dis. 2009;65:58–61.
- Muñoz J, Coll O, Juncosa T, Vergés M, del Pino M, Fumadó V, et al. Prevalence and vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* infection among pregnant Latin American women attending 2 maternity clinics in Barcelona, Spain. CID. 2009;48:1736–40.
- Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, Rodriguez P, Torrico MC, Dramaix M, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. AM J Trop Hyg. 2004;70:201–9.
- Bern C, Verasategui M, Gilman RH, Lafuente C, Galdós-Cárdenas G, Calderon M, et al. Congenital *Trypanosoma cruzi* transmission in Santa Cruz, Bolivia. CID. 2009;49:1667–74.
- Azogoe E, Darras C. Prospective study of Chagas disease in newborn children with placental infection caused by *Trypanosoma cruzi* (Santa Cruz-Bolivia). Rev Soc Bras Med Trop. 1991;24:104–9.
- Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S, Russomando G, Luquetti A, Freilij H, et al. Congenital Chagas disease: Recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2011;5:1250.
- Oliveira I, Torrico F, Muñoz J, Gascón J. Congenital transmission of Chagas disease: A clinical approach. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010;8:945–56.
- Schijman AG, Altcheh J, Burgos JM, Biancardi M, Bisio M, Levin MJ, et al. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. J Antimicrob Chemother. 2003;52:441–9.
- WHO Expert Committee. Control of Chagas disease. World Health Organ Tech Rep Ser. 2002;905:i–vi, 1–109, back cover.
- Murcia L, Carrillero B, Muñoz J, Iborra MA, Segovia M. Usefulness of PCR for monitoring benznidazole response in patients with chronic Chagas' disease: A prospective study in a non-disease-endemic country. J Antimicrob Chemother. 2010;65:1759–64.
- Yun O, Lima MA, Ellman T, Chambi W, Castillo S, Flevalud L, et al. Feasibility, drug safety, and effectiveness of etiological treatment programs for Chagas disease in Honduras, Guatemala, and Bolivia: 10-year experience of Medicins Sans Frontières. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2009;3:1–8.
- Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. Lancet Infect Dis. 2002;1:92–100.
- Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S, García-Bournissen F, Freilij H. Adverse events after the use of benznidazole in infants and children with Chagas disease. Pediatrics. 2011;127:211–8.
- Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi Jr A, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: A systematic review. JAMA. 2007;298:2171–81.
- Basile L, Oliveira I, Ciruela P, Plasencia A, Working Group for Developing the Catalan Screening Programme for Congenital Transmission of Chagas Disease. The current screening programme for congenital transmission of Chagas disease in Catalonia. Spain Euro Surveill. 2011;16, pii: 19972.
- Gascon J, Pinazo MJ. Control de la transmisión vertical de *Trypanosoma cruzi* en España: principal reto de la patología importada. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26:607–8.
- Sicuri E, Muñoz J, Pinazo MJ, Posada E, Sánchez J, Alonso PL, et al. Economic evaluation of Chagas disease screening of pregnant Latin American women and of their infants in a non endemic area. Acta Tropica. 2011;118:110.