

Enfermedad de Chagas

-Inmunosupresión y muerte súbita-

Dra. Laura Beatriz García Bello, Dr. Néstor Rubén Arrúa Torreani,
Dr. PhD, FACC, FAHA Osmar Antonio Centurión

Departamento de Cardiología. Hospital de Clínicas. Universidad Nacional de Asunción.
San Lorenzo, Paraguay.

Resumen: Los pacientes con enfermedad de Chagas pueden reactivar el cuadro infeccioso al cursar una inmunodeficiencia. Las causas más frecuentes son el SIDA y las secundarias a la inmunosupresión por trasplante de órganos, enfermedades oncológicas e infecciones.

La muerte súbita es uno de los mecanismos principales de mortalidad en el paciente afectado por enfermedad de Chagas, lo que acontece en un número significativo de sujetos en los que no se detectaron previamente signos o síntomas relevantes durante el seguimiento clínico. Se ha descrito la existencia de trastornos de la repolarización que anteceden a la asincronía brusca y global.

Es necesario evaluar la dispersión del intervalo QT y la variabilidad de la frecuencia cardíaca en la enfermedad de Chagas porque está comprobada su asociación con arritmias ventriculares y muerte súbita en los pacientes infectados por *Trypanosoma cruzi*.

El presente artículo describe la asociación entre inmunodepresión y muerte súbita en pacientes con enfermedad de Chagas.

Palabras clave: enfermedad de Chagas, muerte súbita, pacientes inmunocomprometidos.

Abstract: Patients with Chagas Disease may reactivate the infectious process when they became immune-deficient. The most common immunodeficiencies are AIDS and those secondary to immunosuppression for organ transplants, oncological diseases and infections.

Sudden death is one of the main mechanisms of mortality in patients suffering Chagas Disease, that occurs in a significant number of subjects in whom no previous relevant symptoms or signs were detected during clinical follow-up. The presence of repolarization disorders have been described preceding sudden and global asynchrony.

It is necessary to evaluate the dispersion of the QT interval and variability of the heart rate in Chagas Disease. The association with ventricular arrhythmia and sudden unexpected death in patients infected with *T. cruzi*, has been proven.

This article is intended to outline the association between immunodeficiency and unexpected death in patients suffering Chagas Disease.

Key words: Chagas disease, sudden death, immunocompromised patients.

Introducción

La enfermedad de Chagas (EC) es una zoonosis cuyo agente causal, el protozooario *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), es transmitido por un insecto hematófago (vector) de amplia difusión rural en América Latina, cuyo nombre vulgar en Paraguay es “vinchuca” o “chicha guazu”⁽¹⁾.



Laura García Bello



Néstor Rubén Arrúa



Osmar Centurión

E-mail: lauragarciab@gmail.com

El *T. cruzi* requiere de un vector y un ser humano o mamífero para completar su ciclo biológico,⁽²⁾ se encuentra ampliamente distribuido entre los 40 grados de latitud norte y los 45 grados de latitud sur (*Tripanosomiasis Americana*).

Los países con patología endémica son México, América Central, Brasil, Perú, Bolivia, Paraguay, Uruguay y Argentina entre otros países de Latinoamérica, en relación directa con la distribución geográfica de sus vectores.

La EC es una endemia de alta prevalencia, se estima que pueden padecerla aproximadamente 1.800.000 a 2.300.000 personas, aunque se carece de datos fehacientes que permitan conocer su real impacto epidemiológico⁽¹⁾.

Un paciente con EC puede reactivar el cuadro infeccioso al encontrarse inmunodeprimido. La inmunosupresión es un estado fisiopatológico en el cual, las defensas inmunológicas de un huésped se encuentran disminuidas. Las inmunodeficiencias más frecuentes son secundarias a la

inmunosupresión por trasplante de órganos, enfermedades oncológicas, infecciones, siendo la más frecuente el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (1-3).

Por otro lado, se ha observado que **la muerte súbita** es uno de los mecanismos principales de mortalidad en el paciente afectado por la EC. Se ha descrito la existencia de **trastornos de la repolarización** anticipatorias a la asincronía brusca y global. Ciertas alteraciones, como la dispersión del intervalo QT, están presentes en un 20-30% de sujetos infectados sin otras manifestaciones (4).

Epidemiología y evolución clínica

El perfil epidemiológico de la EC ha cambiado en los últimos años, a partir del control de la transmisión vectorial que se ha alcanzado en el área rural de algunos países, y a los fenómenos migratorios de un gran número de individuos infectados que se han trasladado a las grandes ciudades. Esto hace que esta parasitosis sea también una enfermedad urbana, con el agregado de nuevos casos autóctonos por vía transplacentaria, transfusional o por trasplante de órganos. A esto debe agregarse la migración hacia países de América del Norte, Europa y Asia, en los que la enfermedad era hasta entonces desconocida, y donde se han presentado casos transmitidos verticalmente y por vía transfusional o de trasplante de órganos provenientes de donantes parasitados (1).

En pacientes inmunocompetentes la **forma aguda de primoinfección chagásica** puede presentarse asintomática o con fiebre, hepatoesplenomegalia, miocarditis y el típico signo de Romana o “Chagoma”, el cual evidencia la puerta de entrada del parásito. Esta etapa se caracteriza por parasitemia alta tanto en sangre como en los tejidos (5).

La **fase crónica** sin patología demostrada puede durar de 10 a 30 años, persistiendo la serología positiva aún sin síntomas clínicos. La EC crónica se puede manifestar por **miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, arritmias, aneurisma de aorta y fibrosis miocárdica**. Otras formas clínicas de presentación menos frecuentes son el **mega-colon y megaesófago**.

La serología (*Ig G con sus diferentes isotipos por método de ELISA*) realizada en este período puede ser negativa, debiéndose realizar en este caso búsqueda de parásitos en sangre, fluidos o tejidos.

Se reconocen 2 estadios evolutivos en la evolución de esta infección, independientemente de la vía de adquisición (7):

- **Agudo:** presenta alta parasitemia, solo un pequeño porcentaje tiene manifestaciones clínicas.
- **Crónico:** que incluye la antes denominada “fase indeterminada”; alrededor del 20% de estos pacientes desarrollan entre los 10 a 30 años posteriores al ingreso del parásito, lesiones manifiestas en el corazón, tubo digestivo o el sistema nervioso, aunque hoy se admite que el compromiso de aquellos órganos es

precoz en todos los pacientes y puede evidenciarse mediante estudios de mayor complejidad.

Esta clasificación sencilla y simplificada fue adoptada por Consenso Internacional sobre la Etapa Indeterminada de la EC (Tabla 1) (8).

Durante 80 años, desde la década de los años 30 se hallaba vigente la antigua clasificación que incorporaba el denominado período indeterminado o fase indeterminada. La infección crónica por el *T. cruzi* sin presencia evidente de enfermedad clínica (*cardiológica, neurológica ni de megavisceras*) definida por estudios radiológicos y ECG.

La actitud médica frente al paciente infectado es el control clínico, con radiografía de tórax, ECG y controles del aparato digestivo con frecuencia anual. Los datos del laboratorio son de suma importancia en la metodología diagnóstica (Tabla 2). En tanto los estudios resulten sin anormalidad demostrable se mantiene al paciente, en el Grupo Indeterminado. El hecho de no encontrar evidencias de evolución clínica, no significa que la patología no exista (4). En medicina cardiovascular, las dos últimas décadas adiestran a identificar variables tempranas que siendo valoradas nos permiten modificar su historia natural.

La muerte súbita en la enfermedad de Chagas

Actualmente se conoce que la muerte súbita, evento principal en la mortalidad del paciente afectado por la EC, acontece en un número significativo de sujetos en los que no se detectaron previamente signos o síntomas relevantes durante el acompañamiento clínico.

Trastornos de la repolarización y alteraciones como la dispersión del intervalo QT están presentes en un 20-30% de sujetos infectados sin otras manifestaciones (4). Por ende, **la evaluación de la dispersión del QT y la variabilidad de la frecuencia cardíaca deben transformarse en una rutina médica, porque está comprobada su asociación con arritmias ventriculares y muerte súbita en los pacientes infectados por T. cruzi** (5).

En niños parasitados al inicio se encuentra la presencia de **anticuerpos contra receptores de neurotransmisores de tipo muscarínico de efecto acetilcolina similar** (18-22). La existencia de **disautonomía** se detecta por la presencia de

Clasificación de la Enfermedad de Chagas	
Chagas agudo	
i. Sintomático	
ii. Asintomático	
Chagas crónico	
i. Sin patología demostrada	
ii. Con patología demostrada	

Tabla 1

Diagnóstico de laboratorio

Pruebas parasitológicas:

- **Directas: microhematocrito (MH), strout, gota gruesa.** Permiten una rápida visualización del agente en pacientes con alta parasitemia, pero son poco sensibles (9-13). Son útiles para la etapa aguda.
- **Indirectas: xenodiagnóstico (Xd), hemocultivo.** Tienen mayor sensibilidad. En la etapa crónica la sensibilidad es muy variable, oscilando entre el 10-90%.

Pruebas serológicas:

Hemaglutinación indirecta, inmunofluorescencia indirecta, ELISA. Se denominan genéricamente **serología convencional.** Son útiles para el diagnóstico del estadio crónico (antes indeterminado) y para evaluar la respuesta terapéutica.

Nuevas técnicas: Reacción en cadena de polimerasa (PCR), anticuerpos líticos, citometría de flujo (10, 14-17).

Tabla 2

anticuerpos antimuscarínicos que están presentes en un 30% de los infectados y aparecen rápidamente al instalarse el parásito. Aumentan con la edad pero es posible detectarlos en infectados menores de un año.

Las **manifestaciones disautonómicas de origen vagal son signos precoces de enfermedad.** Resultan cuantificables en intensidad, su evolutividad puede ser constatada. Esto vale en su expresión espontánea como mediando tratamiento parasitario o con fármacos que actúen sobre los condicionantes fisiopatológicos de la disautonomía. El 50% de los pacientes que presentan anticuerpos contra receptores M2 tienen valores anormales, mayores a 65 msec en la dispersión del QT, y de menos de 100 msec en la variabilidad de la frecuencia cardíaca. En los sujetos con manifestaciones de disautonomía, el 95% presentan anticuerpos antimuscarínicos (11).

Los anticuerpos estimulan inicialmente y luego destruyen o bloquean los receptores específicos de la acetilcolina, con lo cual se facilita la acción opuesta (*adrenalínica*), debido a falta de compensación y por interacción con los receptores nicotínicos de las células que contienen noradrenalina. Se generan fenómenos paradójales en la motilidad de los vasos coronarios grandes o pequeños con consecuencias isquémicas, cuyo impacto en la evolución debe ser celosamente acompañado. En una publicación reciente del grupo de Simoes y cols. se demuestra que los pacientes chagásicos portadores de disfunción endotelial desarrollarán **caídas significativas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo al cabo de 5 años de seguimiento.** La disfunción endotelial, podría ser entonces un marcador precoz y un factor de riesgo de muerte súbita (11).

En etapas incipientes, **las alteraciones de función diastólica preceden a la disfunción sistólica** (23). El doppler tisular nos permite estudiar la disfunción diastólica mediante el registro de la velocidad de estiramiento miocárdico. **Las alteraciones eléctricas mínimas o de irrigación cardíaca son precoces y anticipatorias de daños crecientes que adquieren jerarquía relevante, si se las utiliza como variables para el seguimiento evolutivo cuantitativo** (12).

El Grupo de Trabajo de Sistemas Complejos de la Universidad Nacional de La Plata, Argentina, ha publicado recientemente evidencia relacionada con patología en los estadios tempranos de la EC tales como los índices no lineales de variabilidad de la frecuencia cardíaca y potenciales tardíos (12).

Surge así el concepto que **la simple presencia de serología reactiva debe ser considerada como factor de riesgo de desarrollo de miocardiopatía y de muerte súbita,** y por lo tanto debemos prevenirlo configurando protocolos que tiendan a evitar el remodelado y mejoren la función endotelial.

Por lo tanto, **todo paciente con serología reactiva debe ser incorporado a un plan de prevención secundaria de modo que las acciones no sólo se limiten a desinfectar viviendas o erradicar el vector de viviendas ranchos.**

La enfermedad de Chagas y la inmunosupresión

La EC en inmunocomprometidos constituye una complicación seria. El objetivo primordial de su atención es evitar la muerte del paciente y las secuelas.

La inmunosupresión es un estado fisiopatológico en el cual la inmunidad de un huésped se encuentra disminuida. Las inmunodeficiencias más frecuentes son la **secundarias**, entre ellas inmunosupresión por trasplante de órganos, enfermedades oncológicas, infecciones, siendo la más frecuente el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Cada tipo de inmunodeficiencia tiene una presentación clínica particular, pero muchas veces el proceso diagnóstico de la etiología es largo e insidioso. Los inmunodeprimidos que adquieren o presentan infección por *T. cruzi* deben ser monitorizados para establecer el nivel de su inmunodepresión y sus variaciones. Se sugiere monitorizar los niveles de leucocitos y la relación de linfocitos (CD4/ CD8) (3).

La reactivación de la EC está relacionada con estados de inmunosupresión. En estos casos la serología no suele ser efectiva ya que la inhibición de la síntesis de IL-2 junto a la proliferación de linfocitos T en el caso de utilizar drogas como la ciclosporina, azatioprina o corticoides puede abolir total o parcialmente la producción de anticuerpos IgG, y estos no ser detectados por el método de ELISA realizado de rutina.

Factores que influyen en la evolución

El **momento** de la adquisición de la enfermedad juega un rol importante en la severidad de la evolución.

*Son más graves las manifestaciones en primoinfección por *T. cruzi* en el huésped inmunodeprimido.*

Las reactivaciones del chagásico en fase crónica latente o indeterminada y crónica determinada que se inmunodeprime, se manifiesta clínicamente con signos y síntomas severos.

Ambas formas de presentación clínica son potencialmente prevenibles si se realizan tamizajes de *T. cruzi* a los pacientes que van a requerir inmunosupresión, a los binomios donante-receptor, y si se educa a los inmunodeprimidos sobre potenciales mecanismos de transmisión: vectorial, transfusional, parenteral y oral.

Por otro lado el grado de inmunodeficiencia influye mucho en la evolución. La inmunodeficiencia es diferente de acuerdo al motivo que la origina. No siempre se puede hacer una categorización al respecto.

En los trasplantes, el grado de inmunodeficiencia requerida es diferente según el órgano a trasplantar ^(20, 24-28).

Los **grados de inmunosupresión** van en orden decreciente: SIDA, trasplante de precursores hematopoyéticos, corazón, pulmón, hígado y riñón.

La inmunodepresión también varía según el protocolo de fármacos inmunosupresores empleados como micofenolato, FK506, ciclosporina, timoglobulina, linfoglobulina, metilprednisolona y, en menor magnitud, prednisona.

En SIDA se ha observado que las infecciones agudas son graves en el caso de *T. cruzi*, y las reactivaciones llegan a ser fatales cuando se trata de infecciones crónicas, siendo notable el compromiso del sistema nervioso.

Otra variable importante en la presentación de EC en inmunodeprimidos es la **vía y el mecanismo** por el cual se adquiere el parásito ⁽¹³⁾. Puede ser por transmisión vectorial, o por transfusión de sangre y hemoderivados. Este mecanismo ha sido motivo de adquisición de VIH y *T. cruzi*, situación que se ha observado en pacientes hemofílicos con ambas infecciones. También puede ser por trasplante de un órgano o tejidos infectados en pacientes sin infección ⁽²⁹⁾.

El área geográfica influye en la evolución clínica. Este aspecto se refiere fundamentalmente a la prevalencia de chagásicos en los grupos de donantes de sangre, lo que se relaciona directamente con el riesgo de transmisión. A mayor prevalencia en la población de donantes, mayor riesgo de transmisión, aún cuando existan tamizajes serológicos pretransfusionales (período de ventana).

El cuadro agudo en inmunodeficientes es de mayor gravedad que en inmunocompetentes. Se presenta con fiebre, mialgias, hepatoesplenomegalia, lesiones cutáneas, meningoencefalitis, miocarditis y parasitemias persistentes. Las lesiones cutáneas pueden corresponder a chagomas que se presentan como vesículas, en cuyo

interior se pueden encontrar abundantes tripomastigotes y pueden ser de origen metastásico. Pueden aparecer nódulos o una erupción de tipo morbiliforme, pruriginosa y eritemato-polimórfica. La morbilidad es alta y el tratamiento precoz mejora el pronóstico.

Las **manifestaciones neurológicas** dependen del tamaño y ubicación de las lesiones (cefalea, cambios de conducta, convulsiones, temblores y hemiparesia). En pacientes con SIDA, es frecuente observar afasia, coma y la muerte aun cuando reciban terapia antiparasitaria. El compromiso anatomopatológico en el SNC consiste en edema cerebral con áreas de necrosis y hemorragias, fundamentalmente en la sustancia blanca, que tiende a comprometer la sustancia gris. En el estudio histológico se demuestran amastigotes en macrófagos y células gliales, y en los estudios de imágenes, lesiones pseudotumorales ^(14, 25).

Pacientes inmunodeprimidos

Los inmunodeficientes se infectan por transfusión al recibir sangre de donantes chagásicos en zonas sin tamizaje o de pacientes en proceso de seroconversión.

En estos casos, el receptor presenta un cuadro clínico con hipertermia, hepatoesplenomegalia, poliadenopatías, chagomas, miocarditis aguda y/o encefalitis. La evolución depende de la sospecha diagnóstica, la cepa infectante y el estado inmunológico del individuo ^(13, 14).

La reactivación en estos casos puede ocurrir por diversos motivos. El paciente chagásico en fase crónica latente o indeterminada y/o crónica determinada puede experimentar inmunodepresión secundaria a infecciones, neoplasias, uso de inmunosupresores o quimioterápicos.

Se reportan reactivaciones en casos de trasplante de precursores hematopoyéticos, en especial, en pacientes receptores haploideénticos y de cordón umbilical (40% de recidivas), trasplantados de corazón, pulmón, hígado, riñón.

La reactivación ocurre en 21% de los receptores chagásicos, y la transmisión a través de un injerto positivo en 18,7% de los receptores negativos se ha asociado a rechazo del injerto en pacientes trasplantados renales y hepáticos. En estos casos, los amastigotes intracelulares se reproducen rápidamente y se transforman en tripomastigotes metacíclicos con mayor cantidad de parásitos circulantes e invasiones tisulares ⁽¹³⁾.

Hemofilia

Los pacientes hemofílicos presentan mayor riesgo de ser infectados por vía transfusional. Alrededor de 50% de los hemofílicos se infectan luego de recibir 30 o más transfusiones de bancos de sangre.

La prevalencia de infección por *T. cruzi* en los donantes es de 2%. El período de incubación de la enfermedad de Chagas transfusional varía entre 28 y 116 días. Inicia con fiebre moderada y persistente que oscila entre 37,5 y 38,5° C, acompañada de adenopatías indoloras, blandas y

desplazables en el cuello, axila e ingle y esplenomegalia moderada.

Hemodializados

Otro grupo de pacientes que debería ser monitorizado es el de dializados ya que pueden exponerse a recibir transfusiones múltiples y a múltiples punciones y procedimientos.

Si bien la tecnología de las máquinas de diálisis garantiza, en gran medida, la calidad de la filtración, debería realizarse una vigilancia activa sobre estos pacientes en relación a este parásito.

En la literatura científica se describen pacientes con hemofilia infectados por VIH y o *T. cruzi*. que han respondido bien a la terapia con itraconazol y fluconazol. En otros casos, la tardanza en la sospecha diagnóstica y la confusión con otros diagnósticos, entre ellos toxoplasmosis cerebral, ha entorpecido la terapia.

Pacientes con SIDA

Otra población que debe ser controlada periódicamente es la de pacientes con SIDA que adquieren la EC por vía parenteral.

En estos casos, el cuadro es agudo y grave con una mortalidad alrededor de 50%, a pesar de lo precoz del tratamiento. En todo paciente con infección por VIH, se debe realizar estudios por métodos directos para detectar la EC ^(13, 14).

Los pacientes chagásicos con SIDA desarrollan *meningoencefalitis difusa aguda o lesiones intracraneales, siendo la presentación pseudotumoral la manifestación más común*. Estas lesiones encefálicas son indistinguibles de otras infecciones oportunistas o neoplásicas con compromiso cerebral como leucoencefalopatía progresiva multifocal, tuberculomas, criptococosis o abscesos piógenos. En los pacientes con EC generalizada, se produce una encefalitis necrosante multifocal, con abscesos, demostrados por biopsias cerebrales y microscopía electrónica ⁽¹⁴⁾.

El diagnóstico se sospecha frente a lesiones cerebrales en TAC con áreas hipodensas únicas o múltiples, edema perilesional y efecto de masa con desplazamiento de la línea media cerebral. La sospecha puede ser confirmada por punción lumbar o biopsia cerebral. La evaluación histopatológica muestra una encefalitis extensa multifocal, necrohemorrágica, con angeitis obliterante, donde se observan formas de amastigotes en células gliales, macrófagos y células endoteliales.

Manejo terapéutico en la enfermedad de Chagas

Desde hace muchos años se dispone de fármacos eficaces con acción parasiticida, sin embargo, su evaluación clínica ha sido dificultosa y aún subsisten dudas sobre

el momento de su indicación y su potencial preventivo de las formas graves de la enfermedad.

Respecto al tratamiento parasiticida está comprobada su acción beneficiosa en la infección aguda (*vectorial y congénita*), en la que se logra la negativización serológica y parasitológica.

Los trabajos de los últimos años muestran buenos resultados durante la antes denominada etapa indeterminada en niños y adolescentes, y se sugirió alguna mejoría en pacientes adultos, al punto que en un encuentro de expertos convocados por la OMS en 1998 surgió la recomendación de su empleo en todo paciente infectado, aunque esta recomendación no se aplica universalmente en la práctica clínica y surgirían dudas de últimos meta-análisis publicados.

Para comprender lo complejo de la evaluación de estos fármacos conviene repasar las formas clínicas y estadios de la enfermedad ⁽¹⁵⁾.

Tratamiento parasiticida

El uso de fármacos parasiticidas apunta a erradicar el *T. cruzi* en todas sus formas y evitar el desarrollo tardío de lesiones orgánicas.

Desde la década del 30 se ensayaron cerca de 100 medicamentos, pero sólo el **benznidazol** (2-nitroimidazol) y el **nifurtimox** (5-nitrofurano) son empleadas en el ser humano ⁽²⁴⁾. Ambos actúan sobre el genoma del *T. cruzi*, inhiben la síntesis del ADN, del ARN y de las proteínas.

En los últimos años se han utilizado otras como el allopurinol y algunos antimicóticos en la fase crónica con resultados negativos, y algunos otros antimicóticos que inhiben la síntesis de esteroides, como el posaconazol, que en estudios experimentales ha demostrado poderoso efecto parasiticida.

Las dosis y la duración del tratamiento son diferentes según los diferentes autores. Los efectos secundarios a su administración en los niños son: inapetencia, dificultades en el dormir, inquietud, leucopenia, plaquetopenia, reacciones alérgicas en piel, pero es excepcional que por estas causas deba suspenderse su administración. Cuando estos fármacos son utilizadas en adultos, las reacciones adversas en piel suelen ser más severas e incluso graves ⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

En los casos de **reactivación parasitaria** se debe iniciar terapia con **benznidazol** o **nifurtimox** en dosis habituales. El tratamiento se debe mantener mientras dure la inmunosupresión o se reconstituya el sistema inmune, o de por vida en el caso de trasplantados renales y hepáticos. En estos pacientes se recomienda evaluar los niveles de CD4/CD8 porque se correlacionan con reactivaciones y diseminaciones de la infección y mortalidad.

Frente a un paciente chagásico, que se ha de inmunosuprimir por diferentes causas, se debe disminuir la carga parasitaria con el tratamiento específico. Es

recomendable estudiar la presencia de parásitos con reservorio intracelular, como *T. cruzi*, en el binomio donante-receptor en trasplante de órganos y tejidos, y en todo paciente que requiera inmunodepresión o padezca alguna inmunodeficiencia.

Se recomienda iniciar *terapia antichagásica según número de CD4 en los pacientes chagásicos inmunodeficientes*. El paciente chagásico que cursa cualquier situación de inmunosupresión debe ser rigurosamente evaluado en forma periódica. Este seguimiento no sólo deberá ser clínico sino también con exámenes de laboratorio que intensifiquen la búsqueda de *T. cruzi* y las modificaciones serológicas. Los exámenes serológicos pueden resultar, en ocasiones, negativos debido al mismo cuadro de inmunodepresión que cursan estos pacientes. En estos casos, la búsqueda de parásitos puede ayudar a efectuar el diagnóstico.

En los *trasplantes*, es necesario que se realice tamizaje para *T. cruzi* a todo binomio donante-receptor^(14, 21, 22).

Criterios de curación

Debido a la peculiar modalidad evolutiva de la EC no es posible contar con parámetros clínicos simples para evaluar la eficacia terapéutica.

En el Chagas agudo los signos y síntomas desaparecen espontáneamente. Los primeros ensayos terapéuticos tomaron los parámetros clínicos y la curva térmica como marcadores de curación. La mayor parte de los infectados cursan la infección en forma asintomática y sin signos clínicos manifiestos, ya sea en la fase aguda como en la crónica.

En la fase crónica la lentitud en desarrollar patologías manifiestas exige estudios de muy largo alcance que no habían sido encarados, aunque están actualmente en desarrollo.

Esta patología afecta a segmentos de bajos recursos socioeconómicos, con frecuencia con poco acceso al mercado y al consumo y escasa participación del sistema de salud pública.

La evaluación del tratamiento de esta enfermedad implica considerar en una mirada amplia, aspectos clínicos y parasitológicos para interpretar la respuesta.

Criterios clínicos de curación

Etapa aguda

En los pacientes de cualquier edad con manifestaciones clínicas atribuibles a una infección aguda o reactivación, la respuesta suele ser exitosa; se observa la mejoría o desaparición a corto plazo.

Etapa crónica

La evaluación del efecto terapéutico sobre parámetros clínicos en niños y adultos en la etapa crónica sin ma-

nifestaciones visibles de enfermedad es difícil, pues aquellos suelen tardar muchos años en instalarse.

El efecto esperable sería la disminución del progreso de las manifestaciones cardiológicas o su no aparición en el seguimiento alejado.

Criterios parasitológicos

La eliminación de los parásitos se evalúa indirectamente mediante pruebas serológicas y en forma directa mediante pruebas parasitológicas.

Pruebas serológicas

Paradójicamente la verdadera curación parasitológica está dada por la *serología negativa persistente luego de finalizado el tratamiento*; este criterio nos afirma que el paciente no tiene parásitos ni restos antigénicos que estimulen el sistema inmune.

Excepcionalmente se ha visto que un individuo infectado se torne negativo espontáneamente en la serología convencional.

En las infecciones agudas se ha observado la negativización serológica durante el tratamiento o a los pocos meses de finalizado.

En cambio en la etapa crónica la negativización tarda varios años, o no llega a observarse luego de períodos prolongados de seguimiento. El descenso del título de anticuerpos en muestras posteriores a la finalización del tratamiento habla de la eficiencia del fármaco, pero no de curación⁽¹⁶⁾.

Pruebas parasitológicas

En la infección aguda, la parasitemia detectable por métodos directos en el momento del diagnóstico se suele negativizar a los 15 días del tratamiento. En cambio, en los pacientes no tratados, la parasitemia detectada por microhematocrito se negativiza varios meses después.

En el estadio crónico, los pacientes con Xd, HC o PCR positivos previo al inicio de la medicación también suelen negativizar dichas pruebas durante el tratamiento o al finalizarlo. Este hecho sólo demuestra que los parásitos son sensibles a la medicación; pero *para afirmar la curación, a la negativización parasitológica debe acompañar la negativización serológica, y desde un punto de vista estricto, la no aparición tardía de manifestaciones clínicas de compromiso cardíaco, digestivo o neurológico*.

Anticuerpos líticos (CoML) o sucedáneos

El empleo de estos anticuerpos es un intento para incorporar un nuevo criterio inmunológico, puesto que se suelen negativizar antes que la serología convencional, siendo aún su significado incierto.

Conclusión

La EC en inmunocomprometidos constituye una complicación muy seria con un pronóstico sombrío.

En la última década por el gran aumento de trasplantes de órganos y la sobrevida prolongada de los individuos trasplantados, se ha podido adquirir conocimiento sobre esta enfermedad, su asociación con la inmunosupresión y sus posibilidades evolutivas con diversas manifestaciones clínicas atípicas.

La asociación entre reactivación de enfermedad de Chagas e inmunosupresión puede verse no solo en los países donde la Tripanosomiasis Americana es endémica; se han reportado casos en países de Europa⁽²⁸⁾, relacionada a trasplante de médula ósea y en el sur de Estados Unidos vinculados a trasplante cardíaco⁽⁹⁾.

La reactivación de la EC está relacionada con estados de inmunosupresión. En estos casos la serología no suele ser efectiva ya que la inhibición de la síntesis de IL-2 junto

a la proliferación de linfocitos T en el caso de utilizar fármacos como la ciclosporina, azatioprina o corticoides puede abolir total o parcialmente la producción de anticuerpos IgG, y estos no ser detectados por el método de ELISA realizado de rutina^(26, 27).

Como la muerte súbita en la EC ocurre en un número significativo de sujetos en los que no se detectaron previamente signos o síntomas cardiológicos relevantes, es de suma importancia realizar estudios auxiliares de diagnóstico más específicos en aquellos con trastornos de la repolarización.

La evaluación de la dispersión del intervalo QT y la variabilidad de la frecuencia cardíaca deben transformarse en una rutina médica, porque está comprobada su asociación con arritmias ventriculares y muerte súbita en los pacientes infectados por *T. cruzi*.

Recibido: 17/03/2015

Aprobado: 18/05/2015

Bibliografía

- Rodríguez-Guardado A, Rodríguez M, Alonso P, y col. Serological screening of Chagas disease in an immigrant population in Asturias, Spain proceeding from Chagas-endemic areas. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(10):774-6.
- Stoloff Groppo A, Higushi L, Bocchi E. Heart Transplantation in patients with Chagas Disease cardiomyopathy. *J Heart Transplant* 1987;6:307-12.
- Auger SR, Storino R, De la Rosa M, Caravello A, González M I. Chagas y SIDA. *Rev Arg Cardiol* 2005; 73: 439-45.
- Mitelman J, Giménez L, Romero Villanueva H, y col. Electrocardiografía de alta resolución para la detección de alteraciones funcionales miocárdicas en Chagas indeterminado. *Tem de Cardiol*. 2004; 5: 9-12.
- Mitelman J, Giménez L, Palacios K, y col. Anticuerpos antirreceptores a neurotransmisores y su correlación con la alteración de la dispersión del QT y de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Reblampa* 2006;19:408-415.
- Riarte A, Luna C, Sabatiello R, Sinagra A y cols. Chagas Disease in Patients with Kidney Transplants: 7 years of experience, 1989-1996. *CID* 199; 29.
- <http://www.fac.org.ar/index.php> Consenso internacional sobre etapa indeterminada de la Enfermedad de Chagas
- Andres DS, Irurzum IM, Defeo MM, y col. Detecting Subclinical Alterations in Early Stages Of Chagas Disease Through Holter. *Circulation* 2008;118(12):e258.
- Ferreira Simao. Chagas Disease and immunosuppression. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, 1999;94(Supl. 1):325-327.
- Sánchez G, Coronado X, Zulantay I, y col. Monitoring the efficacy of specific treatment in chronic Chagas disease by polymerase chain reaction and flow cytometry analysis. *Parasite*. 2005;12:353-7.
- Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, y col. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Feb;2(2):164-172.
- Andres DS, Irurzum IM, Defeo MM, y col. Detecting Subclinical Alterations in Early Stages Of Chagas Disease Through Holter. *Circulation* 2008;118(12):e258.
- Da-Cruz A M, Igreja R P, Dantas W, Junqueira A C, Pacheco R S, Silva Goncalves A J, et al. Long term follow-up of co-infected HIV and Trypanosoma cruzi Brazilian patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98: 728-33
- Fasano M B. Inmunodeficiencias primarias: Consideraciones clínicas sobre las infecciones en pacientes inmunodeprimidos. *Secretos de la Infectología*. Mc Grill Interamericana 1998.
- OPS/OMS Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas-Conclusiones de una consulta técnica-Fundación O Cruz, R de Janeiro, 1998.
- Andrade AI, Zicker F, Oliveira RM, y col. Randomised trial of efficacy of Benznidazole in treatment of early T. cruzi infection. *Lancet* 1996; 348:1407-13.
- Luquetti AO, Rassi A. Diagnostico laboratorial da infeccao pelo Trypanosoma cruzi. In: Brener Z, Andrade ZA, Barral-Netto M, eds. *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000:344-78.
- de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early Trypanosoma cruzi infection. *Lancet* 1996; 348:1407.
- Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med* 2014; 370:1899.
- Drugs for Neglected Disease Initiative. Chagas disease: DNDi Strategy, 2010. <http://www.treatchagas.org>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chagas disease after organ transplantation--United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:210.
- Kun H, Moore A, Mascola L, et al. Transmission of Trypanosoma cruzi by heart transplantation. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1534.
- Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation* 2007; 115:1124.
- Murcia L, Carrilero B, Saura D, Iborra MA, Segovia M. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31(Supl 1):26-34.
- Pérez-Molina JA, Norman F, López-Vélez R. Chagas disease in non-endemic countries: Epidemiology, clinical presentation and treatment. *Curr Infect Dis Rep*. 2012; 14:263-74.
- Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010; 375:1388-402.
- Organización Panamericana de la Salud; Organización Mundial de la Salud. Datos clave de las enfermedades infecciosas desatendidas. Chagas [consultado Mar 2014]. Disponible en: www.paho.org. OPS/OMS.
- Navarro M, Navaza B, Guionnet A, López-Vélez R. Chagas disease in Spain: need for further public health measures. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(12):e1962.
- Abad-Franch F, Diotaiuti L, Gurgel-Gonçalves R, Gürtler RE: Certifying the interruption of Chagas disease transmission by native vectors: cui bono? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2013, 108(2):251-254.