



EDITORIAL

Luces y sombras en la transmisión vertical de la enfermedad de Chagas



Challenges and opportunities in the vertical transmission of Chagas disease

María Isabel González-Tomé^{a,*}, Milagros García López-Hortelano^b y Laura Fregonese^c

^a Unidad del VIH e Infecciosas Pediátricas, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Hospital Universitario Infantil La Paz-Carlos III, Madrid, España

^c European Medicine Agency/Agencia Europea del Medicamento

Desde la segunda mitad del siglo XX, las medidas implantadas en los países endémicos para el control de la enfermedad de Chagas (EC) han hecho disminuir su incidencia. Aun así, todavía en algunos territorios sigue existiendo transmisión vectorial (Bolivia, Paraguay, México...) y, por tanto, nuevos casos de infección en la población joven. La OMS estima que existen unos 10 millones de personas con EC¹. Aunque se ha mejorado el diagnóstico y el manejo clínico de estos pacientes, el tratamiento farmacológico sigue siendo subóptimo y no exento de toxicidad. Además, existe una dificultad para realizar un diagnóstico precoz, lo cual viene favorecido entre otras razones por la ausencia de unificación de los programas de cribado y de abordaje de la enfermedad incluso dentro de un mismo país.

De la mano de las campañas para el control de la enfermedad en zonas endémicas e influenciado por los movimientos migratorios, la transmisión vertical (TV) supone actualmente un 22% del total de las nuevas infecciones. Se estima que más de 8.000 niños nacen al año en el mundo con infección por *Trypanosoma cruzi*, siendo esta forma de transmisión clave para el control de la enfermedad tanto dentro como fuera de Latinoamérica.

Dentro de Europa, España es el país con mayor número de personas con EC, siendo aquellas originarias de Bolivia las

que representan la mayoría de los casos reportados, alcanzando el 81% del total. Se estima que en España residen más de 50.000 infectados. De ellos, un 60% son mujeres en edad fértil, lo que supone riesgo de nuevas infecciones fuera del área endémica por TV. No obstante, sigue existiendo un infradiagnóstico que alcanzan en algunos estudios el 90%. Entre las múltiples razones de este hecho, cabe destacar las ligadas a los aspectos socioculturales y las creencias de los propios pacientes que en ocasiones dificultan su acceso al diagnóstico precoz, cuando aún se hayan en fase asintomática y por ende al tratamiento. Así, algunos pacientes diagnosticados en el país receptor ya lo fueron en su país de origen, si bien, no se realizó un abordaje terapéutico posterior². El cribado de la enfermedad se hace con frecuencia como chequeos de rutina, especialmente durante la gestación o ante una donación de sangre. En este aspecto, una formación adecuada del personal sanitario que permita aconsejar y orientar a la persona con riesgo de tener la enfermedad, resulta vital para evitar fallos de detección y oportunidades perdidas de diagnóstico y tratamiento.

Actualmente, España cuenta con programas de cribado transfusional, así como para donantes de órganos. Además, existen formas de *screening* de la gestante procedente de la zona endémica. Sin embargo, el cribado solo es universal en algunas regiones como Murcia, Valencia, Galicia y Cataluña. En la Comunidad de Madrid, existe ya un grupo de trabajo de EC que está desarrollando varias iniciativas para conseguir, con el apoyo institucional, la implementación del cribado universal en la embarazada de riesgo ya que actualmente, en

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maribelgt@hotmail.com
(M.I. González-Tomé).

la mayoría de los centros está orientado fundamentalmente a madres procedentes de Bolivia, donde la prevalencia es mayor (cerca al 18%) (<https://www.smmc.es/chagas>). Así por ejemplo, en el estudio publicado recientemente por Francisco-González et al. en el que se realizó un cribado en 1.244 gestantes latinoamericanas entre 2013 y 2015, 40 presentaron EC, procediendo el 85% de Bolivia. La prevalencia fue del 3,2% (IC 95%: 2,4-4,4%), comunicando un caso de infección vertical, y una tasa de TV del 2,8%, (IC 95%: 0-15%)³.

Este punto resulta de vital importancia, ya que, por un lado, el diagnóstico de la embarazo y del neonato permite la detección y el tratamiento precoz del niño en caso de transmisión, alcanzando el tratamiento en este grupo etario una eficacia cercana al 100%, con menos efectos secundarios. Por otro lado, el tratamiento precoz de la mujer en edad fértil con EC, no solo redundará en un beneficio para la propia mujer, si no, que además tiene un impacto positivo en la disminución de la TV de la madre al neonato como ha quedado demostrado por varios autores. Así, las gestantes presentan con mayor frecuencia PCR positivas cuando se comparan con mujeres no embarazadas posiblemente en relación con la inmunosupresión relativa del embarazo. Por otro lado, la positividad de la PCR para Chagas en sangre (relacionada con la carga parasitaria) incrementa el riesgo de TV. En este sentido, Murcia et al. en su estudio prospectivo con 159 mujeres, 38 de las cuales fueron tratadas antes de la gestación, observa diferencias significativas en la tasa TV en función de haber sido o no tratadas previamente (13 vs. 0%, respectivamente). Cuando se analizaron solo las madres tratadas previamente, el 92% de ellas tuvieron PCR negativas en el embarazo vs. el 32% de las no tratadas. Además, la TV fue cero en madres con PCR negativas (0 infecciones/74 madres vs. 16 niños EC/85 mujeres con PCR positiva en la gestación). Por tanto, las mujeres con PCR negativas no transmitieron la infección, presentado pues la PCR un valor predictivo negativo del 100%, si bien, el valor predictivo positivo fue del 18,8%⁴. Por todo ello, parece lógico incluir la PCR en el estudio de la gestante con EC, de manera que su negatividad nos indica un bajo riesgo de TV.

Otro aspecto a tener en cuenta es la mejora en el algoritmo diagnóstico del niño nacido de madre con EC. Actualmente, aunque el microhematocrito sigue recomendándose en el neonato, pues permite la visualización del parásito, y por tanto es una prueba irrefutable de infección, es bien sabido que su rendimiento no es siempre óptimo. La complejidad de la técnica depende de la experiencia de la persona que la realiza y del tiempo que transcurre desde que se obtiene hasta que se procesa, lo que hacen que su sensibilidad sea menor del 50%. Esto está favoreciendo que la PCR seguida de la confirmación serológica a los 9 meses se esté convirtiendo en el *gold standard* del diagnóstico perinatal. Aun así, existen limitaciones como la posible positividad de la PCR al nacimiento por contaminación con sangre materna, siendo imprescindible su confirmación en otra muestra posterior, o la variación en la sensibilidad de la prueba en función de la técnica utilizada, personal implicado, etc. En nuestro medio las técnicas de PCR alcanzan buenas sensibilidades incluso con bajas parasitemias, si bien, siguen precisándose múltiples muestras para optimizar el diagnóstico. En esta línea, Messenger et al., observan un aumento

de la sensibilidad cuando se combina la PCR al nacimiento y al mes de vida en su estudio de 38 niños infectados (84,2% combinada vs. 66-76% considerando determinaciones aisladas al nacimiento o al mes de vida), siendo la especificidad alta en todos los casos ($\geq 97\%$)⁵. Por otro lado, los niños sintomáticos tienen más posibilidad de tener pruebas positivas pues presentan una parasitemia mayor, aunque la tasa de pacientes sintomáticos ha caído en los últimos años posiblemente por la mejora en el cuidado prenatal. Además, la PCR permite la determinación del éxito del tratamiento. Por último, existen otras limitaciones como son la necesidad de confirmar la pérdida de anticuerpos maternos en torno a los 9 meses. Esto ocasiona muchas pérdidas en el seguimiento, que se estiman superiores al 20%, sin llegar a un diagnóstico definitivo. Por tanto, el algoritmo diagnóstico posiblemente basado en técnicas de PCR debe ser mejorado.

Finalmente, la piedra angular para el control de la EC es mejorar el tratamiento. Fármacos más eficaces y mejor tolerados resultarían de vital importancia. Aun así, en el niño la eficacia y la tolerancia es mucho mejor que en el adulto (en el adulto en fase crónica la eficacia es del 7-8%, mientras que en menores de 14 años se alcanza el 85,7% de curación).

Con respecto al arsenal terapéutico, 2 son los fármacos más utilizados: el nifurtimox (NFX), que fue el primer fármaco empleado, si bien su perfil de eventos adversos la relegó a un segundo lugar, y el benznidazol (BNZ) que presenta una excelente actividad en fase aguda como puede observarse en el menor de un año, aunque no tanto en la fase crónica (80 vs. 8%)⁶. Recientemente, el BENEFIT (estudio doble ciego de tratamiento con BNZ en pacientes con cardiopatía crónica por EC) ha demostrado que el BNZ fue capaz de reducir significativamente la detección de parásitos en la circulación, pero no ha podido demostrar una reducción en la progresión de la miocardiopatía. Sin embargo, un estudio retrospectivo reciente muestra que previno la aparición de alteraciones del ECG si bien, los pacientes fueron incluidos en estadios más precoces con ECG normal⁷. Queda pendiente el CHICAMOCHA 3 con NFX, resultados aún no publicados.

Hasta hace poco, la única formulación disponible para niños (Laboratorio ELEA) eran tabletas de 50/100 mg de BNZ lo que ocasiona el uso de fórmulas magistrales, así como preparaciones caseras. LAFEPE en Brasil desarrolló una tableta de 12,5 mg para niños que pesen menos de 20 kg con buena eficacia parasitológica. La formulación pediátrica se registró en Brasil en 2011 y fue incluido en la lista de medicamentos esenciales de la OMS para niños en 2013, si bien, todavía no está disponible en muchos países incluyendo España, donde solo se dispone de comprimidos de 100 mg. Otro aspecto relevante en los últimos años ha sido la demostración de que dosis menores de BNZ (estudio BERENICE, disponible en: <http://www.berenice-project.eu/index.php?lang=es-es>) pueden ser efectivas con menos efectos secundarios. Esto ha sido constatado también en el niño y en especial en menores de 7 años⁸. El CDC recomienda dosis de entre 5-7 mg/kg/día en menores de 12 años.

En resumen, el control de la TV de la EC precisa de la mejora de programas de cribado no solo en la gestante si no también en la mujer en edad fértil. La unificación de estos y la formación del personal sanitario resulta vital para asesorar y abordar adecuadamente esta enfermedad. La mejoría

en los algoritmos diagnósticos del recién nacido que permitan un diagnóstico precoz es clave para evitar pérdidas de seguimiento. Por último, la mejora de las terapias disponibles, optimización de dosis, combinación de fármacos que aumenten su eficacia y la disminución de los eventos adversos son aspectos de vital importancia para el control futuro de la enfermedad.

Bibliografía

1. World Health Organization (2014). Chagas disease (American trypanosomiasis). [consultado Dic 2017] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/index.html>
2. Blasco-Hernández T, García-San Miguel L, Navaza B, Navarro M, Benito A. Knowledge and experiences of Chagas disease in Bolivian women living in Spain: A qualitative study. *Glob Health Action*. 2016;9:30201.
3. Francisco-González L, Gastañaga-Holguera T, Jiménez Montero B, Daoud Pérez Z, Illán Ramos M, Merino Amador P, et al. Seroprevalencia y transmisión vertical de enfermedad de Chagas en una cohorte de gestantes latinoamericanas en un hospital terciario de Madrid. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88:122–6.
4. Murcia L, Simón M, Carrilero B, Roig M, Segovia M. Treatment of Infected Women of Childbearing Age Prevents Congenital *Trypanosoma cruzi* Infection by Eliminating the Parasitemia Detected by PCR. *J Infect Dis*. 2017;215:1452–8.
5. Messenger LA, Gilman RH, Verastegui M, Galdos-Cardenas G, Sanchez G, Valencia E, et al., Working Group on Chagas Disease in Bolivia and Peru. Toward Improving Early Diagnosis of Congenital Chagas Disease in an Endemic Setting. *Clin Infect Dis*. 2017;65:268–75.
6. Sales Junior PA, Molina I, Fonseca Murta SM, Sánchez-Montalvá A, Salvador F, Corrêa-Oliveira R, et al. Experimental and Clinical Treatment of Chagas Disease: A Review. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97:1289–303.
7. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas S, et al., BENEFIT Investigators. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:1295–306.
8. Altcheh J, Moscatelli G, Mastrantonio G, Moroni S, Giglio N, Marson ME, et al. Population pharmacokinetic study of benznidazole in pediatric Chagas disease suggests efficacy despite lower plasma concentrations than in adults. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2907.