



ORIGINAL

Seroprevalencia y transmisión vertical de enfermedad de Chagas en una cohorte de gestantes latinoamericanas en un hospital terciario de Madrid[☆]



Laura Francisco-González^{a,*}, Teresa Gastañaga-Holguera^b,
Beatriz Jiménez Montero^a, Zarife Daoud Pérez^a, Marta Illán Ramos^a,
Paloma Merino Amador^c, Miguel Ángel Herráiz Martínez^b y José Tomás Ramos Amador^a

^a Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^c Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Recibido el 9 de octubre de 2016; aceptado el 4 de marzo de 2017

Disponible en Internet el 12 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Chagas;
Transmisión vertical;
Cribado prenatal

Resumen

Introducción: La enfermedad de Chagas, causada por *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), es endémica en Latinoamérica y emergente en España, ligada a inmigración. La transmisión vertical se estima de alrededor del 5%. Se recomienda cribado selectivo en el embarazo para identificar al recién nacido infectado, permitiendo tratamiento precoz y curación de la enfermedad.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia de serología positiva para *T. cruzi* en una cohorte de gestantes latinoamericanas y la tasa de transmisión vertical de la misma.

Pacientes y métodos: Estudio observacional prospectivo de gestantes con serología positiva para *T. cruzi* en hospital terciario, desde enero del 2013 hasta abril del 2015. El seguimiento de recién nacidos se realizó con PCR al nacimiento, repetida al mes, y serología a los 9-12 meses. Se consideró infectado al niño con PCR positiva y no infectado al niño con PCR negativa y/o negativización de anticuerpos.

Resultados: Se realizó cribado en 1.244 gestantes latinoamericanas, siendo positivas 40 (prevalencia 3,2%, IC del 95%: 2,4-4,4%), 85% procedentes de Bolivia. Solo un niño resultó infectado (transmisión vertical 2,8%, IC del 95%: 0-15%) con PCR positiva al nacimiento. La detección de la embarazada permitió estudiar a los hermanos, detectándose caso asintomático en paciente de 8 años. Ambos tratados con benznidazol con buena tolerancia, evolución favorable y negativización de PCR y anticuerpos.

[☆] Presentación previa en reuniones/congresos: Póster con defensa: "Seroprevalencia y transmisión vertical de Enfermedad de Chagas en un hospital terciario de Madrid". VIII Congreso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Valencia, 3-5 de marzo del 2016. E-Poster Discussion Session "Vertical transmission of Chagas disease in a cohort of newborns in a tertiary hospital in Madrid." 34th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Brighton, 10-14 de mayo del 2016.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Laura.francisco.gonzalez@gmail.com (L. Francisco-González).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.03.003>

1695-4033/© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusión: El cribado de embarazadas latinoamericanas ha permitido la detección de gestantes con enfermedad de Chagas. La transmisión vertical fue del 2,3%, coincidente con la literatura. El cribado ha permitido la detección y el tratamiento de casos familiares no identificados previamente.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Chagas disease;
Vertical transmission;
Prenatal screening

Seroprevalence and vertical transmission of Chagas disease in a cohort of Latin-american pregnant women in a tertiary hospital in Madrid

Abstract

Background: Chagas disease, caused by *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), is endemic in Latin-America and is emerging in Spain due to immigration. The vertical transmission rate is around 5%. A routine prenatal screening with serology of all pregnant women from endemic areas is recommended to identify infected newborns, allowing early treatment and cure.

Objective: The aim of this study was to estimate the prevalence of positive Chagas serology in a cohort of pregnant women from Latin-America and its vertical transmission.

Patients and methods: An observational, prospective, follow-up study was conducted on women with positive serology to *T. cruzi*, as well as their newborns, from January 2013 to April 2015. Congenital Chagas was ruled out using a PCR technique at birth and at 1 month, and with serology at 9-12 months old. A child was considered infected when PCR was positive, and uninfected when PCR was negative, and/or it had a negative serology.

Results: Screening was performed on 1244 pregnant women from Latin-America, and there were positive results in 40 (prevalence 3.2%, 95% CI: 2.4-4.4%), with 85% of them from Bolivia. There was only one infected newborn (rate of vertical transmission 2.8% (95% CI: 0-15%)), who had a positive PCR at birth. Relative studies enabled an 8-year-old sister with an asymptomatic disease to be diagnosed and treated. Both were treated successfully with benznidazole (later the PCR and serology were negative).

Conclusion: Screening during pregnancy in Latin-American women helped to detect those with Chagas disease. The rate of vertical transmission was 2.8%, in keeping with literature. Screening led to the detection and treatment of previously unidentified familial cases.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Chagas, causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), es endémica en América Central y América del Sur (con mayor prevalencia en Bolivia) y emergente en España y otros países europeos, ligada a la inmigración de población de áreas endémicas a nuestro país^{1,2}.

La principal vía de transmisión de esta enfermedad en áreas endémicas es vectorial (insectos triatomíneos), pero también existen otras vías de adquisición (ingesta de alimentos contaminados, transfusiones sanguíneas, trasplante de órganos y transmisión vertical). La transmisión vertical (cuya prevalencia se estima de aproximadamente el 5% de los recién nacidos de madres infectadas en áreas endémicas y del 2-3% en áreas no endémicas)^{3,4} es la más frecuente en nuestro medio.

Se recomienda cribado selectivo en el embarazo para identificar al recién nacido infectado, lo que permite tratamiento precoz (mejor tolerado en población pediátrica) y curación de la enfermedad¹.

El objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia de serología positiva para enfermedad de Chagas en una cohorte de gestantes latinoamericanas seguidas en nuestro hospital y conocer la tasa de transmisión vertical de la misma.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio observacional prospectivo con seguimiento de una cohorte de mujeres embarazadas con serología positiva para *T. cruzi* (y de sus recién nacidos) en hospital terciario de Madrid, desde enero del 2013 hasta abril del 2015.

El cribado de enfermedad de Chagas (serología para *T. cruzi* por ELISA [ARCHITECT Chagas Abbott]) se realizó de forma sistemática a todas las gestantes procedentes de área endémica (comprendida entre México y Argentina, excepto las islas del Caribe) en el primer trimestre de la gestación. En los casos que presentaron serología positiva se confirmó este resultado con otra determinación utilizando inmunocro-

matografía (SD Chagas AB rapid Bio Line). Las mujeres con serología positiva fueron remitidas a la consulta de Medicina Tropical para seguimiento y valoración de tratamiento.

El seguimiento de los recién nacidos se realizó de acuerdo con el protocolo consensuado por las Sociedades Españolas de Infectología Pediátrica (SEIP), Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y Ginecología y Obstetricia (SEGO)⁵, que incluye PCR al nacimiento y al mes de vida, y serología al nacimiento y a los 9-12 meses.

Se consideró infectado al niño con PCR positiva confirmada y no infectado al niño con 2 PCR negativas (al nacimiento y a las 4-8 semanas) o PCR negativa y negativización de anticuerpos.

Resultados

Durante el periodo de estudio se realizó cribado para *T. cruzi* en 1.244 gestantes latinoamericanas (78% del total de gestantes de este origen), de las cuales tuvieron serología positiva 40 (prevalencia 3,2%, intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,4-4,4%). El 85% de las gestantes con serología positiva para *T. cruzi* eran procedentes de Bolivia, el 10% de Paraguay, el 2,5% de Ecuador y el 2,5% de Argentina. La prevalencia en gestantes bolivianas fue del 16,3% (IC del 95%: 12,6-20,8%).

Se identificó a 40 recién nacidos hijos de madre con serología positiva para Chagas. Solo se confirmó infección al nacimiento en un recién nacido (tasa de transmisión vertical 2,8%, IC del 95%: 0-15%), hijo de una gestante de 36 años procedente de Bolivia, con enfermedad de Chagas en fase indeterminada (asintomática). Fue un caso de enfermedad de Chagas congénita sintomática (hidropesía fetal, ascitis, inestabilidad hemodinámica, anemia), que precisó ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal. Presentó PCR positiva al nacimiento y, tras tratamiento con benznidazol durante 60 días (a una dosis inicial de 5 mg/kg/día, que se subió en la segunda semana a 8 mg/kg/día por ausencia de efectos adversos), una evolución favorable; con resolución del cuadro y negativización de PCR (a los 3 meses de vida) y serología (a los 9 meses), con buena tolerancia al tratamiento⁶.

Todos los recién nacidos identificados (excepto el caso de transmisión vertical) tuvieron PCR negativa al nacimiento y fueron seguidos, según protocolo, comprobando PCR negativa a las 4 semanas y negativización de serología entre los 9 y los 12 meses. En nuestro caso no se realizó microhematocrito al nacimiento y al mes de vida, dadas su baja sensibilidad y la disponibilidad de PCR en nuestro medio. En un 75% de los casos (30) se realizó el seguimiento completo hasta objetivar negativización de serología; en un 87,5% de los pacientes (35) se constataron al menos 2 PCR negativas o una PCR negativa y serología negativa a los 9-12 meses y no se pudo completar el estudio en un 12,5% (5) de los pacientes que solo tuvieron una PCR negativa al nacimiento y, por lo tanto, han sido considerados pérdidas de seguimiento.

La detección de las embarazadas con serología positiva permitió estudiar también a los hermanos de los recién nacidos, pudiendo diagnosticar otro caso asintomático de enfermedad de Chagas en una paciente de 8 años (procedente de Bolivia), no identificado al nacimiento. Fue tratada con benznidazol (dosis de 10 mg/kg/día durante

60 días) con controles analíticas periódicos; presentando buena tolerancia al tratamiento, evolución clínica favorable y negativización posterior de anticuerpos (6 meses después de la finalización del tratamiento). Además, fueron estudiados los demás miembros de la familia en consulta de Medicina Tropical.

Discusión

El cribado selectivo de embarazadas latinoamericanas realizado en nuestro hospital nos ha permitido la detección de gestantes con enfermedad de Chagas, con elevada prevalencia en las procedentes de Bolivia.

La transmisión vertical en nuestra cohorte fue del 2,8%; (IC del 95%: 0-15%), coincidiendo con los datos descritos en la literatura^{3,4}. En áreas no endémicas existen pocos datos publicados pero se ha descrito que existe menor tasa de transmisión vertical, probablemente debido a que las gestantes suelen encontrarse en la fase crónica de la enfermedad, con menor parasitemia.

Además, el haber realizado el cribado en gestantes ha llevado a extender el estudio al resto de familiares, con detección y tratamiento de casos no identificados al nacimiento. Así, se ha podido realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad en los casos en edad pediátrica, aún en fase asintomática, evitando complicaciones de la misma y consiguiendo la curación.

El tener identificada a esta cohorte de gestantes permitió realizar también seguimiento de las mismas y recomendación del tratamiento de la enfermedad (en aquellas que no lo habían hecho previamente) pasado el período de lactancia.

Cuando existe transmisión vertical, la enfermedad de Chagas congénita es habitualmente asintomática (70-80% de los casos). En aquellos pacientes en que existe sintomatología al nacimiento el cuadro clínico puede ser variable, afectando habitualmente a varios órganos y sistemas^{6,7}, como es el caso del recién nacido que comentamos, único caso de transmisión vertical en nuestra cohorte⁶.

En los recién nacidos, una serología positiva no indica infección, sino que puede tratarse de transmisión transplacentaria de anticuerpos maternos (IgG), por lo que se utilizan técnicas parasitológicas (PCR o microhematocrito) para el diagnóstico y se recomienda realizarlas al nacimiento y repetir al mes de vida dada la posibilidad de falsos negativos (sensibilidad dependiente del grado de parasitemia)⁵. En nuestro medio se recomienda la utilización de la PCR, dada su mayor sensibilidad respecto al microhematocrito (visualización del parásito en la sangre, al microscopio). La sensibilidad de la PCR es elevada en la fase aguda (de hasta el 90-95%) y disminuye en la fase crónica de la enfermedad (del 50-80%, según las series)^{8,9}; además, presenta una especificidad cercana al 100%⁸. No obstante, el microhematocrito continúa teniendo utilidad en áreas endémicas, donde es más difícil la disponibilidad de laboratorios donde se realicen técnicas moleculares como la PCR, siendo además la sensibilidad de esta prueba dependiente de la experiencia del observador. Aunque las técnicas parasitológicas son más rentables en el niño que en el adulto, al estar en fase aguda y presentar mayor parasitemia, se recomienda comprobar también la negativización de los anticuerpos a partir de los 9 meses de vida. Los anticuerpos suelen nega-

tivizarse a partir de los 9 meses, aunque en ocasiones esta negativización no se produce hasta los 12 meses. La persistencia de anticuerpos positivos a partir de los 9 meses sin descenso de títulos de los mismos es indicativa de infección. En nuestra cohorte, la serología se realizó entre los 9-12 meses y en todos los casos fue negativa en los pacientes no infectados, que habían tenido previamente PCR negativa (no detectamos ningún falso negativo de la PCR). En el niño mayor de 12 meses, al igual que en el adulto, el método diagnóstico de elección es la serología, y en caso de tener un resultado positivo debe repetirse la determinación utilizando un método serológico diferente como confirmación⁵.

En cuanto al tratamiento, existen 2 fármacos aprobados para esta indicación: benznidazol (de elección) y nifurtimox (alternativa)^{10,11}. En ninguno de los 2 existe formulación pediátrica. Es importante conocer que existe menor tasa de reacciones adversas y, por lo tanto, mejor tolerancia cuando se administra en niños menores de 7 años¹². No existe suficiente evidencia para determinar el mecanismo por el cual la toxicidad aumenta a mayor edad. Se cree que está relacionado con niveles plasmáticos mayores del fármaco, dado que en niños existe mayor aclaramiento y, por lo tanto, disminuye la vida media del mismo, por lo que una reducción de la dosis en adultos, para alcanzar niveles similares a los de la población pediátrica, podría conllevar una disminución de la toxicidad sin afectar la eficacia del tratamiento¹³.

La dosis recomendada de benznidazol es de 8-10 mg/kg/día en 2 tomas durante 60 días (es igual para niños y recién nacidos, salvo en prematuros o pacientes con patología concomitante en los que se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis menor, de 5 mg/kg/día, y aumentar a partir de la primera semana si existe buena tolerancia y control analítico normal hasta una dosis de 8-10 mg/kg/día)⁵. En los últimos años se han realizado algunos trabajos en países de alta endemia, tanto en población pediátrica como en adultos con enfermedad de Chagas, de cuyos resultados se deriva que sería necesario plantearse reducir la dosis de benznidazol o la duración del tratamiento al no observar disminución de la eficacia del mismo con dicha reducción^{14,15}.

En el caso de nifurtimox, que habitualmente se utiliza en casos de mala tolerancia a benznidazol, la dosis recomendada es de 15-20 mg/kg/día en 4 dosis, durante 90 días⁵.

Estos fármacos pueden tener reacciones adversas, fundamentalmente gastrointestinales, cutáneas y hematológicas, por lo que se requiere que los pacientes tengan un seguimiento estrecho (clínico y analítico) durante la toma de los mismos y hasta un mes después de haber finalizado el tratamiento⁵. En nuestro caso, ninguno de los 2 pacientes pediátricos tratados con benznidazol presentó reacciones adversas al tratamiento.

Una limitación de nuestro estudio es el tener un tamaño muestral pequeño, que hace que la estimación de la tasa de transmisión vertical tenga un IC amplio. Sería apropiado realizar estudios multicéntricos o extender el periodo de seguimiento de la cohorte para así aumentar el tamaño muestral y, por tanto, obtener resultados más concluyentes. Además, en 5 pacientes no se ha podido descartar la transmisión vertical por pérdida de seguimiento, teniendo únicamente una PCR negativa al nacimiento. En un caso por fallecimiento del paciente antes de completar el estudio (debido a una tuberculosis diseminada) y

en los demás al no acudir los pacientes a las citas programadas. Al tratarse de una población inmigrante, en ocasiones el seguimiento a largo plazo resulta difícil, entre otros motivos porque se produce el regreso a su país de origen.

Como conclusión, se debe recalcar la justificación del cribado sistemático a población de riesgo (gestantes o niños procedentes de áreas endémicas), dado que se trata de una enfermedad que cursa de forma asintomática en un porcentaje elevado de pacientes (sobre todo en la fase aguda de la misma) y en la que puede existir transmisión vertical, por lo que de no hacer cribado el diagnóstico es habitualmente tardío. Creemos, según nuestros resultados, que la realización del cribado es obligada en pacientes procedentes de Bolivia dada la alta prevalencia de enfermedad de Chagas en dicho país, pero que está igualmente indicada en el resto de países de Latinoamérica al existir también casos, con el objetivo de permitir un diagnóstico precoz y evitar el riesgo de complicaciones.

Además, el tratamiento del recién nacido tiene alta tasa de curación (cercana al 100%) con escasa toxicidad asociada y la posibilidad de efectos adversos es mayor a medida que aumenta la edad del paciente, mientras que el porcentaje de éxito del tratamiento va disminuyendo con la edad¹².

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wagner N, Jackson Y, Chappuis F, Posfay-Barbe KM. Screening and management of children at risk for Chagas disease in nonendemic areas. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:335-7.
2. 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 Negl Trop Dis*. 2011;5:e1250.
3. Howard EJ, Xiong X, Carlier Y, Sosa-Estani S, Buekens P. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: A systematic review and meta analysis. *BJOG*. 2014;21:22-33.
4. Bern C, Verastegui M, Gilman RH, Lafuente C, Galdos-Cardenas G, Calderon C, et al. Congenital *Trypanosoma cruzi* transmission in Santa Cruz. Bolivia *Clin Infect Dis*. 2009;49:1667-74.
5. González-Tomé MI, Rivera M, Camaño I, Norman F, Flores-Chávez M, Rodríguez-Gómez L, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la embarazada y del niño con enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:535-42.
6. Gastañaga-Holguera T, Llorente-Gómez B, Merino P, Illescas T, Villar G, Herráiz MA. Hydrops fetalis in a congenital Chagas case in a non endemic area. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36:672-3.
7. Flores-Chavez M, Faez Y, Olalla JM, Cruz I, Garate T, Rodriguez M, et al. Fatal congenital Chagas disease in a non-endemic area: A case report. *Cases J*. 2008;1:1-5.
8. Ferrer E, Lares M, Vietri M, Medina M. Comparación entre técnicas inmunológicas y moleculares para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:277-82.
9. Brasil P, de Castro L, Hasslocher-Moreno A, Sangenis L, Braga J. ELISA versus PCR for diagnosis of chronic Chagas disease:

- Systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2010;10:1–17.
10. Chatelain E. Chagas disease drug discovery: Toward a new era. *J Biomol Screen*. 2015;20:22–35.
 11. Paucar R, Moreno-Viguri E, Pérez-Silanes S. Challenges in Chagas disease drug discovery: A review. *Curr Med Chem*. 2016;23:3154–70.
 12. 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;127:212–8.
 13. 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;22:e2907.
 14. Chippaux JP, Salas-Clavijo AN, Postigo JR, Schneider D, Santalla JA, Brutus L. Evaluation of compliance to congenital Chagas disease treatment: Results of a randomised trial in Bolivia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2013;107:1–7.
 15. Fernández ML, Marson ME, Ramirez JC, Mastrantonio G, Schijman A, Altcheh J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic responses in adult patients with Chagas disease treated with a new formulation of benznidazole. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111:218–21.