

EDITORIAL

CHAGAS CONGÉNITO EN NEONATOS DE MADRES ASINTOMÁTICAS NECESIDAD DE DIAGNÓSTICO PRECOZ ESTANDARIZADO

AUTORES

Hirsch, Roberto Raúl ORCID 0000-0002-3845 1603. Carvalho, Héctor Eduardo ORCID: 0000-0002-8269-4549. EDITORES

<https://doi.org/10.55634/1.4.1>

La enfermedad de Chagas es una enfermedad parasitaria crónica, potencialmente mortal, causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi* ^(1,2).

Alrededor de 28 millones de personas se encuentran en riesgo de adquirirla. Es endémica en 21 países; el número de personas afectadas es de 8 millones y se producen 41.200 nuevos casos anuales y 12.500 muertes. En cuanto a la enfermedad congénita, se puede estimar que, en América, hay 2 millones de mujeres en edad reproductiva infestadas por *T. cruzi*, de las que entre el 4 y el 8% transmitirían la afección al feto por vía transplacentaria y, consecuentemente, nacerán anualmente 15.000 niños con enfermedad de Chagas congénita ^(3,4).

Debido al aumento de la inmigración desde América al resto del mundo, la enfermedad de Chagas ha pasado de ser una endemia en América Latina a una enfermedad global (FIG. 1).

Se transmite a los seres humanos, principalmente, por las heces o la orina de insectos triatomínicos (vía vectorial). Pero el *T. cruzi* también puede transmitirse ^(5,6):

- 1) consumiendo alimentos contaminados por el parásito por contacto con heces u orina de triatomínicos o marsupiales (provoca brotes de transmisión alimentaria con morbilidad más grave y mayor mortalidad);
- 2) por transfusión de sangre o productos sanguíneos de donantes infestados;
- 3) por la transmisión de la madre infestada a su hijo durante el embarazo o el parto;
- 4) por el trasplante de órganos provenientes de una persona infestada, y
- 5) por accidentes de laboratorio.

En Argentina, se ha estimado que, por cada caso de Chagas vectorial, existirían 10 casos de Chagas congénito ⁽⁷⁾. El riesgo de transmisión vertical varía según la cepa de *T.*

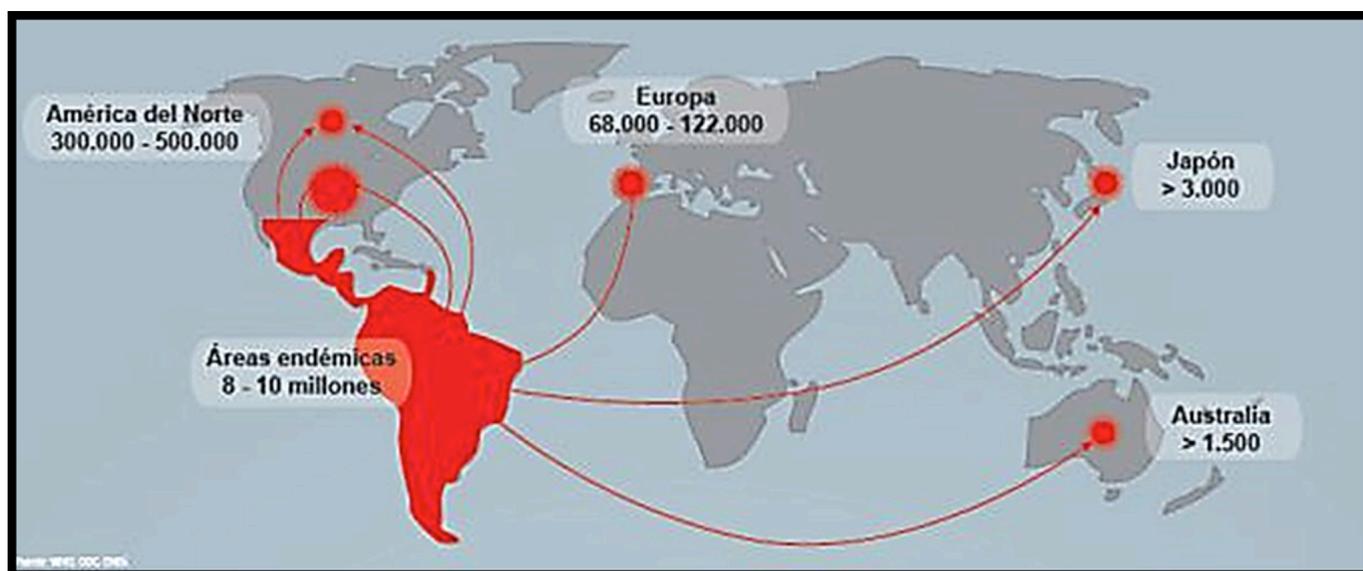


FIG. 1: ENFERMEDAD DE CHAGAS A NIVEL MUNDIAL (tomado de planeta_futuro/1464024832_881388.html)

cruzi, la parasitemia de la madre, lesiones en la placenta, la región geográfica, y la susceptibilidad genética para la infestación.

La importancia de una detección precoz al momento del nacimiento permite realizar el tratamiento temprano de esta parasitosis y -por consiguiente- la cura de misma. De no detectarse tempranamente, el niño portará la parasitosis en forma crónica, aumentando así el riesgo de morbi-mortalidad.

Por este motivo, la detección al momento del nacimiento es clave para la salud del individuo, como también para reducir los costos de salud pública a futuro.

La mayoría de las gestantes chagásicas cursan el embarazo durante la etapa indeterminada o crónica de la infestación, con escasas o nulas manifestaciones clínicas. Se han descrito también casos con enfermedad aguda, aunque esta no es siempre sinónimo de infección fetal.

La transmisión vertical de *T. cruzi* no puede ser prevenida, pero el diagnóstico y tratamiento oportuno de la infección congénita alcanza curas cercanas al 100%. Investigadores del CONICET⁽⁸⁾ realizaron análisis de ADN de muestras de sangre de 217 niños nacidos de madres con infección chagásica. De ellos, 101 niños registraban infección congénita, y 116 no. Los investigadores se concentraron en un grupo de genes que se expresan en la placenta. En dos de los genes examinados, ADM-12 y MMP-2, la modificar una base altera la propensión a la transmisión congénita del Chagas. En el gen ADM-12, ubicado en el cromosoma 10 y con más de 370.000 bases, el cambio de adenina por guanidina en el sitio rs11244787 parece aumentar el riesgo de transmisión vertical. En cambio, la mutación de citosina a timidina en ese mismo sitio, protegería contra la infestación.

La técnica del microhematocrito para Microscopía Óptica es el método más usado para el diagnóstico de la infestación congénita^(9,10). El serodiagnóstico rutinario que detecta IgG contra *T. cruzi* sólo es útil luego de los 6 meses de edad del niño, en tanto LAMP y PCR recombinantes constituyen excelentes alternativas de uso inmediato, al nacimiento.⁽¹¹⁾

La búsqueda de infestación congénita en hijos de mujeres con Chagas confirmado o sin él, y su seguimiento hasta el año de vida, resulta esencial para lograr la detección y tratamiento tempranos de nuevos casos. La pérdida del seguimiento de potenciales casos de Chagas congénito es alarmantemente alta⁽¹²⁾. Esto enfatiza la necesidad de optimizar las técnicas de diagnóstico, al momento mismo del nacimiento.

SUGERENCIAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Para la elección de una herramienta diagnóstica es importante tener en cuenta:

A) la fase de la enfermedad, y

B) los alcances y limitaciones del método a utilizar.

Así, el neonato está en fase aguda y la madre en fase crónica⁽¹³⁾. La fase aguda se caracteriza por una parasitemia no siempre detectable al momento de nacer, sino recién dos o más meses después. A su vez, después del año de vida, la parasitemia suele disminuir por debajo de los límites de detección, por lo que el diagnóstico se realiza mediante la determinación de anticuerpos anti-*T. cruzi*.

En lo que respecta a los métodos de los cuales se dispone, en el Insitituto Malbrán, caben mencionar:

- 1) Microscopía Óptica;
- 2) PCR;
- 3) LAMP;
- 4) Quimioluminiscencia;
- 5) ELISA recombinante; y
- 6) Hemoaglutinación indirecta.

Cabe aclarar que sólo los tres primeros son aplicables al neonato; el resto, se utiliza en niños mayores y en adultos. Se deben efectuar al menos dos pruebas, para aumentar la precisión diagnóstica^(14,15).

La detección de parásitos vivos en el cordón umbilical choca con la posibilidad que los mismos sean maternos y no necesariamente neonatales. Por ello, dichos parásitos deberían buscarse, preferentemente, en sangre venosa del RN⁽¹⁶⁾.

Las técnicas parasitológicas por microscopía óptica concentran a los parásitos por centrifugación en tubos capilares (prueba de microhematocrito) o en tubos Eppendorf (método "microstrout")⁽¹⁷⁾. Si la prueba basada en Microscopía Óptica es negativa al nacer, debe repetirse al mes de edad en casos de hijos de madres con Chagas, cuando se suele observar el pico de parasitemia. Todo lo antedicho demora el diagnóstico y aumenta la deserción. En efecto, estas pruebas requieren - por parte de los efectores-tiempo, procesamiento de la muestra dentro de las 24 horas, personal de laboratorio capacitado y controles de calidad, todos estos factores que pueden influir en los resultados y, por parte de las madres, que no haya deserción. Se han propuesto otras pruebas, pero requieren equipo con protección biológica y no se utilizan de rutina para el diagnóstico de casos congénitos⁽¹⁸⁾.

Los métodos moleculares constituyen otro enfoque para la detección temprana de infestaciones⁽¹⁹⁾. La amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) es una alternativa de muy altas sensibilidad y especificidad, costo bajo, no requiere equipos sofisticados (por ser optativamente turbidimétrica o colorimétrica), y es realizable al momento del nacimiento, constituyendo -así- una op-

ción válida ⁽²⁰⁾. Recientemente, ANMAT ha aprobado un método basado en la amplificación molecular isotérmica de un fragmento de material genético del *T. Cruzi* en una muestra de sangre entera en gota seca o de ADN purificado, (realizable al momento del nacimiento), que sería de elección, de poder generalizarse ⁽²¹⁾.

El examen histológico de la placenta o la detección molecular del ADN de *T. cruzi* en los tejidos de la placenta, tiene bajas sensibilidad y especificidad, y la afectación placentaria –como se dijo anteriormente- no se correlaciona con el compromiso fetal ⁽²²⁾.

Las pruebas serológicas para lactantes deben realizarse, también, a sus madres. La detección de anticuerpos contra *T. cruzi* en lactantes mayores de 10 meses (es decir, desaparecidos ya los anticuerpos maternos transferidos pasivamente) indica una infestación congénita (cuando se ha descartado la transmisión previa por vectores y transfusiones de sangre), pero ha perdido un tiempo terapéutico enorme ⁽²³⁾. Asimismo –como ya se dijo-, evaluar a los niños sólo a los 10 meses de edad aumenta el riesgo de pérdida durante el seguimiento.

Otras pruebas, como los antígenos IgM excretados/secretados de tripomastigotes o los antígenos de fase aguda eliminados (SAPA) ELISA IgG (que detecta SAPA dentro de los primeros 3 meses de la infección), no están disponibles para su uso masivo, y requieren ser evaluados a largo plazo para garantizar su utilidad ⁽²⁴⁾.

En síntesis, deben evaluarse e implementarse estrategias que faciliten el diagnóstico lo más temprano posible, teniendo en cuenta la frecuente falta de asistencia de las madres a las visitas de seguimiento a los centros de salud. Las terapias para tratar el Chagas son relativamente efectivas en la fase aguda de la enfermedad y en los casos infantiles; aumentando la probabilidad de curación, cuanto más precoz sea el diagnóstico ⁽²⁵⁻²⁷⁾.

La mayoría de las técnicas para la detección de ADN de *T. cruzi* tienen una sensibilidad analítica de una centésima a una milésima parte de un parásito y un nivel de detección de 1 parásito/ml de sangre ⁽²⁸⁾. Parasitemias menores sólo son detectables cuando se analizan volúmenes mayores de 5 ml de sangre. Las parasitemias en la infección congénita están entre 6 y 55.000 parásitos/ml.

Las técnicas de uso inmediato al nacimiento (PCR; LAMP) tienen una utilidad indiscutible por su sencillez y rapidez diagnóstica (10 a 60 min) ⁽²⁹⁾.

IMPLICANCIAS, Y SU COMPARACIÓN CON EL F.E.I.:

Se esboza una comparación epidemiológica con el Programa de Detección de Hipotiroidismo Congénito y Fenilcetonuria, luego transformado en Ley 26.279. Con sucesivos agregados, este análisis permite detectar de manera precoz las siguientes enfermedades:

Hipotiroidismo congénito

Su incidencia oscila entre uno de cada 2.500/6.000 nacidos vivos.

Fenilcetonuria

La incidencia es de 1/10.000 nacimientos entre los individuos de raza blanca.

Hiperplasia suprarrenal congénita

Tiene una incidencia de 1 en 10.000/18.000 personas.

Fibrosis quística

Su incidencia varía de 1 entre 3.000/8.000 nacidos vivos.

Galactosemia

La incidencia está estimada en 1/40.000-1/60.000 en los países occidentales.

Deficiencia de Biotinidasa

La prevalencia se estima en 1/61.000.

La Ley 26.279 establece el régimen para la detección y posterior tratamiento de las patologías en el recién nacido de forma obligatoria en todos los establecimientos públicos de gestión estatal o de seguridad social y privados, pero también incluye en dicha obligatoriedad el estudio de Chagas.

En efecto, siempre según la Ley, deben investigarse el Reflejo de ojo rojo (para descartar glaucoma, retinoblastoma, anomalías retinianas, enfermedades sistémicas con manifestaciones oculares y errores de refracción altos), Sífilis y Chagas ⁽³⁰⁾.

Pero –en nuestro medio, y en la realidad- el correcto examen de fondo de ojo requiere de la asistencia del Especialista; y tanto sífilis como Chagas son sólo pesquisados cuando hay datos maternos confirmados o presuntivos, con lo cual la ley existente no se cumple cabalmente.

CONCLUSIONES:

Consideramos imperiosa la necesidad de incorporar el tamizaje diagnóstico precoz y obligatorio para CHAGAS, en todos los recién nacidos, aún en ausencia de síntomas sospechosos del binomio madre/ hijo y sin diagnóstico previo de la madre, partiendo de la base que se registran 15.000 recién nacidos infectados durante la gestación y que esta parasitemia posee tratamiento con curación efectiva. En definitiva, que la Ley 26.281 no sólo exista (recién ahora se ha reglamentado) sino que se cumpla, con la metodología de mayores sensibilidad, especificidad, y accesibilidad económica, y sin limitarse a los niños nacidos de madres con diagnóstico previamente confirmado, ya que eso –en nuestra amplia experiencia a lo largo y ancho de Argentina- no es la moneda común en estos casos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. O.M.S.: La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana).2021. Disponible en <https://www.who.int>
2. Medline Plus: Enfermedad de Chagas. NIH.2021. Disponible en <https://medlineplus.gov>
3. OPS/OMS – PAHO: Enfermedad de Chagas 2020. Disponible en <https://www.paho.org>
4. Moya, P.: Enf. de Chagas congénita (1979). Disponible en <http://www.clinicapediatrica.fcm.unc.edu.ar>
5. Argentina.gob.ar: Chagas 2021. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar>
6. Toso, A.; Vial, F., y Galanti, N.: Transmisión de la enfermedad de Chagas por vía oral. 2011 Rev Med Chile; 139: 258-266
7. Gürtler, R.E.; Segura, E.L.; Cohen, J.E. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* infection in Argentina. 2003 Emerging Infectious Diseases. 9 (1):29-32
8. Muñoz-Calderón A, Díaz-Bello Z, Alarcón de Noya B, Noya-González OO, Schijman AG.: Biología Molecular de la Enfermedad de Chagas. 2021 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology Disponible en doi: 10.3389/fcimb
9. Freilij, H.: Enfermedad de Chagas en la Argentina. 2011. Disponible en <https://www.sap.org.ar>
10. Riera, C.: Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Chagas.2012. Disponible en <https://www.seqc.es>
11. Ibid.
12. Balbona, M., y cols.: Diagnóstico de Chagas congénito en el Hospital de Niños Sor María Ludovica.2021. Disponible en <https://fi-admin.bvsalud.org>
13. Blasco, L.: Enfermedad de Chagas y embarazo. 2011 Rev. chil. obstet. ginecol. vol.76 no.3: 162-168
14. Ministerio de Salud de Bolivia: Manual Chagas Congénito 2019. Disponible en <https://www.minsalud.gob.bo>
15. Briceño, D., y cols.: Diagnóstico inmunológico de la Enfermedad de Chagas a partir de muestras colectadas en papel de filtro. 2012. Salus vol.16 no.1: 31-36
16. Agencia CyTA-Instituto Leloir: Detección rápida de la enfermedad de Chagas en muestras de cordón umbilical.2008. Disponible en <https://www.agenciacyta.org.ar>
17. dndi.org: Chagas disease Diagnosis 2012. Disponible en <https://www.dndi.org/chagas/facts>
18. Comité de Parasitología, Departamento de Enfermedades Emergentes y Re-emergentes, MINSAL: Guías clínicas de la enfermedad de Chagas. 2008 Rev Chil Infect; 25 (5): 379-383
19. Ferrer, E.: Técnicas moleculares para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. 2015 Saber vol.27 no.3: 359-371
20. Sandberg, Sverre: Kit de amplificación isotérmica mediada por bucle detecta la enfermedad de Chagas.2020. Disponible en <https://www.labmedica.es>
21. ANMAT: DI-2017-12903-APN-ANMAT#MS; 2017 Ref.: 1-47-3110-1994-/17-5
22. Yanez del Solar, E.: Estudio de las alteraciones tisulares en placentas de madres con enfermedad de chagas crónica asintomática.2003. disponible en <https://repositorio.uchile.cl>
23. Zabala, N., y cols.: Infección por *Trypanosoma cruzi* en mujeres puérperas y sus neonatos en Barcelona, estado Anzoátegui, Venezuela. 2019 Biomedica; 39(4): 769–784
24. Gil, J., y cols.: Reactividad del antígeno GST-SAPA de *Trypanosoma cruzi* frente a sueros de pacientes con enfermedad de Chagas y leishmaniasis. 2011 Medicina, vol.71 no.2: 113-119
25. Bern, C., y cols.: Revisión sistemática en indicaciones de tratamiento para la enfermedad de Chagas. 2007 JAMA. 298(18):2171-81
26. COALICIÓN CHAGAS: Tratamiento. InfoChagas 2020. Disponible en <https://www.infochagas.org>
27. Werner, A.: Tratamiento de la enfermedad de Chagas. 1999 Parasitol. día v.23 n.3-4 Disponible en <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-07201999000300007>
28. López, M., y cols.: Comparación de dos protocolos de extracción de ADN de *Trypanosoma cruzi* cultivados en medio axénico. 2014 Rev. perú. med. exp. salud publica vol.31 no.2: 222-227
29. Flores-Chávez, M., y cols.: Comparación de técnicas serológicas convencionales y no convencionales para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas importada en España. 2010 Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Vol. 28. Núm. 5: 284-293
30. Najul, C.: SALUD PUBLICA -LEY 26279- Modificaciones sobre pesquisa neonatal.2020 Expte: 0130-D-2020, Cámara de Diputados de la Nación