

La enfermedad de Chagas a 100 años de su descubrimiento

Chagas disease, 100 years after its identification

Durante el año 2009 se conmemoran los 100 años del descubrimiento de la tripanosomiasis americana por el investigador brasileño Carlos Chagas. En 1908, el mencionado científico había descrito al agente causal *Trypanosoma cruzi*, y los vectores que la transmiten. Estos logros le granjearon varios premios internacionales, pero algunos investigadores descreían de sus hallazgos. En el año 1926, Salvador Mazza inicia los estudios en la Misión de Estudios de Patología Regional Argentina (MEPRA), en San Salvador de Jujuy.¹ En esa región, encuentra numerosos sujetos infectados y resurgen los estudios sobre la enfermedad de Chagas. No obstante, recién en la década de 1980 se inician los estudios protocolizados que estimaron una prevalencia de infección de 18 millones de casos en Latinoamérica.

La OMS impulsó, en 1991, un plan de lucha contra el vector y el mejoramiento de los controles en bancos de sangre. Este proyecto, denominado Iniciativa del Cono Sur, posibilitó disminuir la incidencia de casos vectoriales y mejorar el control de la sangre a transfundir. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) actualmente estima, en Argentina, 1 600 000 infectados y el nacimiento por año, de más de 1 000 casos de infección congénita.²

El ser humano adquiere este parásito principalmente por las deyecciones del vector, la transfusión de sangre y la vía transplacentaria. Otras vías menos frecuentes son el trasplante de órganos y la ingestión de alimentos o bebidas contaminados con deyecciones del vector. Durante la fase aguda, donde son abundantes los parásitos circulantes, la mayoría de los sujetos son asintomáticos y sólo un pequeño porcentaje, principalmente niños, presentará fiebre, mialgias, hepatoesplenomegalia, miocarditis o una reacción inflamatoria en el sitio de contacto e ingreso de *T. cruzi* (Chagoma de inoculación) en los casos vectoriales. Esta fase dura aproximadamente 2 meses y presenta baja mortalidad. Luego, la parasitemia desciende para ingresar en la etapa indeterminada de la fase crónica, donde *T. cruzi* se aloja en los tejidos y no se observan síntomas. Con el correr de los años, debido a fenómenos inflamatorios y de autoinmunidad asociados con la presencia del parásito, un 30% de los sujetos desarrollará miocardiopatías y megavísceras gastrointestinales con importante morbimortalidad. En la fase aguda, el

diagnóstico se basa en la búsqueda del *T. cruzi* en sangre y, en la fase crónica, a partir del dosaje de anticuerpos específicos. La transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas ocurre en áreas rurales. En la Argentina existe transmisión vectorial en áreas rurales de Santiago del Estero, Chaco, Formosa, Corrientes, Santa Fe, Tucumán, Salta, y se comunican casos en zonas rurales de Córdoba y Mendoza. Por ello corresponde pensar en la enfermedad de Chagas en niños con edema unipalpebral o bipalpebral de larga duración y en niños febriles provenientes de áreas rurales.

Las migraciones cambiaron el patrón epidemiológico tradicional al urbanizar la enfermedad de Chagas. En las ciudades, actualmente, vive el mayor número de infectados. Por otro lado, debido a las migraciones, se describieron casos en EE. UU., Europa, Australia y Japón.³

En áreas donde la transmisión vectorial ha sido controlada, la vía transplacentaria es la que genera nuevos casos. La prevalencia de la infección en embarazadas de Latinoamérica varía del 5% al 40% según el área geográfica, con una tasa de transmisión del 4-10%. Una madre puede tener varios hijos infectados, ya que la transmisión se produce tanto en la fase aguda de la infección cuanto en la crónica.

Existe consenso sobre los criterios diagnósticos en recién nacidos para la búsqueda de *T. cruzi* mediante métodos parasitológicos directos, como el microhematócrito, y en mayores de 7 meses, el dosaje de anticuerpos específicos por 2 técnicas serológicas. La PCR parece ser una prometedora técnica diagnóstica, pero debe ser estandarizada para generalizar su aplicación clínica.⁴

La mayoría de los recién nacidos infectados son asintomáticos. En la Argentina se calcula el nacimiento de alrededor de 1 000 niños infectados por vía transplacentaria, pero sólo un pequeño número se diagnostica. La única medida de control de la infección congénita es la detección de los recién nacidos infectados, donde el tratamiento es altamente eficaz.⁵ Todo esto estimula la implementación sistemática del tamizaje de las embarazadas y el estudio de los hermanos de los recién nacidos.

Sólo dos fármacos, el nifurtimox y el benznidazol, están disponibles y han probado ser eficaces y bien tolerados en niños. Cabe destacar que

no existen formulaciones pediátricas. Esto conlleva el riesgo de errores en la dosificación. Actualmente, está en fase de desarrollo una formulación pediátrica dispersable de benznidazol y se está llevando a cabo un estudio para valorar su farmacocinética en niños.⁶

Varios estudios han demostrado la buena respuesta al tratamiento, especialmente en niños.^{5,7} La caída de anticuerpos específicos en los controles postratamiento es un marcador de la adecuada respuesta terapéutica. Nuevas herramientas de evaluación de la eficacia, como la PCR, están siendo evaluadas.^{8,9}

Existen normas y consensos de diversas sociedades científicas, incluida la Sociedad Argentina de Pediatría, que proponen el estudio de toda embarazada y el tratamiento de los niños infectados. Sin embargo, no es una enfermedad instalada en el conocimiento médico más allá de la descripción de casos anecdóticos. Pocos profesionales de la salud están al tanto de que se trata de una enfermedad curable, especialmente en niños.

En el año 2007 se sancionó una ley que propone, entre otras cosas, el tamizaje universal de los niños en edad escolar y de las embarazadas, pero aún no ha sido reglamentada.

Los programas de control basan sus actividades en el ataque contra el vector. Poco es lo que se hace para la búsqueda activa de infectados y su posterior tratamiento. Sólo se considera el tratamiento de los pacientes sintomáticos en fase aguda. Estudios experimentales cambiaron la visión de la patogenia de las lesiones de la etapa crónica, desde un fenómeno inmunológico a fenómenos inflamatorios asociados a la persistencia de *T. cruzi* en los tejidos.

Diversos estudios demostraron la utilidad del tratamiento en niños mayores en etapa indeterminada y los hallazgos de menor progresión de cardiopatías en adultos tratados refuerzan la necesidad de un tratamiento ampliado.¹⁰ Esto ha llevado a proponer el tratamiento de todo infectado.

Este año se cumplen 100 años del descubrimiento de la enfermedad de Chagas; mucho se ha avanzado, pero debemos seguir trabajando intensamente, en especial los pediatras. En áreas con transmisión activa por vectores, las actividades de fumigación deben complementarse con la detección de casos humanos y su posterior tratamiento. Esto ha demostrado ser altamente eficaz en función de los costos.¹¹

En áreas con control vectorial se debe solicitar el estudio de los hijos de madres provenientes de zonas endémicas.

En áreas urbanas vive un alto número de infectados. Esto lleva a la generación de nuevos casos por vía congénita. Corresponde tener en cuenta que, un niño tratado y curado, evitará el desarrollo de complicaciones cardíacas y la aparición de nuevos casos congénitos.

Los pediatras debemos liderar el cambio con la búsqueda activa de casos, tarea que permitirá el control de la enfermedad de Chagas, pues reitero, el tratamiento en niños presenta una alta tasa de respuesta con un bajo índice de episodios adversos. ■

Dr. Jaime Altcheh

Servicio de Parasitología-Chagas,
Hospital de Niños
"Dr. Ricardo Gutiérrez",
Buenos Aires

BIBLIOGRAFÍA

1. Morel C. Chagas disease, from discovery to control and beyond: history, myths and lessons to take home. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;94:3-16.
2. Organización Panamericana de la salud. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. OMS 2006, Montevideo, Uruguay. OPS/HDM/CD/425-06.
3. Schmunis G. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007;102:75-85.
4. Schijman AG, Altcheh J, Burgos JM, et al. Aetiological treatment of congenital Chagas disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:441-9.
5. Freilij H, Altcheh J. Congenital Chagas disease: diagnostic and clinical aspects. *Clin Inf Dis* 1995;21:551-5.
6. García-Bournissen F, Altcheh J, Giglio N, et al. Pediatric clinical pharmacology studies in Chagas disease. *Pediatr Drugs* 2009;11:33-7.
7. Sosa-Estani S, Segura EL. Etiological treatment in patients infected by *Trypanosoma cruzi*: experiences in Argentina. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:583-7.
8. Duffy T, Bisio M, Altcheh J, et al. Accurate real-time PCR strategy for monitoring bloodstream parasitic loads in Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis* 2009;3:419.
9. Altcheh J, Biancardi M, Lapeña A, et al. Enfermedad de Chagas congénita, experiencia del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38:41-5.
10. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, et al. Long term cardiac outcomes in treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:724-734.
11. Gürtler RE. Combining residual insecticide spraying campaigns with targeted detection and specific chemotherapy for *Trypanosoma cruzi* infection in children. *PLoS Negl Trop Dis* 2007;1:168-70.

Reglas de predicción clínica

Clinical prediction rules

En la práctica diaria, es frecuente el empleo de las llamadas reglas de predicción clínica. Tal es el caso de las Reglas del tobillo de Ottawa (*Ottawa Ankle Rules*, OAR)¹ y del Índice de gravedad de la neumonía (*Pneumonia Severity Index*, PSI).² Pero debemos reconocer que, a pesar de su extenso empleo, es poco lo que sabemos sobre cómo fueron generadas.

Establecer el diagnóstico y el pronóstico de nuestros pacientes son actividades médicas cotidianas. La experiencia clínica nos confiere intuición para determinar qué elementos de los antecedentes, el examen físico y los estudios complementarios son fundamentales para arribar a diagnósticos y pronósticos correctos. Esta intuición suele ser muy precisa, pero ocasionalmente puede estar equivocada.³

Esta falta de precisión, muy ligada a la capacidad y experiencia de cada profesional, ha llevado a la búsqueda de herramientas que permitan estandarizar el diagnóstico y pronóstico, de modo de ayudar a los médicos a determinar qué datos es importante obtener⁴ o a sugerir una decisión diagnóstica o terapéutica.⁵

En su esencia, estas herramientas clínicas cuantifican la contribución individual que los diversos componentes de los antecedentes, el examen físico y los estudios complementarios hacen al diagnóstico o pronóstico de un paciente.⁵ Estas herramientas pueden ser desarrolladas y aplicadas a casi cualquier situación clínica, pero son particularmente útiles a la hora de tomar decisiones complejas, en situaciones de alto riesgo o en oportunidades en las que permitan disminuir los costos de salud.³

Existen algunas reglas de predicción basadas en la intuición que han sido utilizadas extensamente (como el puntaje de Apgar),⁶ pero su desarrollo debe seguir un complejo y estricto proceso que otorgue el necesario respaldo científico para justificar su empleo generalizado.

Para el desarrollo (o "derivación", como refieren los autores de habla inglesa) se deben seleccionar posibles predictores y valorar su grado de asociación individual con el resultado estudiado. A partir de allí se seleccionarán las variables que muestren mejor asociación y, por medio de técnicas estadísticas (regresión logística, análisis de partición recursiva, red neural), se elaborará el mejor modelo que pondere adecuadamente la

contribución de cada variable y prediga más acertadamente la medida de resultado. Es decir que el producto final será una escala de puntaje o "score", compuesto por la suma de los puntajes individuales de cada componente.

Alcanzado este punto, se deberá proceder a validar la regla de predicción creada en diferentes poblaciones y escenarios. Este procedimiento ayudará a disminuir el riesgo de un sesgo de selección (generado en el momento de crear el instrumento) al mismo tiempo que asegurará la aplicabilidad del modelo en diferentes situaciones.

Una vez desarrollada una regla de predicción y validada prospectivamente en forma adecuada, el trabajo continúa. Esa regla sólo permite predecir de manera más o menos precisa un resultado, pero no justifica aún su empleo para adoptar decisiones clínicas.⁷ Es aquí donde comienza la parte más complicada del trabajo: transformar una regla de predicción en una regla de decisión. Esto es, básicamente, evaluar cómo repercute el empleo de esa regla en la atención de los pacientes. La única manera de responder este interrogante es a través de un estudio experimental, que compare el empleo de la regla y su "no empleo" en una situación clínica determinada. Existen tres diseños para alcanzar este objetivo: antes-después, presencia-ausencia y aleatorizado. Sin dudas, el último es el preferido por el control que se ejerce sobre los posibles sesgos.

Aunque este proceso pueda parecer un poco complicado, como ejemplo podemos citar una regla que permite predecir si una meningitis es bacteriana o no.⁸ Supongamos que luego de aplicar la mencionada regla de predicción clínica llegamos a la conclusión de que un paciente en particular tiene un riesgo muy bajo (o "ausente") de tener una meningitis bacteriana. Este solo hecho no quiere decir, aunque lo sugiera, que este paciente no debe recibir antibióticos. La regla de predicción sólo nos informa el riesgo que tiene el paciente de tener cierta etiología pero no nos la certifica.

En cuanto a lo expresado anteriormente, lo que se debe hacer es esperar a que la regla clínica confirme su capacidad en un ensayo clínico. Éste debería evaluar si los pacientes tratados según lo que sugiere esa regla clínica se "curan mejor" que cuando no se la usa (se emplea la intuición o la experiencia de cada profesional). Además, se debe valorar si la regla es fácil de usar (todos sus

componentes son accesibles), si su empleo es costo-efectivo y si su aplicación no impone nuevos riesgos a los pacientes.

En conclusión, podemos aceptar que las reglas clínicas de predicción, construidas y validadas según el mejor estándar, pueden ser un importante auxiliar en la práctica habitual de los médicos. Pero no debemos olvidar que no obstante cuán útiles puedan ser estas reglas como potentes aliados del médico en su tarea diaria, nunca reemplazarán esa parte de arte que tiene nuestra profesión. ■

Fernando Ferrero

Docencia e Investigación
Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde"

BIBLIOGRAFÍA

1. Stiell I. Ottawa ankle rules. *Can Fam Physician* 1996;42:478-80.
2. Aujesky D, Fine MJ. The pneumonia severity index: a decade after the initial derivation and validation. *Clin Infect Dis* 2008;47(Suppl 3):S133-9.
3. McGinn T, Guyatt G, Wyer P, et al. How to use articles about clinical prediction rules. [Acceso: 4-2-08]. Disponible en: <http://www.cche.net/usersguides/prediction.asp#4>.
4. Wasson J, Sox H, Neff R, Goldman L. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *N Engl J Med* 1985;313:793-9.
5. Laupacis A, Sekar N, Stiell I. Clinical prediction rules: a review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997;277:488-494.
6. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn; American College of Obstetricians and Gynecologists and Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Pediatrics* 2006;117(4):1444-7.
7. Reilly B, Evans A. Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med* 2006;144:201-209.
8. Nigrovic L, Kuppermann N, Macias C, Cannavino C. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA* 2007;297:52-60.