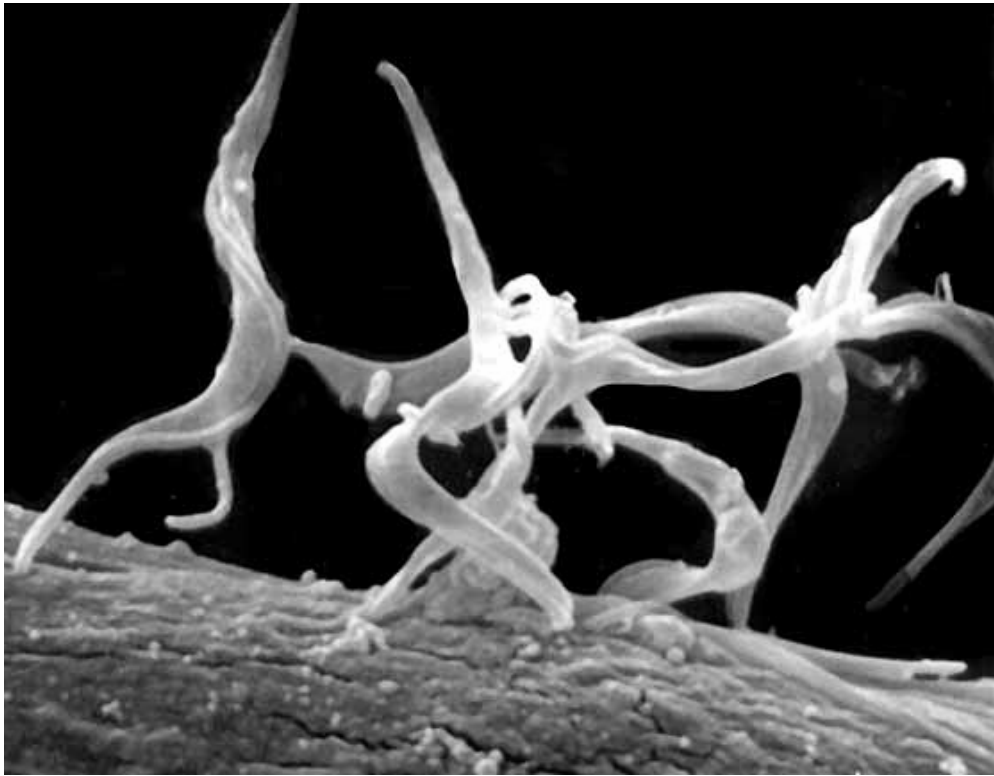




camfic
societat catalana de
medicina familiar i
comunitària



GUIA CLÍNICA PER LA INFECCIÓ/MALALTIA DE CHAGAS

Coordinadora: Sílvia Roure i Díez¹.

Autors: M^aLluïsa Pedro-Botet¹, Lluís Valerio², Miquel Sabrià¹, Nieves Sopena¹, Carme Roca³.

Col·laboradors: Serveis de Medicina Preventiva i Microbiologia HUGTiP
Comissió de Cooperació i Salut Internacional (COCOOPSI –CAMFiC)

1. Unitat de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
2. Unitat de Salut Internacional del Barcelonès Nord i Maresme – CAP El Fondo
3. ABS El Clot.

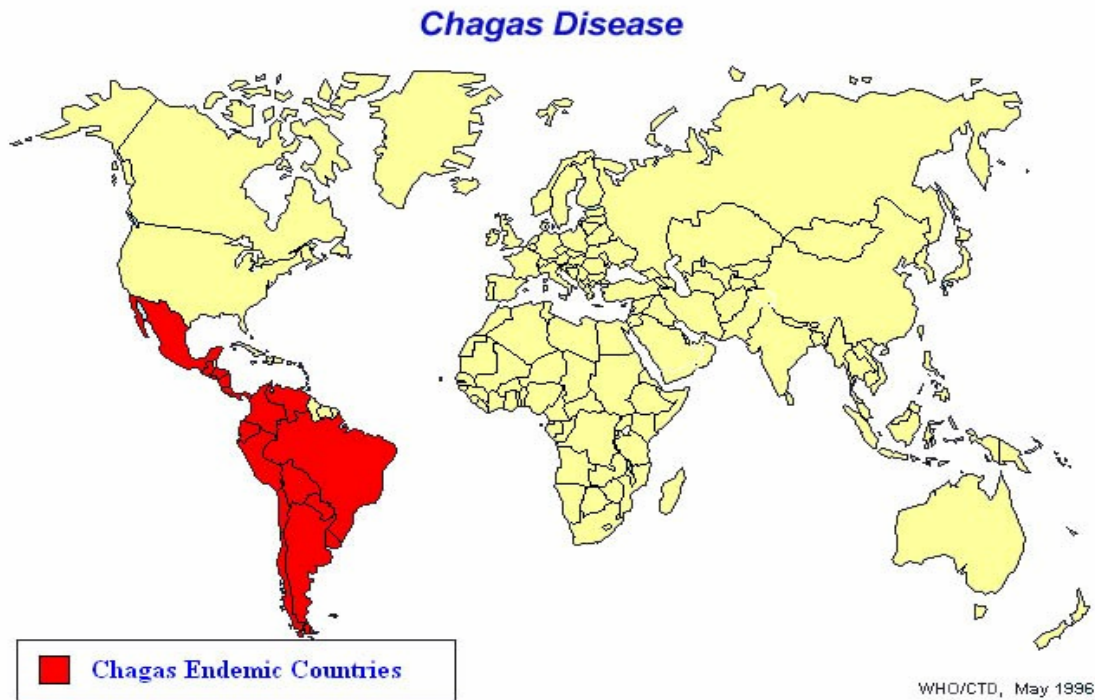
A/ Epidemiologia de la malaltia de Chagas:

La malaltia de Chagas o tripanosomiasi americana és una zoonosi fruit de la interacció d'un protozou infectiu (*Trypanosoma cruzi*), un insecte hemípter hematòfag (triatòmid) i diversos mamífers hostes entre els quals es troba l'ésser humà. Descoberta a principis del s.XX es documenten de 12 a 14 milions de persones infectades- des de Mèxic a Argentina. La transmissió és principalment vectorial, però també pot ser sanguínia (el risc de transmissió de la malaltia en la transfusió és d'un 25%), transplacentària i oral¹

A causa de les migracions existeix un continu risc d'exportació de la infecció a altres països i continents. Segons el Ministeri de Treball i Assumptes Socials al gener del 2005 hi havia quasi 3.000.000 d'americans en territori espanyol.

A diferència d'altres malalties cosmopolites com per exemple la tuberculosi, la malaltia de Chagas afecta en primer lloc a persones que viuen o han viscut en zones on existeix el vector transmissor (Fig.1). Malgrat tot, la possibilitat de transmissió no vectorial en el nostre medi obliga a prendre les mesures pertinents per evitar riscos a terceres persones.

Figura 1. Distribució mundial de la malaltia de Chagas

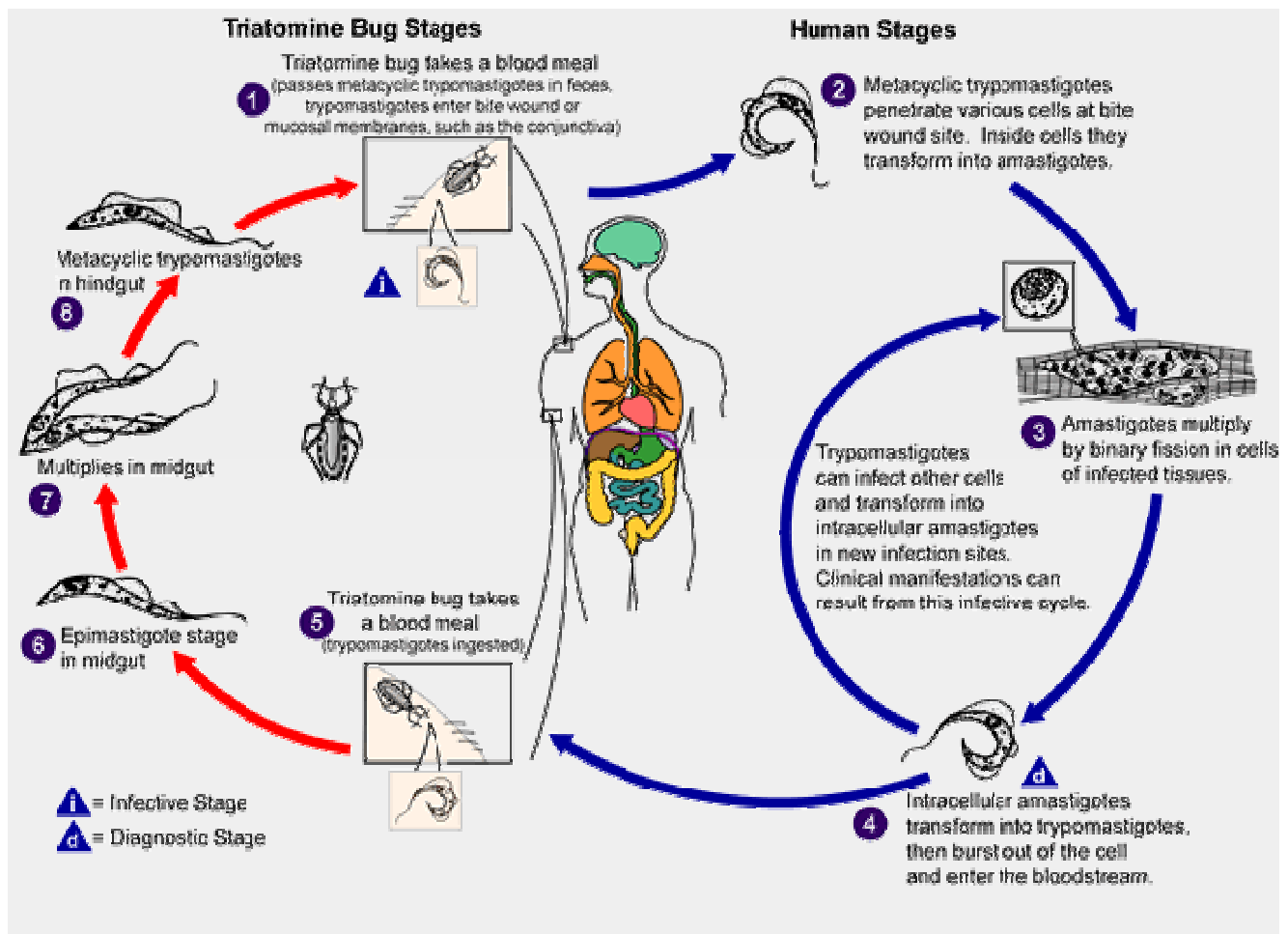


Font: OMS, 1996

Nota: Actualment a Xile i a Uruguai es considera que no existeix transmissió parasitària

El paràsit té un cicle biològic complex en què intervé una triatòmid ("xinxa") d'hàbits domèstics antropofílics i les persones (Figura 2). El seu aïllament, diagnòstic i curació són dificultoses per la presència de formes intracel·lulars (amastigotes)².

Figura 2. Cicle biològic de *Trypanosoma cruzi*



B/ Clínica de la malaltia de Chagas:

Trypanosoma cruzi pot produir tant **infecció aguda** com **infecció crònica**³.

La **infecció aguda o primoinfecció** (a les 6-8 setmanes de la infecció) és habitualment asimptomàtica, és més freqüent en nens i requereix una intervenció mèdica urgent. Pot cursar amb una reacció inicial inflamatòria local, chagoma, limfadenitis regional, hepatoesplenomegàlia, vòmits, diarrea i anorèxia. Altres presentacions més greus són les miocarditis agudes (en un 3% dels infectats, sobretot nens < de 3 anys) o les meningoencefalitis. En el primer cas podem veure alteracions en l'ECG tal com taquicàrdia sinusal, BAV, QRS ↓ voltatges, T negatives, clínicament pot cursar com a insuficiència cardíaca i es pot objectivar en la Rx de tòrax un augment de la silueta cardíaca. Els casos de meningoencefalitis cursen amb febre, crisis comicials i coma.

En la transmissió per mecanismes no vectorials la fase aguda es pot produir als pocs dies o varies setmanes després de la infecció i cursa amb febre, esplenomegàlia, poliadenopaties i edemes generalitzats.

La **infecció crònica** pot romandre latent (infecció crònica indeterminada) en un 60% o tenir repercussió sobre algun òrgan diana, en el 40% de les infeccions, depenent de l'àrea geogràfica (forma cardíaca, digestiva o mixta). Així doncs, existeix una gran variabilitat clínica.

La infecció simptomàtica cursa amb disfunció autonòmica i alteracions en el sistema nerviós simpàtic i parasimpàtic afectant a òrgans diana com el cor, el sistema digestiu (esòfag i còlon) i el sistema nerviós perifèric. La inflamació crònica a la llarga condiona una fibrosi dels òrgans afectats. En l'origen d'aquest dany tissular s'hi pot trobar tant l'efecte patògen del paràsit com un efecte destructiu mediat per autoanticossos.

1. Fase indeterminada latent: S'inicia a les 8-10 setmanes després de la infecció. Durant aquesta etapa els malalts resten asimptomàtics i es detecten per la presència d'anticossos específics. En aquests pacients no hi ha evidència de paràsits en la sang, encara que el xenodiagnòstic pot ser positiu. La infecció pot ser ràpidament activada durant una malaltia severa o en condicions d'immunodepressió severa (trasplantament d'òrgans o SIDA).

2. Fase crònica simptomàtica: Les complicacions apareixen després de 10-30 anys de la infecció inicial.

2.1 FORMA CARDÍACA: Un 10-30% dels pacients amb serologia positiva presenten dany cardíac. Sol ser l'afectació més greu i causa de mort sobtada. Es sol produir als 10-20 anys de la fase aguda. La clínica principal es produeix per dany al teixit muscular del cor i alteracions del sistema nerviós autònom cursant amb miocardiopatia dilatada i trastorns de la conducció, el que produirà insuficiència cardíaca, arítmies i afavorirà les tromboembòlies. La insuficiència cardíaca és predominantment dreta. També poden cursar amb dispnea +/- hepatomegàlia i a la llarga insuficiència mitral i insuficiència tricuspídea. Els tromboembolismes per dilatació de les cavitats cardíques embolitzen sobretot a pulmó, cervell, melsa i ronyó. Les arítmies més freqüents són la bradicàrdia sinusal, BPDFH, HBA, BAV, T negatives, QS, extrasístoles ventriculars (que augmenten al fer exercici), taquicàrdia ventricular (polimòrfiques, *Torsades de Pointes*) i fibril·lació ventricular. En la placa de tòrax s'objectiven augments de la silueta cardíaca. A l'ecocardiograma s'observen aneurismes apicals i hipocinèsia de predomini posteroinferior intramural (per fibrosi)⁴.

2.2 FORMA DIGESTIVA: L'afectació gastrointestinal consisteix en la dilatació de l'esòfag i del còlon i es produeix probablement per la lesió local del sistema neuronal autòmic. El megaesòfag (més freqüent) objectiva un trànsit esofàgic lent per denervació amb peristaltisme disminuït i acalàsia del esfínter esofàgic inferior. Els símptomes inicials solen ser disfàgia, regurgitació i reflux. El 30% de pacients amb megaesòfag tenen alteracions de cardiopatia "chagásica". El megacòlon (més específic) generalment s'associa al megaesòfag i/o a l'afectació cardíaca. Existeix dilatació de sigma i s'estén al recte en un 80% dels afectats. El símptoma més freqüent és l'estrenyiment. Altres símptomes poden ser meteorisme, disconfort abdominal, distensió abdominal i fecalomes, a vegades deguts a disfunció de l'esfínter anal intern. A la llarga, cursa com un dolicomegacòlon. Altres manifestacions no tant freqüents són gastritis crònica, dilatació duodenal,

disbacteriosi per descens del peristaltisme, hipertonia de l' esfínter d'Odi, colecistomegàlia i colelitiasi.

- 2.3 AFECTACIÓ S. NERVIÓS PERIFÈRIC:** La majoria cursen amb alteracions de la sensibilitat. Un 10% presenta hipoestèsia. Hi pot haver alteració dels reflexos aquili i rotulià i descens de la velocitat de conducció dels nervis perifèrics.
- 2.4 FORMA CONGÈNITA:** El percentatge de dones immigrants sud-americanes gestants seropositives ronda el 2% en estudis de cribrat. La incidència de la transmissió materno-fetal és de l'1 al 10%. Alguns nounats presenten símptomes de malaltia aguda: baix pes, anorèxia, hepatoesplenomegàlia, meningoencefalitis, miocarditis i lesions oculars, tot i que la majoria són asimptomàtiques⁵. Els nadons fills de mares seropositives han de ser cribats amb determinació de la presència de tripomastigots e sang de cordó o de placenta. En absència de simptomatologia, és recomanable la determinació de IgM a partir dels 8 mesos de vida.
- 2.5 IMMUNODEPRESSIÓ (SIDA o TRANSPLANTAMENT):** En pacients amb SIDA, les alteracions del SNC (presents en un 75% d'aquests malalts) superen les cardíques (existents en més d'un 40%). En pacients immunodeprimits per leucèmies i teràpies immunosupressores, entre d'altres, la miocarditis s'ha trobat en un 60% i la meningoencefalitis fins a un 45%. En els infectats per *T.cruzi* després d'un trasplantament, s'ha de determinar la parasitemia cada setmana en els 2 primers mesos postrasplantament, cada 15 dies durant el 3er mes i després cada mes durant el període d'immunosupressió farmacològica. Si es produeixen canvis en la parasitemia caldrà iniciar tractament.
- 2.6 FORMA HEMÀTICA (protrombòtica):** Els pacients afectes de malaltia de Chagas pateixen embòlies amb més freqüència (a més a més de les secundàries a l'afectació cardíaca) ja que existeix tendència a la trombosi de base⁶.

C/ Diagnòstic de la infecció i la malaltia de Chagas:

1. DIAGNÒSTIC D'INFECCIÓ PER *T. CRUZI*

- 1.1 Evidència epidemiològica (contacte directe o indirecte amb el *Trypanosoma cruzi*).
- 1.2 Evidència de laboratori. Confirmació serològica o parasitològica d'infecció per *T. cruzi*

2. DIAGNÒSTIC DE LA MALALTIA CHAGAS

Un diagnòstic de malaltia ha d'incloure els dos punts de l'apartat anterior més:

- 1.3 Presència de símptomes o signes relacionats amb afectació visceral (cardíaca, digestiva...)

■ Proves complementàries al diagnòstic:

Fase aguda:

Es disposa de tests parasitològics **directes** (aïllen el tripomastigot): xenodiagnòstic i cultius de sang (medi Novy-Nicolle-MacNeal), l'accés als quals és molt complex. En parasitemies baixes es recomana un mètode de concentració de paràsits (Strout method i microhematocrit). No obstant, el seu valor predictiu positiu depèn del grau de parasitemia (generalment baix en infeccions avançades). Els mètodes de PCR obtenen una sensibilitat i especificitat major que el xenodiagnòstic i els hemocultius.

Fase crònica:

Es basa en la determinació de la presència d'anticossos contra antígens específics: IHA (hemaglutinació indirecte, sensibilitat 96-98%), IFI (sensibilitat 99%, especificitat més baixa que IHA) i ELISA (més sensible i específic). Donat el limitat valor predictiu positiu, cal la confirmació serològica per 2 mètodes diferents per fer el diagnòstic definitiu. A més, cal sempre contemplar la possibilitat de falsos positius per infecció deguda a *Treponema pallidum*, *T. rangeli*, *Plasmodium spp* o *Leishmania spp*^{7, 8}.

Taula 2. Recomanacions per al diagnòstic serològic de la infecció/malaltia de Chagas

	Serologia				Mètodes moleculars
	ELISA	IFI	IHA	Ags Recomb.	PCR
Evidència serològica (es recomanen 2 tests)	X	X	X	X	
Cribratge en banc de sang	X				
Transmissió perinatal i Transplacentària (2 tests)	X	X		X	X
Estudis epidemiològics	X	X			
Inici tractament (2 tests)	X	X	X		X

- ✓ Per confirmar la sospita clínica, calen 2 tests diagnòstics convencionals. En el nostre medi pot ser adequada la tècnica de cribratge amb IFI. Si els

resultats són discordants, s'ha de realitzar un tercer test (convencional o no convencional).

- ✓ Es recomana un ELISA pel criatge de Malaltia de Chagas en els bancs de sang.
- ✓ Per confirmar la transmissió congènita, s'ha de realitzar un test convencional a la mare i si el resultat és positiu confirmar-se amb un altre test convencional. En els nens de mares seropositives, un test IgM s'hauria de fer als 8 mesos del naixement.
- ✓ Pels estudis epidemiològics un test convencional és suficient (generalment IFI)
- ✓ Per iniciar tractament es recomanen 2 tests serològics. Si és possible fer PCR (PCR en sang o PCR en teixit).

Degut a la possibilitat de falsos positius secundaris a reaccions creuades amb anticossos de *Treponema* o *Leishmania*, és recomanable sol·licitar-los en la mateixa petició que la prova diagnòstica inicial.

■ Diagnòstic d'extensió:

En la fase crònica són de gran valor els estudis amb **ECG, placa de tòrax i ecocardiografia**. Per detectar alteracions del ritme també s'utilitzarà un ECG-Holter. En alguns pacients asimptomàtics i amb placa de tòrax i ECG sense alteracions poden detectar-se anomalies en l'ergometria, l'angiografia i/o les proves isotòpiques.

Els estudis digestius per confirmar la dilatació són el trànsit de budell prim amb contrast baritat, la fibrogastrososcòpia o trànsit per a la valoració d'esòfag i l'ènema opac per l'avaluació colònica.

D/ Tractament de la malaltia de Chagas:

La malaltia de Chagas en la fase aguda ha de ser tractada el més aviat possible, especialment quan es tracta de casos infantils (millor resposta al tractament amb menor taxa d'efectes secundaris medicamentosos). Existeixen 2 fàrmacs d'elecció: el Benznidazol i el Nifurtimox (el primer sol·licitable com a medicació estrangera; el segon no accessible). Ambdós redueixen la duració i la gravetat de la malaltia aguda amb reduccions importants de la parasitemia. En nens de fins a 12 anys el tractament negativitza la serologia entorn al 50%.

En la fase crònica no existeix un tractament satisfactori. La cardiopatia i la patologia intestinal es tracten de forma simptomàtica. Alguns estudis proposen l'ús del tractament antiparasitari en aquests malalts per així eradicar la infecció, tot i que això no és argumentable en ecosistemes sense vector. Com han demostrat els estudis de la Universitat de Goiás (Brasil) en malalts crònics la verificació de la curació amb la caiguda dels títols serològics es produeix en <25% i es verifica sols a partir dels 10 anys postractament, fent-se clarament evident a partir dels 15 anys⁹.

Altres indicacions per a realitzar tractament són la reactivació infecciosa per immunosupressió, transfusions, transplantament d'òrgans i els accidents de laboratori.

1- Casos no complicats:

<40 kg: Benznidazol 7'5-10mg/kg/dia

>40 kg: Benznidazol 5mg/kg/dia repartit en 2-3 dosis durant 60 dies després dels menjars. En accidents de laboratori realitzar un tractament immediat durant 10-15 dies.

Contraindicacions: embaràs, insuficiència hepàtica o renal i malaltia neurològica greu.

No es recomana sobrepassar la dosi màxima de 300mg/dia de benznidazol; millor repartir-a en més de 60dies.

2- Casos severos:

Meningoencefalitis aguda: 25mg/kg/dia

Infecció congènita: dosi diària de 10mg/kg/dia.

Efectes adversos benznidazol: Síntomes d'hipersensibilitat, dermatitis amb erupció cutània, edema generalitzat, febre, artràlgies i miàlgies. Depressió moll de l'os: púrpura trombocitopènica i agranulocitosi, aquesta última és la més severa. Polineuropaties, parestèsies i polineuritis de nervis perifèrics. Els efectes són reversibles amb la retirada o reducció de la dosi.

Taula 1. Percentatge de curacions i negativització de serologia dels pacients tractats amb benznidazol

BENZNIDAZOL			
ANYS DES DE LA INFECCIÓ	< 1 any	< 12 anys	> 12 anys
CURACIÓ	100%	60%	8-25%
TEMPS EN ELIMINAR ACs DE LA SANG= CURACIÓ	< 1 any	5-7 anys	10-15 anys

ACTUACIÓ ENFRONT DE LA INFECCIÓ/MALALTIA DE CHAGAS

1. Prevenició i sospita diagnòstica de la malaltia de Chagas

- **L'Atenció Primària** i Les **Unitats de Salut Internacional de cada regió sanitària** han d'ocupar-se de la **PREVENCIÓ PRIMÀRIA** de la malaltia aconsellant mesures antivector als viatgers que visitin zones endèmiques (especialment l'altiplà andí i Bolívia). La població de major risc la constitueix els immigrants que retornen al seu país i, més específicament, els seus fills nascuts a Europa o no.
- No disposem d'evidència que parli a favor del cribratge de la infecció en immigrants adults sans; en desconeixem la factibilitat i el cost-efectivitat, excepte pel que fa als **donants de sang** (on és recomanable el cribratge de tots els pacients donants només depenent de l'àrea geogràfica de procedència). Per tant, la **PREVENCIÓ SECUNDÀRIA (i el cribratge)** de la infecció només és defensable en persones procedents d'àrees endèmiques que:

1. Presentin antecedents personals de primoinfecció al seu país i/o en familiars connivents (especialment persones de procedència rural i en allotjaments tradicionals), o que
2. Presentin antecedents epidemiològics de picades de triatòmid.

L'entorn més adient per a realitzar el cribratge d'aquestes persones el constitueixen:

a) **l'Atenció Primària**, b) **els centres del Pla d'Atenció a la Dona (PAD) i**, c) **els Bancs de Sang**. Atesa la capacitat del paràsit per provocar infeccions tranplacentàries **durant l'embaràs**, les immigrants procedents de zones endèmiques ateses als serveis de PAD constitueixen una població on s'ha de recollir de manera curosa els antecedents de malaltia antiga o de contacte vectorial. Les proves ràpides de cribratge han mostrat unes sensibilitats moderades. De moment, no poden ser aconsellades i és preferible el cribratge amb IFI o hemaglutinació.

- En els casos en que es sospiti **MALALTIA CRÒNICA** cardíaca, nerviosa o digestiva, se sol·licitarà la serologia des de qualsevol nivell assistencial.
- És recomanable la recerca de tripomastigots tripanosòmids en sang de cordó umbilical de **nadons fills de mares infectades o malaltes**. Si això no ha estat possible, aleshores és recomanable implementar el protocol d'estudi diagnòstic igual que ens adults però a partir dels 8è mes. Si és possible, es determinaran IgM.

2. Abordatge dels casos serològicament positius asimptomàtics (infectats)

- De l'apartat anterior es pot deduir que s'obtiniran pacients procedents fonamentalment de 3 àmbits assistencials diferents. La serologia habitual de cribratge (IFI) requereix una tècnica diferent de confirmació. Aquests pacients hauran de ser referits a les **Unitats de Malalties Infeccioses o de Medicina Tropical de referència**, amb capacitat de consecució del test, per les vies normals de derivació. Ni molt menys tots els casos seran tractats; s'aplicaran els criteris exposats a l'Algoritme 1. La indicació de tractament és personalitzada i en moltes ocasions es decidirà en sessió clínica conjunta
- És recomanable reinformar al metge d'AP derivant de l'actitud terapèutica acordada. Els casos d'infecció confirmada es comunicaran a la **Secció d'Epidemiologia corresponent** del Departament de Salut

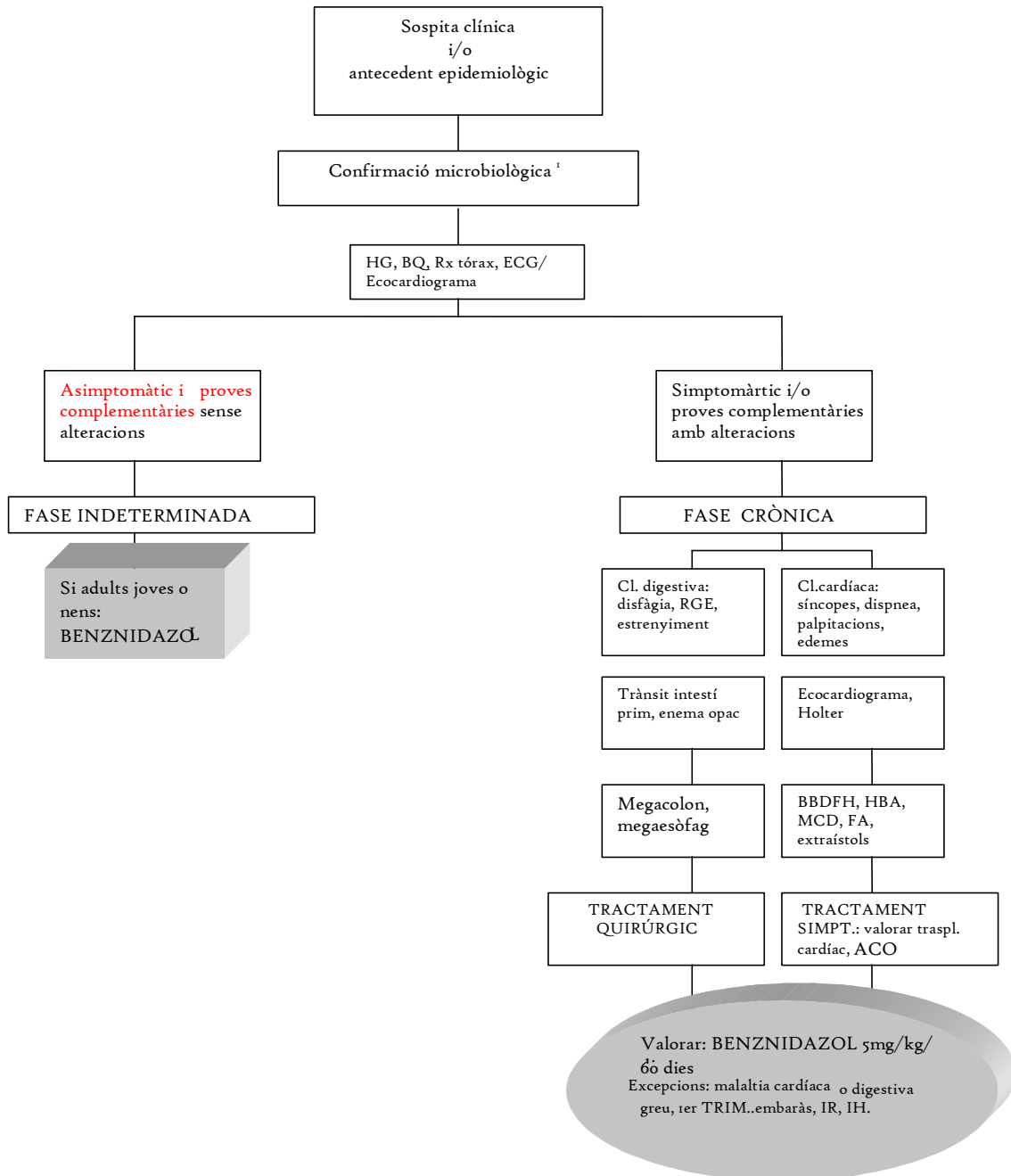
3. Abordatge dels casos serològicament positius simptomàtics (malalts)

- Quan es documenti alguna repercussió orgànica, el tractament serà mèdic o quirúrgic, depenent de la localització. Els pacients seran derivats i tractats als hospitals que tinguin per referència .

Bibliografía

- ¹ Moncayo A. Chaga's disease. A: Murria C, López A, Mathers CD ed. The global epidemiology of Infectious Diseases. Geneva: WHO, 2004.
- ² Barrett MP, Burchmore RJ, Stich A, Lazzari O, Frasch AC, Cazzulo JJ et al. The trypanosomiasis. Lancet 2003; 362: 1469-80
- ³ Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. Lancet Infect Dis 2001; 1: 92-100
- ⁴ Salles S, Hasslocher-Moreno A, de Sousa AS, Albajar-Viñas P. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la cardiopatía chagásica crónica. Enfem Emerg 2006; 8: 28-36
- ⁵ Bittencourt AL. Congenital Chagas disease. Am J Dis Child 1976; 130: 97-103
- ⁶ Engman DM, Leon JS. Pathogenesis of Chagas disease: role of autoimmunity. Acta Trop 2002; 81: 123-32
- ⁷ WHO. Control of Chaga's disease technical report series. A: WHO ed. Geneva, 2002.
- ⁸ Gomes ML, Galvao LMC, Macedo AM, Pena SDJ, Chiari E. Chaga's disease diagnosis: comparative analysis of parasitologic, molecular and serologic methods. Am J Trop Med Hyg 1999; 60:205-10
- ⁹ Gascón J. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas importada. Med Clin (Barc) 2005; 125: 230-5

ALGORITME D'ACTUACIÓ EN LA INFECCIÓ/ MALALTIA DE CHAGAS



¹ Fer serologia. Si el resultat és positiu realitzar una segona serologia amb una tècnica diferent per confirmar.