



Profilaxis de enfermedad de Chagas en niños y adultos sometidos a trasplante de órganos sólidos y de precursores hematopoyéticos

Rosana Benítez, Isabel Noemí, Renzo Tassara, Paula Catalán y Carmen L. Avilés

Prophylaxis against Chagas disease in pediatric and adult patients undergoing solid organ and hematopoietic stem cells transplantation

Chagas disease is a zoonosis caused by *T. cruzi*. The estimated prevalence in endemic areas is 0.6-0.9 / 100,000. In immunocompromised behaves as an opportunistic pathogen highly aggressive and can evolve with meningoencephalitis, myocarditis or systemic disease. We recommend obtaining serology for all donor and recipient of SOT and HSCT. An infected donor should be discarded as such. In the case of D (-) R (+) exists controversy between prophylaxis and pre emptive therapy. The chosen drug for prophylaxis is nifurtimox for 3 months, effective but with relevant adverse effects. Monitoring should be done with RPC and MicroStrout weekly until six months post-transplant, then on a monthly basis for the duration of immunosuppression and continued for life clinical monitoring (C3).

Key words: Chagas disease, South American trypanozomiasis, transplant, solid organ transplantation, hematopoietic stem cells transplantation.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas, tripanozomiasis sudamericana, trasplante, trasplante de órganos sólidos, trasplante de precursores hematopoyéticos.

Servicio de Medicina, Hospital DIPRECA, Santiago (RB).
Departamento de Pediatría, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago.
Facultad de Medicina, Universidad de Chile (IN).
Departamento de Pediatría, Hospital San Juan de Dios, Santiago.
Facultad de Medicina, Universidad de Chile (RT).
Unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago (PC).
Departamento de Pediatría, Hospital San Borja-Arriarán. Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago (CLA).

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia a:

rbenitez1968@gmail.com
isabelnoemi@gmail.com
rtassara@med.uchile.cl
paulacatalanm@gmail.com
cavilesl@gmail.com

Introducción

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una zoonosis vectorial de carácter crónico en hospederos inmunocompetentes y se comporta como patógeno oportunista de alta agresividad en inmunocomprometidos, pudiendo evolucionar con cuadros meningoencefálicos, miocárdicos o sistémicos¹.

Epidemiología

En Chile, el área endémica se extiende desde las regiones de Arica, Parinacota y Tarapacá a la Región del Libertador B. O'Higgins incluyendo la Región Metropolitana, áreas rurales y periurbanas. Habitan esta área 10.029.335 de personas (Censo Nacional del año 2002), lo que corresponde a 77% de la población chilena, estimándose una población expuesta de 801.000 personas y aproximadamente 160.200 infectados. La mortalidad se ha mantenido estable en 0,35-0,4/100.000 habitantes. Los datos de prevalencia nacionales corresponden mayoritariamente a censo en áreas endémicas y tamizajes en banco de sangre y se estima en 0,6-0,9 el año 2005 (tamizaje con ELISA IgG, confirmación con IgG específica mediante técnica de IFI)^{2,3}. Dada la migración de la población dentro de Chile y en el mundo, surge la necesidad de establecer criterios de tamizaje serológico

de esta enfermedad en todo binomio D-R^{4,5}. En Chile carecemos de información sobre seroprevalencia en D y R de trasplante de órganos sólidos (TOS) y trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), tanto en adultos como en niños. Pese a esta deficiencia, debe enfatizarse que no diagnosticar y tratar oportuna y adecuadamente una reactivación o una infección aguda de esta parasitosis en el período post-trasplante es una situación clínica grave⁶.

Probabilidad de reactivación

Como regla general, a mayor grado de inmunosupresión mayor es la posibilidad de reactivación y mayor será la gravedad de la misma. La mayor experiencia se tiene en pacientes sometidos a trasplante de riñón, D(-) R(+), con una incidencia de reactivación de 22 a 50%, mayoritariamente durante el primer año post trasplante⁷. En trasplante de corazón, D(-) R(+), se reporta reactivación en 70% de los casos⁸. En relación a otros órganos sólidos y TPH, la reactivación estimada es de 17 a 40%^{9,10}.

Respecto a la transmisión de la infección desde D(+) a R(-) los datos son escasos, reportándose incidencias de 18% en pacientes sometidos a trasplante de riñón¹¹ en el primer semestre post trasplante.

Criterios para seleccionar población de riesgo y necesidad de tamizaje pre-trasplante

No existen trabajos prospectivos, randomizados¹¹ que avalen las siguientes recomendaciones, por lo que son



recomendaciones de expertos (C3). Rigen para niños y adultos con TOS y TPH.

- Todo posible donante para TOS o TPH, debe ser estudiado y descartado si resulta estar infectado. Para este estudio se sugiere usar dos técnicas diferentes, ELISA y RIFI, en centros acreditados (ISP)¹¹. En casos de donante cardíaco, se puede efectuar el estudio de líquido pericárdico.
- En el receptor infectado existe controversia de cuál estrategia es más eficaz⁹, profilaxis universal o terapia anticipada, siendo esta última la preferida en los países que cuentan con mayor experiencia como Brasil y Argentina. En estos pacientes y debido a la alteración de la inmunidad humoral existente, se recomienda el tamizaje con técnicas directas de detección, siendo el óptimo, *MicroStrout*. Esta técnica consiste en la observación microscópica de la fracción leuco-plaquetaria de la sangre total, a partir de un microhematocrito del paciente, en busca de las formas tripomastigotas de *T. cruzi*². En Chile, contamos con escaso personal capacitado para realizar *MicroStrout*.

Estrategias de terapia y seguimiento

Manejo del receptor positivo

- El tratamiento pre-trasplante de los R (+) es recomendable pero su factibilidad debe ser evaluada con precaución por un especialista dada la posibilidad de efectos secundarios e interacciones medicamentosas⁹.
- **Monitorización**
 - Fase 1: primeros 6 meses (inmunosupresión intensa)^{11,5,12-14} con:
 - RPC para *T. cruzi* semanal en laboratorio de referencia (ISP) o bien en centros acreditados.
 - *MicroStrout* para *T. cruzi* semanal.
 - Expresión clínica.

La serología no es útil en esta fase ya que la seroconversión no siempre ocurre detectándose falsos negativos en hasta 41%⁵.

- Fase 2: Seguimiento de por vida.
 - Monitoreo clínico mensual de por vida, que permitirá detectar manifestaciones neurológicas, cutáneas (paniculitis o nódulos) y cardíacas. Dependiendo del caso, se debe efectuar biopsia de estos tejidos para evidenciar los nidos de amastigotes, solicitando tinción de H-E, Giemsa y RPC.
 - Mientras dure la inmunosupresión, RPC y *MicroStrout* mensual.
 - En caso de EICH, uso de micofenolato¹⁵ o reagudización del rechazo, reiniciar la fase 1.

Tratamiento con fármaco antiparasitario

En Chile se dispone de nifurtimox (Lampit®) que debe iniciarse tan pronto como el *MicroStrout* y/o la RPC sean positivos (Tabla 7.a). La duración del tratamiento debe ser por tres meses y hasta que dos RPC, separadas por 15 días, sean negativas. Está contraindicado el empleo de nifurtimox en presencia de insuficiencia hepática o renal y en embarazo por su potencial teratogénico. Su uso en mujeres en edad fértil debe acompañarse de tratamiento anticonceptivo. Las reacciones adversas son comunes y dosis dependientes; entre ellas destaca el dolor abdominal, náuseas/vómitos (40-70%), polineuritis (30%), desorientación, insomnio, convulsiones, vértigo, exantema y hemólisis ante la deficiencia de G-6-P-deshidrogenasa. En la Tabla 7.a se detallan las dosis según edad^{2,16}.

En TOS, la negativización de la parasitemia se logra en general en menos de 15 días; la reactivación posterior es poco común en pacientes que han recibido trasplante de riñón o hígado.

En TPH, el tratamiento ofrece buena respuesta¹⁰. El seguimiento en estos casos se prolonga hasta que la inmunidad se restablece. El seguimiento clínico es de por vida^{2,17}.

Ante la eventualidad de haber realizado un trasplante D(+) R(-) accidental se puede efectuar seguimiento con RPC y/o *MicroStrout* semanal. En ausencia de estos test diagnósticos se sugiere efectuar quimioprofilaxis desde el post-trasplante inmediato² durante tres meses y hasta que dos RPC cuantitativas sucesivas, efectuadas al terminar la profilaxis, con separación de al menos 15 días, sean negativas⁹.

Recomendación N° 7: Profilaxis de enfermedad de Chagas en TOS y TPH

- Realizar ELISA e IFI para enfermedad de Chagas en un centro acreditado a todo donante (C3)
- Se recomienda efectuar terapia anticipada en el receptor infectado, cursando con una enfermedad de Chagas aguda y quimioprofilaxis universal en caso de trasplante incidental con D (+)-R (-) (C3)
- El diagnóstico de enfermedad de Chagas aguda en el receptor debe realizarse con técnicas de diagnóstico directo como RPC y *MicroStrout* (C3)
- Se recomienda efectuar terapia anticipada o profilaxis universal con nifurtimox por tres meses y hasta que dos RPC, espaciadas por 15 días, sean negativas (C3)
- El seguimiento de un receptor en tratamiento debe realizarse con RPC y *MicroStrout* semanal hasta los seis meses post-trasplante; luego, en forma mensual mientras dure la inmunosupresión y continuar de por vida la vigilancia clínica (C3)



Tabla 7.a. Dosis de nifurtimox según edad y peso

Rango etáreo	Dosis
≤10 años	20 mg/kg/día vo fraccionado en 3 ó 4 dosis por 90 días
11 a 16 años	12,5 a 15 mg/kg/día vo fraccionado en 3 ó 4 dosis por 90 días
17 años o más	8 a 10 mg/kg/día vo fraccionado en 3 ó 4 dosis por 90 días

Resumen

La enfermedad de Chagas es una zoonosis producida por *T. cruzi*. La prevalencia estimada en áreas endémicas

es de 0,6-0,9/100.000 habitantes. En inmunocomprometidos se comporta como un patógeno oportunista de alta agresividad, pudiendo evolucionar con cuadros meningoencefálicos, miocárdicos o sistémicos. Se recomienda obtener serología para todo donante y receptor de TOS y TPH. Un donante infectado se descarta como tal. En caso de D (-) R (+) existe controversia entre realizar profilaxis o vigilancia más terapia anticipada. La profilaxis aceptada es con nifurtimox por tres meses, efectiva pero con efectos adversos importantes. El seguimiento debe realizarse con RPC y *MicroStrout* semanal hasta los seis meses post-trasplante; luego, en forma mensual mientras dure la inmunosupresión y continuar de por vida la vigilancia clínica (C3).

Referencias bibliográficas

- Bowden R, Snyderman D, eds. Parasites after Haematopoietic Stem cell or Solid Organ Transplantation (Enf. Chagas). 3 th ed: Lippicott William & Wilkins; 2010.
- Apt W, Heitmann I, Jercic I, Jofré L, Muñoz P, Noemí I, et al. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas 2006: Parte I - VI Rev Chilena Infectol 2008; 25: 189-389.
- Olea A M. Zoonosis y Enfermedades de Transmisión Vectorial. Boletín de vigilancia en salud pública de Chile 2007; 10: 52-6.
- Kotton C N. Zoonoses in solid-organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2007; 44: 857-66.
- Muñoz P, Valerio M, Puga D, Bouza E. Parasitic infections in solid organ transplant recipients. Infect Dis Clin North Am 2010; 24: 461-95.
- Thambo S, Passalacqua W, Van Cauwelaert R, Lazcano F. Chagas' disease in patients with renal transplantation. Rev Med Chile 1989; 117: 18-22.
- Bocchi E A, Bellotti G, Mocelin A O, Uip D, Bacal F, Higuchi M L, et al. Heart transplantation for chronic Chagas' heart disease. AnnalsThoracic Surg 1996; 61: 1727-33.
- Riarte A, Luna C, Sabatiello R, Sinagra A, Schiavelli R, De Rissio A, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. Clin Infect Dis 1999; 29: 561-7.
- Altclas J D, Barcan L, Nagel C, Lattes R, Riarte A. Organ transplantation and Chagas disease. JAMA 2008; 299: 1134; author reply-5.
- Altclas J, Sinagra A, Dictar M, Luna C, Veron M T, De Rissio A M, et al. Chagas disease in bone marrow transplantation: an approach to preemptive therapy. Bone Marrow Transplant 2005; 36: 123-9.
- Bowden R, Ljungman P, D. S. Parasites after haematopoietic stem cell or solid organ transplantation. 3 ed; 2010.
- Casadei D. Chagas' disease and solid organ transplantation. Transplant Proc 2010; 42: 3354-9.
- Pinazo M J, Miranda B, Rodríguez-Villar C, Altclas J, Brunet Serra M, García-Otero E C, et al. Recommendations for management of Chagas disease in organ and hematopoietic tissue transplantation programs in nonendemic areas. Transplant Rev (Orlando, Fla) 2011; 25: 91-101.
- Machado C M, Martins T C, Colturato I, Leite M S, Simione A J, Souza M P, et al. Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipients. Review of the literature and experience of a Brazilian HSCT center. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2009; 51: 309-24.
- Bacal F B, E A. Trasplante cardíaco para la enfermedad de Chagas. Rev Insuf Cardíaca 2008;III: 88-90.
- Uptodate. Drug information nifurtimox. In.
- Ortiz A M, Troncoso P, Sainz M, Vilches S. Prophylaxis and treatment of Chagas disease in renal transplant donor and recipient: case report. Transplant Proc 2010; 42: 393-4.