

Enfermedad de Chagas de transmisión oral, una emergencia pediátrica: revisión de dos brotes escolares en Venezuela

Oral-transmitted Chagas disease, a pediatric emergency: review of two school outbreaks in Venezuela

BELKISYOLÉ ALARCÓN DE NOYA^a, RAIZA RUIZ-GUEVARA^b, ZORAIDA DÍAZ-BELLO^a, CECILIA COLMENARES^a, LUCIANO MAURIELLO^a, ARTURO MUÑOZ-CALDERÓN^a, OSCAR NOYA^{a,c}

RESUMEN

El escenario epidemiológico de la Enfermedad de Chagas (ECh) se ha modificado por efecto de la migración de latinoamericanos infectados, la presencia de vectores fuera del área endémica, la capacidad vectorial de otros artrópodos y la transmisión oral a humanos de *Trypanosoma cruzi* (Tc). La infección aguda por Tc constituye una emergencia y cuando afecta niños el riesgo de un desenlace fatal aumenta.

La consulta de artículos de revisión correspondientes a tres países latinoamericanos Brasil, Colombia y Venezuela informando sobre casos agudos de infección oral por Tc apunta a que las microepidemias más numerosas de ECh de transmisión oral (EChO) se han reportado en dos escuelas en Venezuela, afectando niños principalmente.

La presencia de fiebre prolongada, edema facial, síntomas generales y otros sugestivos de miocarditis, debe orientarnos a la sospecha de EChO, sobre todo si hay varias personas con sintomatología similar y nexo epidemiológico entre ellas. La elevada morbilidad y mortalidad de la EChO hacen de esta entidad una emergencia sobre todo en población infantil. La determinación simultánea de IgG e IgM específica aumentó la sensibilidad del diagnóstico serológico, la demostración de Tc es más

factible en estos

a. Instituto de Medicina Tropical, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

b. Cátedra de Parasitología, Escuela de Medicina "Luis Razetti", Universidad Central de Venezuela.

c. Centro para Estudios sobre Malaria, Instituto de Altos Estudios "Dr. Arnoldo Gabaldón", Ministerio del Poder Popular para la Salud.

Correspondencia: belkisuole@gmail.com

Conflicto de interés: ninguno que declarar.

casos agudos pero el número de personas afectadas limitó la cobertura del diagnóstico parasitológico. La determinación de ADN parasitario en todas las personas expuestas es deseable pues tiene mayor sensibilidad que el diagnóstico parasitológico y es útil para la posterior evaluación de la eficacia del tratamiento, sin embargo, la urgencia de administrar tratamiento antiparasitario no permitió el acceso a una segunda muestra pretratamiento para este fin. Se caracterizó el genotipo circulante más para la investigación epidemiológica que como requisito diagnóstico.

El tratamiento antiparasitario es mejor tolerado por los niños con EChO, pero a pesar de aplicarse tempranamente fue efectivo sólo en el 60% de los pacientes a los 10 años de seguimiento, a juzgar por la serología y la determinación de ADN parasitario en sangre periférica. La EChO puede simular otras infecciones, pero es necesario sospecharla para el pronto diagnóstico y administración temprana del tratamiento evitando la mortalidad.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas, transmisión oral, *Trypanosoma cruzi*, niños, fiebre, miocarditis, edema facial, Venezuela.

ABSTRACT

The epidemiological scenario of Chagas Disease (ChD) has been modified by the effect of the migration of infected Latin Americans, the presence of vectors outside the endemic area, the vectorial capacity of other arthropods and the oral transmission of *Trypanosoma cruzi* (Tc) to humans.

Acute Tc infection constitutes an emergency and when it affects children the risk of a fatal outcome increases.

The consultation of review articles corresponding to three Latin American countries Brazil, Colombia and Venezuela reporting on acute cases of oral infection by Tc, suggests that the most numerous microepidemics of orally transmitted ChD (OChD) occurred in two schools

in Venezuela, affecting children mostly. The presence of prolonged fever, facial edema, general symptoms and others suggestive of myocarditis should lead us to suspect OChD, especially if there are several people with similar symptoms and an epidemiological link between them.

The high morbidity and mortality of OChD make this entity an emergency, because morbidity and mortality are frequent in the child population. The simultaneous determination of specific IgG and IgM increases the sensitivity of the serological diagnosis, the demonstration of *Tc* is more feasible in these acute cases, but the number of people affected limits the coverage of the parasitological diagnosis. Determination of parasitic DNA in all exposed persons is desirable because it is more sensitive than parasitological diagnosis and is useful for subsequent evaluation of treatment efficacy; however, the urgency of administering anti-parasitic treatment did not allow access to a second pretreatment sample for this purpose. The circulating genotype was characterized more for epidemiological investigation than as a diagnostic requirement.

The antiparasitic treatment is better tolerated by children with OChD, but despite being applied early it was effective only in 60% of patients at 10 years of follow-up, based on serology and parasite DNA determinations. OChD can mimic other infections, but it is necessary to suspect it for prompt diagnosis and early administration of treatment, avoiding mortality.

Keywords: *Chagas disease, oral transmission, Trypanosoma cruzi, children, fever, myocarditis, facial edema, Venezuela.*

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Chagas (ECh) oriunda de América y causada por el parásito *Trypanosoma cruzi* (*Tc*, *T. cruzi*), es una de las enfermedades consideradas como desatendidas por la OMS.¹ El hombre se infecta por la penetración por piel de tripomastigotes contenidos en las heces de triatomos hematófagos que al picar defecan y contaminan la picadura. Los parásitos pueden también infectar por vía oral bien porque los excrementos o los propios vectores infectados se incorporen a los alimentos o que las excreciones de las glándulas odoríferas de los reservorios marsupiales como *Didelphis sp.* contentivas de tripomastigotes infectantes contaminen también los alimentos.

La transmisión de *Tc* de hombre a hombre es factible de la madre al feto, por transfusiones y por trasplantes de órganos.²⁻⁴ La epidemiología y distribución geográfica de la ECh se han modificado en las últimas décadas debido principalmente a la ampliación de las zonas endémicas por la migra-

ción de latinoamericanos, la dispersión del vector hacia otras latitudes y por la detección creciente de brotes de transmisión oral de *Tc*.^{5,6}

La manera como los tripomastigotes infectantes de *T. cruzi* llegan a los alimentos se debe a la presencia de vectores infectados en las cocinas donde se preparan alimentos bien porque las bebidas ya vengán contaminadas desde su origen como açaí y jugos de caña o que en la preparación ocurra la contaminación.

En el caso de los dos brotes que estudiamos, el mecanismo fue el mismo: se hirvieron gran cantidad de guayabas lavadas y peladas y las ollas se dejaron destapadas para su enfriamiento durante la noche para facilitar la preparación al día siguiente para su transporte y entrega a las cantinas de la escuela. Inferimos que esta mezcla tan aromática atrajo los triatomos los cuales cayeron en la preparación durante la noche y fue todo licuado al día siguiente.

Debido a su tardía repercusión clínica, la ECh pasa desapercibida por años y a diferencia de otras infecciones parasitarias agudas o evidentes como la malaria y la leishmaniasis tegumentaria, la presentación clínica de la ECh es fundamentalmente una patología crónica y silenciosa. No obstante, la aparición de casos febriles, agudos, numerosos y simultáneos en forma de brotes microepidémicos producto de la infección por ingestión del parásito cambia el escenario epidemiológico y clínico de la ECh.^{7,8}

Entre las experiencias aprendidas del manejo de las microepidemias de casos agudos de ECh podemos decir que la población infantil es la más afectada y que en su mayoría el caso índice es un niño, no en vano los brotes más numerosos conocidos, provienen de la contaminación de jugos de preparación artesanal distribuidos en escuelas venezolanas.^{9,10} El diagnóstico de ECh aguda en niños se impone en los protocolos de fiebre ante la posibilidad de la transmisión oral de *Tc* en Latinoamérica.

Previamente hemos publicado dos estudios de caso control^{9,10} y otros estudios transversales^{11,12} en los cuales mostramos los hallazgos clínicos, de laboratorio y estudios de farmacovigilancia, así como los factores de riesgo asociados en los dos brotes más numerosos descritos hasta la fecha.

El primer objetivo del presente artículo es resaltar los principales hallazgos clínicos, diagnóstico de laboratorio, respuesta al tratamiento y efectos colaterales con especial énfasis en los niños infectados con *Tc* en dos escuelas en las comunidades



de Chacao y Chichiriviche al norte de Venezuela, derivando en los dos brotes de EChO más numerosos conocidos.

El segundo objetivo es ofrecer nuestra experiencia y recomendaciones en el abordaje de brotes de transmisión oral de ECh que por afectar un número importante de personas se presentan como una emergencia médica lo cual cambia la forma tradicional del manejo de un caso de ECh.

MÉTODOS

Hemos seguido muy de cerca las publicaciones sobre brotes orales y casos agudos de ECh en Latinoamérica entre las cuales se incluyen las revisiones de Ruiz-Guevara y col. 2015,¹³ Andrade y col. 2014,¹⁴ Alarcón de Noya y col. 2015,⁸ Santos y col. 2018,¹⁵ Rincón-Acevedo y Parada-García 2021.¹⁶ De esta revisión concluimos que los brotes de infección aguda de ECh por transmisión oral con mayor afectación en niños y de hecho los más numerosos hasta la fecha por su ocurrencia en escuelas, son los reportados en las comunidades de Chacao⁹ y Chichiriviche de la Costa,¹⁰ ambos en Venezuela, motivos de la revisión del presente artículo.

Diagnóstico de laboratorio: en ambos brotes se utilizó el diagnóstico serológico para la determinación simultánea de anticuerpos específicos IgG

e IgM anti *T. cruzi* por ensayo inmunoenzimático (ELISA) utilizando antígeno deslipidizado de epimastigotes de *T. cruzi*.¹⁷

Determinación del ADN parasitario: 5 ml de sangre de los pacientes explorados se preservó en igual volumen de 6M guanidina HCl/0.2M EDTA para la obtención del ADN.¹⁸ Las amplificaciones del ADN se realizaron por la técnica de PCR (Polymerase Chain Reaction) dirigidas a detectar el fragmento de 330 pares de bases del ADN del minicírculo del kinetoplasto.¹⁹

Para las comparaciones estadísticas se utilizó el test de Chi² con IC95%.

BROTOS DE ECH DE TRANSMISIÓN ORAL EN VENEZUELA

En Venezuela se han registrado 16 brotes de ECh de transmisión oral (Tabla 1. Es posible que episodios anteriores hayan sido microepidemias de transmisión oral de ECh y no fueron considerados como tales.⁸ En el presente trabajo, analizamos los brotes ocurridos en Chacao⁹ y en Chichiriviche de la Costa¹⁰ por haber sido manejados directamente por nuestro equipo de trabajo, por ser las microepidemias más numerosas reportadas hasta la fecha, y por afectar mayoritariamente niños por su ocurrencia en escuelas (162 niños de 192 personas infectadas en los dos brotes).

Tabla 1. Brotes de Enfermedad de Chagas de transmisión oral en Venezuela, 2007-2018.

N°	Estado	Comunidad	Año	Afectados		Mortalidad		Referencia
				Niños	Adultos	Niños	Adultos	
1	Caracas	Chacao	2007	77	26	1	0	9
2	Caracas	San José	2008	1	2	0	0	IMT-DNP*
3	Vargas	Chichiriviche	2009	80	8	3+1 feto	1	10,20
4	Caracas	Antímano	2010	17	4	1	0	21
5	Táchira	Rubio	2010	2	4	1	0	22
6	Caracas	Coche	2012	0	4	0	0	23
7	Mérida	El Bordo	2012	3	2	0	1	24
8	Falcón	Mirimire	2013	0	8	0	1	IMT-DNP*
9	Miranda	El Guapo	2014	1	2	0	0	IMT-DNP*
10	Táchira	San Cristóbal	2014	1	4	0	0	IMT-DNP*
11	Miranda	Guarenas	2015	1	2	1 feto	0	25
12	Mérida	La Macarena	2015	2	7	2	2	26
13	Miranda	Yaguapita	2015	0	3	0	0	27
14	Táchira	San Cristóbal	2016	3	2	0	0	28
15	Táchira	Táriba	2017	3	2	3	0	29
16	Táchira	Puerto Nuevo	2018	18	9	1+1 feto	4	30, IMT-DNP
Total				209	88	12+3 fetos	9 (10%)	
						(7,2%)		

*IMT-DNP: Instituto de Medicina Tropical, UCV- Datos no publicados.

Para el abordaje del grupo afectado, una vez detectado el caso índice y constatar sintomatología similar de aparición simultánea en varias personas con nexo epidemiológico, se convocó a la comunidad para una charla informativa explicativa de la enfermedad (por nuestro equipo o por el personal del Ministerio de Salud), mecanismos de infección y consecuencias inmediatas y tardías en la ECh. Se tomó muestra sanguínea previa firma de Consentimiento Informado a todas las personas expuestas de las escuelas. Se practicó serología simultánea de IgG, avidéz de la IgG e IgM y sólo a los casos hospitalizados o sintomáticos se tomó muestra para diagnóstico parasitológico y molecular. Las muestras se procesaron de manera inmediata y coordinada con las autoridades sanitarias para administrar tratamiento a los positivos por serología la cual fue mayoritariamente positiva a las dos inmunoglobulinas.

Con un preescolar fallecido en Chacao⁹ y cinco escolares y una maestra embarazada fallecidos en Chichiriviche¹⁰ se declaró la respectiva comunidad en emergencia y se administró tratamiento anti-parasitario sin oportunidad para tomar una segunda muestra antes de este tratamiento la cual hubiera permitido realizar diagnóstico molecular y carga parasitaria a todos los afectados, indicadores valiosos en la evaluación de eficacia terapéutica. Los resultados de diagnóstico están publicados.^{9-11,31}

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

En los pacientes con EChO los signos cutáneos de puerta de entrada del parásito como el signo de Romaña y el chagoma de inoculación están ausentes. La fiebre es el síntoma cardinal, diaria de 39-40°C, observada en casi el 90% de los pacientes sintomáticos, prolongada, acompañada de manera resaltante por edema facial (*Tabla 2*), y en ocasiones por edema en miembros inferiores, anasarca, decaimiento, postración, disnea, fatiga, tos seca, rash cutáneo, mareos, vómitos, astenia, mialgias, adenopatías cervicales, hepatomegalia, cefalea, dolor precordial, con o sin signos de derrame pericárdico o de miocarditis.^{9,10,32}

Esta variabilidad del cuadro clínico confunde al médico y pone en riesgo al paciente por cuanto puede desarrollar miocarditis con derrame pericárdico de manera silenciosa y sobrevenir muerte súbita por arritmia severa o taponamiento cardíaco. En el brote de Chacao en Caracas se precisó el período de infección del 10 al 25 de octubre

2007,⁹ la aparición de los síntomas el 9 de noviembre, la detección del caso índice el 6 de diciembre y el fallecimiento de un niño de 5 años el 10 de diciembre. De aquí se desprende que el tiempo aproximado entre la infección y el fallecimiento y entre la aparición de los síntomas y el fallecimiento estuvo alrededor de las 7 semanas y 4 semanas, respectivamente, reforzando de esta manera la necesidad de intensa y rápida investigación epidemiológica y clínica que debe prevalecer en los brotes de infección oral por *T. cruzi*.⁹

El cuadro clínico puede simular otras infecciones febriles del trópico como dengue y malaria, diferenciándose de ellas en el patrón febril, en la ausencia de parásitos dentro de glóbulos rojos frecuentes en malaria aún en infecciones con baja carga parasitaria y en la duración de la fiebre la cual puede convertirse en un síndrome febril prolongado (SFP) situación que la diferencia clínica de dengue y malaria.

El médico puede inclusive preguntar antecedentes de contacto o conocimiento del vector y en la mayoría de los brotes por ocurrir a distancia

Tabla 2. Hallazgos clínicos en 162 niños con Enfermedad de Chagas en fase aguda infectados por vía oral en las comunidades de Chacao y Chichiriviche en Venezuela, 2007 y 2009.^{9,10}

Hallazgos clínicos	n	%
Fiebre	140	86,4
Cefalea	64	39,5
Edema facial	51	31,5
Dolor abdominal	48	29,6
Náuseas/Vómitos	31	19,1
Palpitaciones	46	28,4
Disnea	31	19,1
Mialgias	43	26,5
Artralgias	14	8,6
Hiporexia	7	4,3
Pérdida de peso	0	0
Astenia/Decaimiento	84	51,9
Somnolencia	33	20,4
Irritabilidad	6	3,7
Dolor torácico	16	9,9
Edema de miembros inferiores	10	6,2
Anasarca	1	0,6
Adenopatías	15	9,3
Tos seca	20	12,3
Odinofagia	3	1,9
Diarrea	16	9,9
Hepatomegalia	14	8,6
Esplenomegalia	2	1,2
Palidez	7	4,3
Manchas en piel	27	16,7
Asintomático	16	9,9



del sitio donde se contamina el vehículo³³ (con frecuencia jugos artesanales), los afectados generalmente no conocen el vector. Con frecuencia el SFP puede durar hasta un mes previo al diagnóstico, período durante el cual los exámenes parasitológicos como hemocultivos y frotis de sangre periférica no siempre son positivos.¹¹ Una característica de los brotes es la simultaneidad de pacientes sintomáticos conocidos (escuelas, reuniones familiares). Más difícil es cuando los afectados no participan de un mismo entorno (restaurantes, venta ambulante de jugos, etc.) produciéndose casos aislados y dispersos lo cual dificulta el diagnóstico.

Debido a la severidad del cuadro clínico algunos de los niños infectados de Chacao y Chichiriviche ameritaron hospitalización: 17,1% y 78,4% respectivamente. En los exámenes de laboratorio de los pacientes hospitalizados de Chacao se encontró linfomonocitosis, con reactantes de fase aguda positivos.³⁴

El ecocardiograma detectó derrame pericárdico en el 92% de los niños infectados en Chichiriviche¹⁰ y alteraciones del ECG en niños tanto de Chacao como de Chichiriviche variando entre 41% y 89,4%.^{9,10} En el ECG de los niños predominó el hallazgo de trastornos inespecíficos de la repolarización (86,4%), y aunque otras alteraciones fueron más comunes en adultos (fibrilación auricular, microvoltaje, taquicardia auricular, taquicardia ventricular y bloqueo de rama), se presentó fibrilación auricular en un caso pediátrico que ameritó cardioversión.³⁴

La mortalidad de estos dos brotes entre adultos (1/34) fue de 2,9% y la de los niños (5/157) fue de 3,2%, sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,9412$) (Datos obtenidos de *Tabla 1*).

CONSIDERACIONES EN EL DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Diagnóstico parasitológico

A diferencia del diagnóstico de la ECh en fase crónica, la fase aguda se caracteriza por la sintomatología general y cardiológica del paciente lo cual amerita precisar el diagnóstico etiológico lo más pronto posible ante el peligro de un desenlace fatal.

Los brotes pequeños familiares son manejables ya que la atención médica se concentra en pocos pacientes y ante la sospecha de infección aguda por *Tc*, el microscopista cuenta con el tiempo para examinar exhaustivamente las láminas de sangre

al fresco o coloreadas ya que aún en fase aguda las parasitemias podrían ser bajas lo cual dificulta el hallazgo de los tripomastigotes sanguíneos. No es el caso de las micro epidemias en las cuales el número de pacientes es mayor y el diagnóstico parasitológico individualizado es difícil de manejar. Inicialmente *Tc* se visualiza en frotis en sangre periférica, pero a medida que transcurren los días la parasitemia desciende considerablemente aún en ausencia de tratamiento y su hallazgo en el frotis de sangre es en la mayoría de los casos un acontecimiento fortuito.¹¹ No obstante, ésta ha sido la manera habitual del diagnóstico de ECh de transmisión oral.^{9,10}

La técnica del microhematocrito es muy útil en esta etapa por cuanto concentra los parásitos y su visualización se facilita por el movimiento. El microhematocrito tiene alta sensibilidad, es rápido, accesible en cualquier hospital y no es costoso.³⁵ Sin embargo, en situaciones de brote es difícil realizar la prueba a todos los expuestos, dejando su uso para personas sintomáticas, pacientes positivos a la serología y a un número limitado de personas bajo riesgo.

Nuestra recomendación es que todo paciente con sospecha de EChO con serología positiva con o sin síntomas (nexo epidemiológico) debe recibir tratamiento anti-parasitario. La toma de muestra sanguínea tanto para microhematocrito, preparación de láminas (gota gruesa y extendido coloreados por Giemsa), así como estudios parasitológicos indirectos que puedan realizarse con fines de investigación y no para decidir tratamiento (cultivo y/o inoculación a ratones) debe ser extraída antes de iniciar la terapéutica antiparasitaria específica. No obstante, la demostración del parásito en la muestra sanguínea no debe ser requisito para administrar el tratamiento.³⁵

Hemocultivo es una técnica con menor sensibilidad, sencilla y económica y debe practicarse a todos los pacientes reactivos en serología con el fin de aislar el parásito³⁶ para conocer el tipo genético circulante y determinar la sensibilidad a los medicamentos anti-parasitarios. Este mismo razonamiento se aplica a la inoculación a ratones procedimiento practicado sólo en laboratorios de referencia.

Diagnóstico serológico

En nuestra experiencia la detección simultánea de anticuerpos IgM e IgG específicos, es de gran utilidad para diagnosticar los casos pues general-

mente ya los pacientes tienen más de 15 días de evolución y se detecta reactividad en ambas. En nuestro laboratorio se practica de rutina la avidéz de la IgG la cual determina la afinidad funcional de unión de los anticuerpos IgG anti-*T. cruzi* en respuesta a la infección.

En aquellos casos con resultado positivo sólo a IgG, la avidéz orienta para ubicar si se trata de una infección reciente o crónica.³⁷ En los casos agudos la avidéz es baja y va aumentando progresivamente con el tiempo hasta colocarse en mayor a 50% correspondiente a los casos crónicos. El porcentaje de avidéz generalmente coincide con la respuesta de IgM específica. La determinación de IgM anti-*T. cruzi* es un buen marcador de fase aguda y en Chacao resultó positiva en 88,34 % de los pacientes infectados.¹¹

En los dos brotes analizados en este trabajo se consideraron casos todas las personas reactivas a las determinaciones de IgM e IgG por ELISA independientemente de la demostración del parásito. Algunos pacientes en Chacao con nexo epidemiológico con el brote, tenían positiva sólo la IgG y como no nos encontrábamos en área endémica y la situación era de emergencia médica, se les administró tratamiento y se consideraron parte de la población infectada,^{11,31} estos casos fueron confirmados posteriormente.

Diagnóstico molecular

El diagnóstico de biología molecular se basa en la detección del ácido desoxirribonucleico (ADN) del parásito. La técnica más común empleada es la reacción en cadena de la polimerasa (*Polymerase Chain Reaction*), una técnica molecular de gran sensibilidad que permite la amplificación *in vivo* de fragmentos de ADN.

Para diagnóstico pueden utilizarse diversas metodologías de PCR (*Hot Start-PCR*, *Nested-PCR*, *Real-Time PCR*), siendo los blancos más utilizados la región hipervariable del ADN del minicírculo del kinetoplasto (kDNA) y la secuencia repetida de 195 pares de bases del ADN satélite (satDNA). En fase aguda es de gran utilidad para determinar la presencia de parásito.

Una PCR positiva confirma la infección, pero un resultado negativo no la descarta siendo necesario utilizar pruebas serológicas.^{38,39} Para precisar carga parasitaria se utiliza la PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR-Real-Time) la cual es también útil para evaluar eficacia del tratamiento en el seguimiento postratamiento.⁴⁰

En 44 pacientes serológicos positivos se detectó *Tc*-ADN en 35 (79,5 %) en Chacao⁹ y 40 pacientes fueron PCR positivas de 50 infectados (80%) en Chichiriviche.¹⁰ Si bien se practicó PCR en el abordaje de los brotes, no se esperaron los resultados para decidir terapéutica.

TRATAMIENTO ANTIPARASITARIO

Para el tratamiento anti-parasitario sólo se cuenta con dos medicamentos aceptados a nivel internacional benznidazol (BNZ) y nifurtimox (NFX) y de ellos solo BNZ tiene presentación pediátrica. La dosis pediátrica recomendada de BNZ y NFX es de 5 a 6 mg/Kg y de 7-8 mg/Kg respectivamente. Ambos medicamentos se administraron por 90 días bajo supervisión médica y control hematológico semanal en el primer mes y cada dos semanas los dos meses siguientes.

Sin embargo, hay esquemas terapéuticos más cortos buscando minimizar los efectos colaterales de las drogas anti-parasitarias.⁴¹ Todos los niños con ECh aguda incluyendo aquellos que se infectan por la vía oral deben ser tratados independientemente de su edad. Los niños en general tienen mejor tolerancia y mayor eficacia terapéutica a ambos medicamentos que los adultos.^{12,42}

En los pacientes de Chacao, los efectos colaterales del BNZ y del NFX se evaluaron según el CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) que categoriza cada efecto adverso en grados de severidad. Los niños presentaron significativamente menos efectos colaterales al tratamiento (75,5%) en comparación a los adultos (97,8%) independientemente del medicamento empleado.¹² El riesgo a presentar efectos adversos empleando NFX fue significativamente superior en comparación al uso de BNZ.¹²

Tres adultos y un niño tratados con NFX presentaron efectos colaterales severos ameritando hospitalización, con suspensión y sustitución del medicamento. Con NFX los efectos adversos reportados con mayor frecuencia fueron dolor abdominal, hiporexia, pérdida de peso, cefalea, náuseas y linfocitosis y con el BNZ el rash cutáneo, los efectos neurosensoriales, hiporexia, fatiga, acidez, dolor abdominal y eosinofilia.¹² La frecuencia y severidad de efectos colaterales con estos medicamentos obliga a la supervisión directa en la administración del tratamiento y al seguimiento cercano con exámenes de laboratorio semanal o quincenal a fin de prevenir cualquier situación de emergencia.

En nuestra experiencia la eficacia del trata-



miento a los 10 años de la infección no supera el 60% de los casos tratados con NFX inclusive en niños a quienes se supervisó la administración del medicamento por los 90 días de tratamiento.⁴³

El seguimiento de los casos agudos de ECh de transmisión oral ha derivado en la clasificación de la población tratada en Respondedores y No Respondedores a juzgar por la serología, la prueba de citotoxicidad mediada por complemento y la detección de ADN parasitario en sangre periférica por PCR, criterios diagnósticos utilizados para evaluar la eficacia terapéutica.⁴³ Del conocimiento de este grupo de No Respondedores se genera la preocupación sobre la necesidad de un segundo tratamiento anti-parasitario en pacientes con evidencias de persistencia del parásito *Tc* después de varios años del inicio de la infección.⁴³

Estos resultados han sido obtenidos del seguimiento de un grupo de pacientes del brote de Chacao, en la ciudad de Caracas en un sector de clase media no expuesta a reinfección.⁹

CASOS DE TRASMISIÓN VERTICAL EN LOS BROTES ORALES

Si bien Venezuela fue el primer país en reportar transmisión congénita de *Tc*,⁴⁴ la transmisión congénita en Venezuela no pareciera tener el peso de la transmisión congénita de otros países como Bolivia.⁴⁵ Sin embargo, la infección oral aumenta el riesgo de transmisión vertical del parásito a juzgar por los tres casos de muerte fetal demostrados por anatomía patológica en los 16 brotes de Venezuela (Tabla 1).^{20,25}

La infección sistémica por *T. cruzi* se disemina en los tejidos del feto provocando su muerte. Hasta el presente no hemos diagnosticado infección congénita de niños nacidos vivos de mujeres con ECh infectadas por vía oral. De una serie de mujeres venezolanas con infección crónica demostrada por serología positiva para *T. cruzi*, ninguna desarrolló infección congénita del hijo.⁴⁶ Sin embargo, durante los brotes de infección oral se debe buscar embarazos expresamente en las mujeres expuestas, por el peligro que representa la infección tanto para la madre como para el feto. Es importante señalar que si bien nosotros no tuvimos desenlace fatal en un caso en el cual se retrasó el tratamiento antiparasitario en la madre, es un riesgo no administrar tratamiento antiparasitario a una embarazada en fase aguda oral de la ECh en la cual las parasitemias son muy elevadas corriéndose el riesgo de complicaciones.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL BROTE

- Los brotes o microepidemias deben abordarse de manera integral incluyendo en el estudio a todas aquellas personas expuestas a la infección.
- El diagnóstico de laboratorio se inicia con serología para la detección de anticuerpos específicos para *T. cruzi* anti-IgG y anti IgM y en un número limitado de pacientes sintomáticos practicar métodos parasitológicos directos para la visualización del parásito.
- Una vez diagnosticado el caso índice, se debería realizar cultivo en medio NNN (*Medio de Novy, MacNeal y Nicolle*) o agar sangre y tomar muestra para procesamiento ulterior para la detección de ADN parasitario a todos los pacientes expuestos. Esta recomendación se basa en que los brotes orales son de rápida evolución, no siempre se encuentran en medios accesibles y es incierta la evolución de los casos. Con frecuencia se dificulta tomar una segunda muestra antes de la administración del tratamiento. Los pacientes enfermos sin diagnóstico acuden a diferentes centros médicos y al mejorar no regresan a la consulta original perdiéndose la oportunidad de la detección masiva de las personas realmente infectadas retrasando así, el diagnóstico acertado y por ende el tratamiento antiparasitario específico.
- Una vez identificadas las personas infectadas, todos los pacientes deberían contar de manera basal con hematología, química sanguínea, electrocardiograma y Rayos X de tórax acompañado idealmente con ecocardiograma para decidir hospitalización.
- La administración de tratamiento antiparasitario debe ser inmediata al conocerse el diagnóstico y de forma ambulatoria bajo supervisión del grupo sanitario.
- En caso que el paciente haya desarrollado miocarditis o derrame pericárdico, recomendamos controles mensuales hasta que desaparezca totalmente el derrame por ecocardiograma y el electrocardiograma se haya normalizado.
- Control postratamiento anual por 10 años con serología, detección de ADN parasitario por PCR y electrocardiograma. El alta del paciente está condicionado a la ausencia de cardiopatía asociado a la negatividad de la serología convencional.

RECOMENDACIONES PREVENTIVAS

- El control de vectores en las áreas endémicas continúa siendo un pilar fundamental en el control de la transmisión de la infección de *Tc* al hombre. En la transmisión oral el material biológico infectante son las heces del vector, el propio triatomineo infectado y las secreciones anales de *Didelphis sp.* infectados, por lo que la prevención se basa en impedir que estos biológicos lleguen a los alimentos del hombre.
- Protección de ventanas de cocinas y habitaciones. Evitar cocinas abiertas que permitan incursiones de animales silvestres.
- Inspección de recipientes para evitar estadios ninfales o adultos en su interior.
- Limpieza y fumigación periódica de casas rurales de áreas endémicas.
- No dejar alimentos expuestos durante la noche y mucho menos bebidas ni cacerolas o licuadoras con alimentos y sin tapas. Lavado de frutas y legumbres antes de usarlos.
- Precaución con bebidas artesanales de procedencia y transporte desconocido. Solicitar su preparación presencial especialmente jugos de frutas y evitar la ingestión de jugo de caña pues la contaminación de la caña y la limpieza de los trapiches es más difícil de controlar.
- Control de roedores en casas y alrededores, así como no tener mascotas dentro de las viviendas pues son atractivos para los triatomíneos.

Estas son recomendaciones generales derivadas de las lecciones que aprendimos transitando por los acontecimientos y estar en el tiempo y lugar sin experiencia previa y ante muchos niños febriles sin diagnóstico quienes habían solicitado atención médica de manera individual desde el inicio de sus síntomas y no se sospechó en ningún momento que el SFP o la miocarditis pudiera ser una infección por *Tc*.

Hacemos pues un llamado a los médicos especialmente a los pediatras para incluir la infección aguda por *Tc* en los protocolos de fiebre prolongada considerando que puede ocurrir un desenlace fatal especialmente en niños.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fontecha G, Sánchez A, Ortiz B. Publication trends in neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: A bibliometric analysis. *Pathogens*. 2021; 17;10(3):356. doi: 10.3390/pathogens10030356. PMID: 33802834; PMCID: PMC8002643.
2. Carlier Y, Sosa-Estani S, Luquetti AO, et al. Congenital Chagas disease: an update. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(3):363-8. doi:10.1590/0074-02760140405. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25760448; PMCID: PMC4489473.
3. Wendel S, Pinto Días JC. Transfusion transmitted Chagas Disease. En: Wendel S, Brener Z, Camargo ME, editors. *Chagas Disease (American Tripanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine*. São Paulo: International Society of Blood Transfusion. 1992: 103–33.
4. PAHO. Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud. © Organización Panamericana de la Salud. En: *Enfermedad de Chagas transmitida por trasplante de órganos. Decálogo para prevenir la transmisión*. Washington DC: EEUU. Organización Panamericana de la Salud. 2021. Disponible en: www.paho.org/es/documentos/enfermedadchagas-transmitida-por-trasplante-organos-decalogo-para-prevenirtransmision
5. Alarcón de Noya B, Jackson Y. Chagas disease epidemiology: From Latin America to the world. In: Pinazo Delgado MJ, Gascón J. (eds) *Chagas Disease*. 1st edition. Switzerland: Springer, Cham; 2020: 27-36. https://doi.org/10.1007/978-3-030-44054-1_2
6. Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Ruiz-Guevara R, et al. Chagas disease expands its epidemiological frontiers from rural to urban areas. *Front Trop Dis* 2022;3:799009. doi 10.3389/fitd/2022.799009.
7. Noya O, Ruiz-Guevara R, Díaz-Bello Z, et al. Epidemiología y clínica de la transmisión oral de *Trypanosoma cruzi*. XI Taller sobre la Enfermedad de Chagas. Avances en el conocimiento de la clínica, la fisiopatología y la inmunología. Barcelona, España. *Rev Española Salud Pública* 2015; 11: 23-34.
8. Noya BA, Díaz-Bello Z, Colmenares C, et al. Update on oral Chagas disease outbreaks in Venezuela: epidemiological, clinical and diagnostic approaches. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(3):377-86. doi: 10.1590/0074-02760140285. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25946155; PMCID: PMC4489475.
9. Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Colmenares C, et al. Large urban outbreak of orally-acquired acute Chagas disease, at a school in Caracas, Venezuela. *J Infect Dis*. 2010;201(9):1308-1315. doi: 10.1086/651608. PMID: 20307205.
10. Alarcón de Noya B, Colmenares C, Díaz-Bello Z, et al. Orally-transmitted Chagas disease: Epidemiological, clinical, serological and molecular outcomes of a school microepidemic in Chichiriviche de la Costa, Venezuela. *Parasite Epidemiol Control*. 2016; 27;1(2):188-198. doi:10.1016/j.parepi.2016.02.005. PMID: 29988179; PMCID: PMC5991850
11. Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Colmenares C, et al. The performance of laboratory tests in the management of a large outbreak of orally transmitted Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107(7):893-8. doi: 10.1590/s0074-



02762012000700009. PMID: 23147145.
12. Alarcón de Noya B, Ruiz-Guevara R, Noya O, et al. Long-term comparative pharmacovigilance of orally transmitted Chagas disease: first report. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(3):319-325. doi: 10.1080/14787210.2017.1286979. PMID: 28132566.
 13. Ruiz-Guevara R, Noya O, Alarcón de Noya B. Documented outbreaks of foodborne infection of *Trypanosoma cruzi*. En: *Trypanosoma cruzi* as a foodborne pathogen. 1st edition. Springer, Alarcón de Noya B, Noya-González O, Robertson LJ (eds), New York, USA. 2015: 53-71.
 14. Andrade DV, Gollob KJ, Dutra WO. Acute chagas disease: new global challenges for an old neglected disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(7):e3010. doi: 10.1371/journal.pntd.0003010. PMID: 25077613; PMCID: PMC4117453.
 15. Santos EF, Silva AAO, Leony LM, et al. Acute Chagas disease in Brazil from 2001 to 2018: A nationwide spatiotemporal analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020; 14(8):e0008445. doi: 10.1371/journal.pntd.0008445. PMID: 32745113; PMCID: PMC7425982.
 16. Rincón Acevedo CY, Parada García AS. Caracterización clínica y epidemiológica, de la enfermedad de Chagas en fase aguda en Casanare-Colombia, 2012 – 2020. Trabajo presentado como Tesis de Maestría para el título de Magister en Salud Pública. Universidad de El Rosario, Bogotá, Colombia, 2021.
 17. Díaz-Bello Z, Zavala-Jaspe R, Díaz-Villalobos M, et al. Diagnóstico confirmatorio de anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi* en donantes referidos por bancos de sangre en Venezuela. *Invest Clín* 2008; 49(2):141-150.
 18. Schijman AG, Bisio M, Orellana L, et al. International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(1):e931. doi:10.1371/journal.pntd.0000931. PMID: 21264349; PMCID: PMC3019106.
 19. Sturm NR, Degraeve W, Morel C, et al. Sensitive detection and schizodeme classification of *Trypanosoma cruzi* cells by amplification of kinetoplast minicircle DNA sequences: use in diagnosis of Chagas' disease. *Mol Biochem Parasitol.* 1989;33(3):205-14. doi: 10.1016/0166-6851(89)90082-0. PMID: 2565018.
 20. Suárez J, de Suárez CB, Alarcón de Noya B, et al. Enfermedad de Chagas sistémico en fase aguda por transmisión oral: diagnóstico integral de un caso autopsiado. *Gac Méd Caracas* 2010;118(3):212-222.
 21. ProMED-ESPAÑOL (PRO/ESP) Enf. de Chagas, aguda, brote, vía oral: Probable - Venezuela (CCS). Archivo Número: 20100508.1506, Fecha publicación: 8/5/2010. Último acceso: 15/5/2023. Disponible en: <https://promedmail.org/?lang=es/>
 22. Benítez JA, Araujo B, Contreras K, et al. Urban outbreak of acute orally acquired Chagas disease in Táchira, Venezuela. *J Infect Dev Ctries* 2013;7(8):638-641.
 23. ProMED-ESPAÑOL (PRO/ESP). Enf. de Chagas oral, brote en trabajadores de mercado de alimentos - Venezuela (CAR) Archivo Número: 20120328.247260, Fecha publicación: 27/3/2012. Último acceso: 15/5/2023. Disponible en: <https://promedmail.org/?lang=es/>
 24. Añez N, Crisante G, Rojas A, Dávila D. Brote de enfermedad de Chagas agudo de posible transmisión oral en Mérida. *Bol Mal Salud Amb.* 2013;53(1):1-11.
 25. Alarcón de Noya B, Pérez-Chacón G, Díaz-Bello Z, et al. Description of an oral Chagas disease outbreak in Venezuela, including a vertically transmitted case. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2017;112(8):569-571. doi: 10.1590/0074-02760170009. PMID: 28767982; PMCID: PMC5530549.
 26. Añez N, Crisante G, Rojas A, et al. A new acute oral Chagas disease outbreak in Mérida, Venezuela: A comprehensive study. *Int J Clin Med Res* 2016;3(1):29-37.
 27. Ruiz-Guevara R, Muñoz-Calderón A, Alarcón de Noya B, et al. Brote familiar de enfermedad de Chagas por transmisión oral en Yaguapita, Estado Miranda, Venezuela. *Bol Mal Salud Amb.* 2017;57(2):1-16.
 28. Alarcón de Noya B, Mauriello L, Muñoz-Calderón A, et al. Enfermedad de Chagas: un diagnóstico olvidado de serias consecuencias. *Tribuna del Investigador.* 2018;19 (1):109-123.
 29. Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia. Intensificadas medidas de salud pública por muertes de venezolanos por chagas. Boletín de Prensa N° 130 de 2017. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Intensificadas-medidas-de-salud-p%C3%BAblica-por-muertes-de-venezolanos-por-Chagas.aspx>
 30. Añez N, Rojas A, Crisante G, et al. Enfermedad de Chagas en el Estado Táchira: Reporte de un nuevo brote por transmisión oral de *Trypanosoma cruzi* en el occidente de Venezuela. *Bol Mal Salud Amb.* 2018;58(1-22):46-56.
 31. Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Colmenares C, et al. Enfermedad de Chagas de transmisión oral: vinculación del caso índice con una microepidemia urbana en Venezuela. *Bol Mal Salud Amb* 2010; 50(1):135-138. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-46482010000100014&lng=es
 32. Martín A, Alarcón de Noya B, Montero R, et al. Epidemia de Chagas agudo adquirido por vía oral en una escuela de Caracas: Descripción del caso índice. *Arch Ven Puer Ped.* 2009;72(3):97-100.
 33. Díaz-Bello Z, Zavala-Jaspe R, Reyes-Lugo M, et al. Urban *Trypanosoma cruzi* oral transmission from a zoonotic founder focus to the largest microepidemic of Chagas disease. *SOJ Microbiol Infect Dis.* 2016;4(1):1-9. doi: <http://dx.doi.org/10.15226/sojmid/4/1/00147>.
 34. Alarcón de Noya B, Veas J, Ruiz-Guevara R, et al. Evaluación clínica y de laboratorio de pacientes

- hospitalizados durante el primer brote urbano de Enfermedad de Chagas de transmisión oral en Venezuela. *Rev Patol Trop.* 2013;42(2):177-186. doi: <https://doi.org/10.5216/rpt.v42i2.25523>
35. Freilij H, Muller L, Gonzalez Cappa SM. Direct micromethod for diagnosis of acute and congenital Chagas' disease. *J Clin Microbiol.* 1983;18(2):327-30. doi: 10.1128/jcm.18.2.327-330.1983. PMID: 6413530; PMCID: PMC270800.
 36. Albuquerque RDR, Fernández, LAR, Funamaya OK, et al. Hemoculturas seriadas como meio de Warren em pacientes com reação de Guerreiro-Machado positiva. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1972;14(1):1-5.
 37. Maekelt A, Mauriello L, Díaz MP, et al. Evaluación de la prueba Elisa-Avidez-IgG como inmunodiagnóstico serológico de la infección toxoplasmósica reciente. *Rev Fac Med.* 2000;23(2):149-156
 38. Britto C, Cardoso MA, Wincker P, et al. A simple protocol for the physical cleavage of *Trypanosoma cruzi* kinetoplast DNA present in blood samples and its use in polymerase chain reaction (PCR)-based diagnosis of chronic Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1993;88(1):171-2. doi: 10.1590/s007402761993000100030. PMID: 8246754.
 39. Britto CC. Usefulness of PCR-based assays to assess drug efficacy in Chagas disease chemotherapy: value and limitations. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104 Suppl 1:122-35. doi: 10.1590/s0074-02762009000900018. PMID: 19753467
 40. Ramírez JC, Cura CI, da Cruz Moreira O, et al. Analytical validation of quantitative real-Time PCR methods for quantification of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. *J Mol Diagn.* 2015;17(5):605-15. doi: 10.1016/j.jmoldx.2015.04.010. PMID: 26320872; PMCID: PMC4698797.
 41. Alonso-Vega C, Urbina JA, Sanz S, et al. New chemotherapy regimens and biomarkers for Chagas disease: the rationale and design of the TESEO study, an open-label, randomised, prospective, phase-2 clinical trial in the Plurinational State of Bolivia. *BMJ Open.* 2021;11(12):e052897. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052897. PMID: 34972765; PMCID: PMC8720984.
 42. Apt BW, Heitmann GI, Jercic LMI, et al. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas 2006: Parte VI. Tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas. *Rev Chil infectol* 2008 ; 25(5): 384-389. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182008000500013&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182008000500013>.
 43. Díaz-Bello Z, Alarcón de Noya B, Muñoz-Calderón A, et al. Ten-year follow-up of the largest oral Chagas disease outbreak. Laboratory biomarkers of infection as indicators of therapeutic failure. *Acta Trop.* 2021;222:106034. doi: 10.1016/j.actatropica.2021.106034. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34224715
 44. Dao L. Otros casos de Enfermedad de Chagas en el Estado Guárico (Venezuela). Observaciones sobre Enfermedad de Chagas congénito. *Rev. Policlinica Caracas.* 1949; 18: 17-32.
 45. Torrico F, Alonso-Vega C, Suarez E, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70(2):201-9. PMID: 14993634.
 46. Zabala NC, Berrizbeitia M, Junqueira A, et al. Infección por *Trypanosoma cruzi* en mujeres puérperas y sus neonatos en Barcelona, estado Anzoátegui, Venezuela. *Biomédica* 2019; 39(4):769-784, doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.4606>
- Texto recibido:** 23 de noviembre de 2022.
Aprobado: 11 de mayo de 2023.
Conflicto de interés: ninguno que declarar.
Forma de citar: Alarcón de Noya B, Ruiz-Guevara R, Díaz-Bello Z et al. Enfermedad de Chagas de transmisión oral, una emergencia pediátrica: revisión de dos brotes escolares en Venezuela. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2023;65 (288):13-22.