

EPIDEMIA DE CHAGAS AGUDO ADQUIRIDO POR VÍA ORAL EN UNA ESCUELA DE CARACAS: DESCRIPCIÓN DEL CASO ÍNDICE

Amando Martín(*), Belkisyolé Alarcón de Noya(**), Richard Montero(***), Cielo Rojas(****),
Elinor Garrido(*****), Raiza Ruiz-Guevara(*****), Zoraida Díaz-Bello(*****)

RESUMEN:

Introducción: La Enfermedad de Chagas (ECh) usualmente es transmitida al hombre por la penetración cutánea de parásitos contenidos en las heces de vectores hematófagos conocidos como chipos. Sin embargo existen otros mecanismos de transmisión. Se presenta el primer caso diagnosticado del brote de ECh agudo de transmisión oral, ocurrido en diciembre 2007 en una escuela de Caracas.

Caso clínico: Escolar de nueve años, femenino procedente de Caracas, hospitalizada con fiebre diaria 39-40°C y escalofríos de tres semanas de evolución, decaimiento, mareos, vómitos, astenia, mialgias, adenopatías cervicales, hepatomegalia, edema facial y en miembros inferiores. Los exámenes de laboratorio mostraron linfomonocitosis, serologías negativas para mononucleosis y dengue. En el frotis sanguíneo para el despistaje de malaria se encontró un tripomastigote de *Trypanosoma cruzi*. ELISA-IgM, ELISA-IgG, hemaglutinación indirecta, reacción en cadena de la polimerasa, cultivo e inoculación en ratones, fueron positivos para ECh. A los pocos días se detectaron casos similares y se realizó el vínculo epidemiológico que permitió el reconocimiento de una epidemia urbana de ECh de transmisión oral. La paciente recibió nifurtimox y evolucionó satisfactoriamente.

Discusión: En la forma oral de transmisión de la ECh no existe signo de puerta de entrada, las manifestaciones clínicas, como la fiebre alta y prolongada y el edema, suelen ser comunes a otras patologías. En pacientes con fiebre de origen desconocido debe incluirse el frotis sanguíneo y la detección de IgM e IgG específicas para ECh como parte del plan diagnóstico.

Conclusión: Se describe en forma pormenorizada el primer caso, considerado caso índice del brote de Chagas agudo adquirido por ingestión de alimentos en un colegio del municipio de Chacao en Caracas.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas, caso índice, transmisión oral, fiebre de origen desconocido, Caracas-Venezuela

SUMMARY:

Introduction: Chagas disease (ChD) is usually transmitted to man by cutaneous penetration of parasites contained in the feces of haematofagous vectors known as "kissing bugs or chipos". However, other transmission mechanisms may occur. Herein, we report the first diagnosed case of an epidemic outbreak of acute oral transmitted ChD occurred in December 2007 in a school of Caracas.

Clinical case: A 9 year old schoolgirl, coming from Caracas, was hospitalized with daily fever 39-40°C and chills of three weeks duration, sickness, vomiting, astenia, mialgias, cervical adenopathies, hepatomegaly, facial and inferior members edema. The laboratory tests showed lymphomonocytosis, negative serologies for mononucleosis and dengue. In the blood smear done to rule out malaria, tripomastigote of *Trypanosoma cruzi* was found. ELISA-IgM, ELISA-IgG, indirect hemagglutination, polymerase chain reaction, culture and mice inoculation were all positive for ChD. Few days after, similar cases were detected and it was carried out the epidemiological link that allowed the recognition of an urban outbreak of ChD of oral transmission. The patient evolved satisfactorily after being treated with nifurtimox.

Discussion: In the oral form of transmission of the ChD, signs of entrance do not exist, the clinical manifestations as high and prolonged fever and edema are common to other pathologies. In patients with fever of unknown origin, blood smear as well as search for specific IgM and IgG for ChD should be included as part of the diagnosis.

Conclusion: The first case is described in detailed form, considered index case of the outbreak of acute Chagas acquired by food ingestion in a school of Chacao's county in Caracas.

Key words: Chagas disease, index case, oral transmission, fever of unknown origin, Caracas-Venezuela.

INTRODUCCIÓN:

La Enfermedad de Chagas (ECh) ó Tripanosomiasis Americana es una zoonosis producida por la infección con el hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*. Usualmente es transmitida al hombre por la penetración cutánea de parásitos contenidos en los excrementos de vectores hematófagos conocidos como reduvidos ó chipos (Hemíptera, Reduviidae, Triatominae), los cuales posterior a la picadura, defecan y contaminan el lugar de inoculación ó las mucosas con tripomastigotes metacíclicos de *T. cruzi* (forma vectorial de transmisión) (1). Otros mecanismos de infección ocurren por transfusiones de sangre, trasplantes, transmisión congénita ó por contaminación accidental en el laboratorio en personas que manipulan tejidos o sangre de animales infectados. Un mecanismo de transmisión, que se presume sea frecuente entre animales silvestres, es la ingesta de triatomíneos (2); por lo tanto, es posible que de forma similar, el hombre

- (*) Médico Pediatra Infectólogo, Jefe del Servicio de Pediatría Médica Infecciosa, Hospital Universitario de Caracas.
(**) Médico, Ph D, Jefe de la Sección de Inmunología del Instituto de Medicina Tropical, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.
(***) Bioanalista del Hospital Universitario de Caracas.
(****) Médico Residente del Posgrado de Pediatría del Hospital Universitario de Caracas.
(*****) Médico Pediatra del Servicio de Pediatría Médica Infecciosa, Hospital Universitario de Caracas.
(*****) Médico Pediatra, Ph D, Jefe de la Cátedra de Parasitología de la Escuela "Luis Razetti", Facultad de Medicina, UCV
(*****) Bióloga, Magíster en Inmunología, de la Sección de Inmunología del Instituto de Medicina Tropical, UCV.
Correspondencia: Dr. Amando Martín. Dirección: Servicio de Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas Teléfono (0212)882.7778; Fax (0212) 605.3560; Celular 0414-3246367.
Correo electrónico: amando.martin@gmail.com

pueda adquirir la infección cuando ingiere de manera accidental agua ó alimentos contaminados con reduvídeos ó sus deyecciones. De hecho, varios episodios en los cuales se incrimina esta forma de transmisión, han sido comunicados en Brasil (3-9) y Colombia (10).

Habitualmente, la ECh de transmisión oral afecta de manera simultánea a varias personas expuestas al mismo tiempo al inóculo infectante; el periodo de incubación es de cinco a diez días y el cuadro clínico se manifiesta como fiebre de origen desconocido (FOD) con decaimiento y postración (5) que puede prolongarse hasta por un mes. De no identificarse el agente causal y no recibir tratamiento, puede evolucionar en algunos casos a un desenlace fatal (1).

En este trabajo se presentan los parámetros clínicos y de laboratorio de un escolar con FOD quien ingresó al Servicio de Pediatría Médica Infecciosa (PMI) del Hospital Universitario de Caracas (HUC), constituyéndose en el primer caso diagnosticado del primer brote documentado de ECh agudo ocurrido en diciembre 2007 en una escuela del Municipio Chacao de Caracas.

CASO CLÍNICO:

Escolar femenina de 9 años de edad quien ingresó al Servicio de Pediatría Médica Infecciosa-Hospital Universitario de Caracas (PMI-HUC) con fiebre 39-40° C de 3 semanas evolución, presentando 4-6 ganchos febriles diarios a predominio nocturno, precedidas de escalofríos y acompañado de cambios vasomotores cutáneos, vómitos, edema facial leve, mareos, mialgias, decaimiento, hiporexia. Al examen físico se encontraron adenomegalias cervicales y hepatomegalia 4,5 cm debajo del reborde costal derecho. En la rutina de laboratorio se encontró leucocitosis moderada con linfomonocitosis, discreta elevación de velocidad sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva, enzimas musculares, creatinina kinasa (CK) y creatinina kinasa-isoenzima específica de miocardio (CKMB) normales. La serología para Enfermedad por virus Epstein-Barr (EVB), citomegalovirus (CMV), toxoplasmosis e histoplasmosis resultaron negativas así como la prueba de Mantoux, los cultivos bacteriológicos y micológicos. El estudio de esputo no reportó bacilos ácido alcohol resistente (AAR). La radiografía y tomografía de tórax y abdomen estuvieron dentro de límites normales. De un laboratorio privado se reportó *Plasmodium* spp, (dato no corroborado, posteriormente) y con base a la fiebre alta precedida de escalofríos se le solicitó gota gruesa y extendido de sangre para verificar la presencia de parásitos maláricos. En los primeros días se realizaron varias gotas gruesas, sin corroborar tal diagnóstico. El 04/12/2007 se visualiza en frotis de sangre periférica una forma parasitaria extracelular compatible con tripomastigote de *Trypanosoma cruzi*. Se consulta al Instituto de Medicina Tropical donde se confirma el hallazgo de escasos tripomastigotes de *T. cruzi* en el examen en fresco y gota gruesa. La presencia de anticuerpos específicos IgM e IgG anti-*T. cruzi*

se demostró por inmunoensayo enzimático (ELISA) (11, 12) y hemaglutinación indirecta (13). El diagnóstico molecular fue procesado a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (14, 15) y el resultado se muestra en la Figura 1. Una pequeña porción de la muestra se cultivó en medio bifásico (16) y se inoculó intraperitoneal en dos ratones a fin de garantizar el crecimiento de la cepa parasitaria. Sin esperar los resultados de las pruebas moleculares y las otras parasitarias indirectas, se inició de inmediato el tratamiento con nifurtimox (6 mg/kg/día). No se encontró evidencias clínicas, electrocardiográficas ó ecocardiográficas sugestivas de miocarditis aguda ó derrame pericárdico.

Posterior al tratamiento, la paciente presentó al octavo día, alucinaciones visuales que desaparecieron a las 24 horas. Al noveno día se presentaron palpitaciones y en el Holter (Monitor de registro de ritmo cardíaco) se observó arritmia supraventricular con CsPs SupraVentricular sin evidencia lesional. La troponina I arrojó valores normales. Al día 11 se evidenció edema leve bpalpebral que desapareció en 36 horas (relación parasitemia/tratamiento: desconocido). El 19 de diciembre 2007 egresó con el diagnóstico de Enfermedad de Chagas en fase aguda, síndrome febril prolongado resuelto, pubertad precoz en estudio y talla alta en estudio. Sus condiciones generales eran buenas y se mantuvo el medicamento anti-parasitario por 3 meses.

La evolución de las pruebas serológicas se muestra en el Cuadro 1, en la cual se aprecia disminución de las densidades ópticas de la IgM pero mantenimiento de los valores de IgG. Se logró aislar el parásito del cultivo y su inoculación en animales y el aislado se identificó como *Trypanosoma cruzi* de linaje molecular (Figura 1). Durante el seguimiento, los controles cardiológicos (ECG, Holter y ecocardiograma) de enero y junio 2008 estuvieron dentro de límites normales.

Cuadro 1: Evolución de los exámenes de diagnóstico en muestras de sueros del caso índice con Enfermedad de Chagas en fase aguda del primer brote epidémico, antes y después del tratamiento anti-parasitario, Caracas, Venezuela, 2007-2009

	Fecha del estudio	ELISA IgM	ELISA IgG/avidez%	HAI*
Pre-tratamiento	06-dic-07	0,871	0,726/45	1/1024
	22-ene-08	0,309	0,743/53	1/1024
Post-tratamiento	19-may-08	0,132	1,173/62	1/256
	21-ene-09	0,086	0,792/67	1/1024

*Hemaglutinación indirecta

DISCUSIÓN:

La fase aguda de la ECh es sospechada cuando están

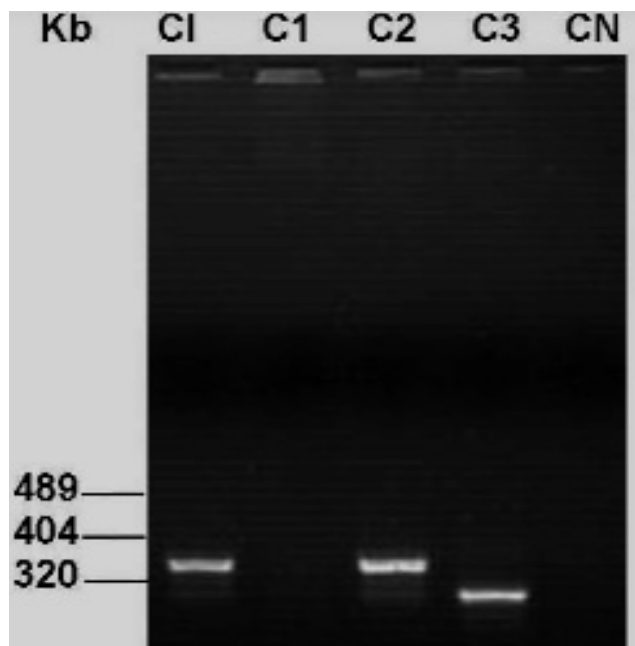


Figura 1. Tipificación de linaje mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de marcadores del gen del miniexón que generan fragmentos de ADN de diferentes tamaños con ADN de *T. cruzi*. Kb= Marcadores, CI= Caso index; C1= Control *T. cruzi* II; C2= Control *T. cruzi* I; C3= Control *T. cruzi* II, CN= control sin muestra

presentes los signos derivados de la puerta de entrada del parásito como ocurre en la forma vectorial en el cual el signo de Romaña (edema bupalpebral unilateral con hipertrofia de la glándula lacrimal y adenopatías cervicales) ó el chagoma de inoculación (1,17) son sugestivos de contacto con triatomíneos. De igual forma, se mantiene la sospecha de esta forma de transmisión, cuando existe el antecedente de hallazgo del vector en la cama del paciente o la certeza de que existió picadura, así como el conocimiento de la presencia de chipos en la vivienda del afectado ó de familiares con esta dolencia. En la forma oral de transmisión de la ECh no existe signo de puerta de entrada y las manifestaciones clínicas aunque dependen del inóculo, son severas siendo la fiebre alta y prolongada (> 7 días), el síntoma más frecuente (5). En el presente caso, la fiebre alta prolongada con escalofríos fue el síntoma más llamativo y se acompañó en su evolución de edema facial leve, persistente y gran decaimiento. Este tipo de manifestaciones clínicas son comunes a otras patologías como dengue, mononucleosis infecciosa, malaria, micosis profundas, entre otras, con las cuales es necesario hacer diagnóstico diferencial, aunque

puede significar un retardo en el diagnóstico de la ECh. Los exámenes de rutina de laboratorio no contribuyeron al diagnóstico diferencial (VSG, proteína C reactiva, troponina, CKB).

El despistaje de la ECh debe incluirse en los diagnósticos diferenciales de FOD lo cual se facilita ya que el diagnóstico inmunológico con ELISA IgG está ampliamente difundido en todo el país pues es obligatorio en los bancos de sangre y éstos se encuentran desde el nivel regional. Sin embargo, en infecciones muy recientes, la IgG puede estar negativa y estar presente sólo la IgM, examen sólo disponible en centros de referencia. En este caso la búsqueda del parásito en sangre periférica a través del examen en fresco, la gota gruesa o el extendido puede permitirnos el hallazgo de la forma tripomastigote del parásito, mas fácil de detectar en la fase aguda de la infección. Cuando el nivel de parasitemia es bajo es necesario utilizar métodos de concentración tales como el método de Strout y el microhematocrito (18). Lamentablemente, con la automatización de las técnicas de diagnóstico de laboratorio, se ha abandonado el examen directo de frotis sanguíneo a menos que se sospeche paludismo, como ocurrió en el presente caso lo cual permitió el hallazgo del agente causal.

Hasta que no se ubicaron otros pacientes y se comenzó a sospechar algún tipo de exposición simultánea, no se pensó en la forma oral de transmisión por contaminación de alimentos, forma descrita experimentalmente en perros por Díaz Ungría en Venezuela en 1968 (19) y considerada como el mecanismo de infección en varios episodios en áreas endémicas (7-9). La infección por *T. cruzi* debe incluirse como uno de los riesgos en las enfermedades transmitidas por alimentos (ETA) en las cuales a partir del conocimiento del brote de la ECh, debe existir el adecuado control sanitario de los alimentos para esta infección parasitaria (10). La fase aguda de la ECh independientemente de la forma de transmisión, debe ser tratada empleando medicación anti-parasitaria específica (20).

Tradicionalmente la ECh se sospecha en casos de cardiomegalia en adultos en fase crónica con antecedente de puerta de entrada, procedencia de área rurales ó conocimiento de los vectores. También puede sospecharse cuando la miocarditis va precedida de puerta de entrada ó contacto vectorial. Sin embargo, en casos agudos de miocarditis no es habitual indagar en el antecedente de algún tipo de transmisión ya mencionada por lo que la ECh no se plantea como diagnóstico diferencial. Este ha sido el caso de tres muertes infantiles ocurridas en la ciudad de Caracas y diagnosticadas post-mortem que se tenga conocimiento. La primera procedente de Caraballeda en el Estado Vargas en 1999 (21), la segunda de Filas de Mariche en 2005 (Alarcón de Noya, comunicación personal) y la tercera, un niño de 5 años durante el curso de la epidemia en cuestión (manuscrito en preparación). El problema del diagnóstico es mayor en casos de transmisión oral en la cual sólo se instala el síndrome de fiebre prolonga-

da de origen desconocido sin antecedentes chagásicos tal como ocurrió en el caso que se presenta por lo que es crucial informar al equipo de salud especialmente pediatras e infectólogos a fin de incluir la ECh en los diagnósticos diferenciales.

Estando en conocimiento de la gran afluencia de *Panstrongylus geniculatus* procedentes de Caracas al Instituto de Medicina Tropical (22), de la ocurrencia de muertes infantiles con claros episodios de miocarditis aguda en quienes no se sospechó la ECh y de la factibilidad de la transmisión oral por bebidas ó alimentos (10), se puede inferir que debe existir un sub-registro de infecciones agudas en la ciudad capital.

CONCLUSION:

La ECh en Venezuela ha dejado de ser una endemia rural para constituirse en una infección parasitaria urbana de poco conocimiento entre el personal de salud, la cual debe ser sospechada ante toda FOD por la implicación grave y en ocasiones fatal especialmente en niños.

AGRADECIMIENTOS:

Financiamiento parcial Proyecto del Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FONACIT). F-2005000199.

Al Servicio de Cardiología Infantil (Congénitos). Hospital Universitario de Caracas. Especialmente al Dr. Iván Machado.

REFERENCIAS:

1. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 92-100
2. Pinto-Dias JC. Notas sobre o Trypanosoma cruzi e suas características bio-ecológicas, como agente de enfermidades transmitidas por alimentos. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39: 370-375.
3. Dias JP, Bastos C, Araújo E, Mascarenhas AV, Netto EM, Grassi F, et al. Acute Chagas disease outbreak associated with oral transmission. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41: 296-300.
4. Shikanai-Yasuda MA, Marcondes CB, Guedes LA, Siqueira GS, Barone AA, Dias JCP, et al. Possible oral transmission of acute Chagas' disease in Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1991; 33:351-357.
5. Brazil, Ministry of Health, Department of Health Surveillance [Secretaria de Vigilância em Saúde]. Doença de Chagas aguda relacionada à ingestão de caldo de cana em Santa Catarina. Brasília. 2005 [Internet site]. Disponible en: http://www.anvisa.gov.br/DIVULGA/NOTICIAS/2005/240305_notia.pdf. Consultado 01 December 2008
6. Valente SAS, Valente VC, Pinto AYN, César MJB, Santos MP, Miranda COS, et al. Analysis of an acute Chagas disease outbreak in the Brazilian Amazon: human cases, triatomines, reservoirs mammals, and parasites. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008; 103: 291-297.
7. Maguire JH, Hoff R, Sleight AC, Mott KE, Ramos NB, Sherlock IA. An outbreak of Chagas' disease in Southwestern Bahia, Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35: 931-936.
8. Nery-Guimarães F, Silva NN, Calusell DT, Mello AL, Rapone T, Snell T, et al. Um surto epidêmico de doença de Chagas de provável transmissão digestiva, ocorrido em Teutônia (Estrela, Rio Grande do Sul). *Hospital* 1968; 73: 1767-1804.
9. Valente AS, Valente VC, Fraiha Neto H. Considerations on the epidemiology and transmission of Chagas disease in the Brazilian Amazon. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94 (Supl 1): 395-398.
10. Nicholls RS. Enfermedad de Chagas como enfermedad transmitida por alimentos: la experiencia en Colombia. In: Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Unidad Regional de Prevención y Control de Enfermedades Transmisibles, Grupo Técnico Especializado en Inocuidad de Alimentos Informe de la Consulta Técnica en Epidemiología, Prevención y Manejo de la Transmisión de la Enfermedad de Chagas como Enfermedad Transmitida por Alimentos (ETA). Río de Janeiro, pp 13-14.
11. Maekelt G.A. Die komplement bin-dungs reaktion der Chagas' krankheit ztsehr. *Tropenmed Parasit* 1960; 11: 155-166.
12. Díaz Bello Z, Zavala-Jaspe R, Díaz-Villalobos M, Mauriello L, Maekelt A, Alarcón de Noya B. Diagnóstico confirmatorio de anticuerpos anti-Trypanosoma cruzi en donantes referidos por bancos de sangre en Venezuela. *Invest Clin* 2008; 49: 141-150.
13. Jacobs L, Lunde MN. A hemagglutination test for toxoplasmosis. *J Parasitol* 1957; 43: 308-314
14. Sturm N, Degraeve W, Morel C, Simpson L. Sensitive detection and schizodeme classification of T. cruzi cells by amplification of kinetoplastid minicircle DNA sequences: use in diagnosis of Chagas disease. *Mol Biochem Parasitol* 1989; 33: 205-14.
15. Schijman AG, Altcheh J, Burgos JM, Biancardi M, Bisio M, Levin MJ, et al. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 441-449.
16. Morocoima A, Tineo-Brito EJ, Ferrer E, Herrera L, Núñez M. Enfermedad de Chagas en el estado Anzoátegui, Venezuela: registro de un caso agudo y caracterización parasitológica y molecular del aislado. *Bol Malariol Salud Amb* 2008;48: 121-126.
17. Gomes YM, Lorena-Virginia MB, Luquetti AO. Diagnosis of Chagas disease: What have been achieved? What remains to be done with regard to diagnosis and follow up studies? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104 (Supl. 1): 115-121.
18. Dias-Ungria C. Estudio experimental del Trypanosoma cruzi en el perro y otros vertebrados. El problema de la transmisión. *Kasmera* 1968; 3:73-88.
19. Coura JR, Castro SL. A critical review of Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 102:3-24.
20. Losada M, Burdeinick I, Scharifker D. Miocarditis chagásica aguda fatal en lactante de 9 meses de edad del área urbana. *Clin Med HCC* 2000; 5: 45-50.
21. Díaz-Bello Z, Díaz V, Chacón E, Rodríguez M, Mauriello L, Aponte M, Maekelt A. Infección natural y registro de capturas de Panstrongylus geniculatus en ambientes domésticos y extradomésticos desde 1999 hasta 2003 en algunas localidades de Venezuela. *Acta Cient Venez* 2003; 54: 227