

CHAGAS CONGENITO EN BOLIVIA: ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA Y EL COSTO DE LOS METODOS DE DIAGNOSTICO

Esperanza Azogue y Christian Darras

Ochocientos veinte recién nacidos (RN) de ≤ 2500 g de la Maternidad Percy Boland fueron examinados entre 1988 y 1989 por los diferentes métodos de diagnóstico de la enfermedad de Chagas (Patología de placenta, serología, parasitología y clínica) con el propósito de determinar su eficacia y costo. El examen histopatológico permitió detectar 87 casos de infección placentaria. De este total, se observaron 43 (49%) casos RN positivos al examen parasitológico de la sangre del cordón. Este número aumentó con la repetición de la prueba durante el primer mes de vida del niño, alcanzando el mismo nivel que la histopatología. Con el examen serológico se detectaron 2 casos positivos. El signo clínico de alta especificidad de la enfermedad de Chagas en RN es la hepato-esplenomegalia. Se discuten ventajas y desventajas en cuanto a costo y factibilidad de dos estrategias de detección de la enfermedad de Chagas congénito, la primera basada en la histopatología y la otra en la parasitología. Se concluye que los programas de detección de la enfermedad de Chagas no pueden ser uniformes, ya que se deben tomar en cuenta aspectos de prevalencia de la enfermedad, existencia del vector y disponibilidad de técnicas de laboratorio.

Palabras-claves: Chagas. Trypanosoma cruzi. Recién nacido. Métodos diagnósticos. Costo.

En un estudio sobre la transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en la ciudad de Santa Cruz-Bolivia, se ha mostrado su elevada frecuencia. La proporción de RN infectados en el grupo considerado a riesgo (peso al nacer ≤ 2500 g) fué del 18,5% tomando en cuenta solo a los niños de madres con serología positiva³. Por su parte, Howard⁸ en Santiago de Chile observó que RN prematuros (peso al nacer ≤ 2000 g) con hepato-esplenomegalia presentaban el *T. cruzi* circulante con una frecuencia de 0,5%. Bittencourt⁶ en Salvador Bahia (Brasil) mostró una incidencia de transmisión del 10,5% en nativos y natimortos de peso ≤ 2000 g de madres serológicamente positivas. La metodología del estudio empleada fué por realización del xenodiagnóstico en los RN, el examen anatomopatológico de la placenta y sus anexos y la autopsia de los nati y neomortos.

Estas son observaciones de importancia, una vez que, aún existiendo medidas de control sobre el vector y las transfusiones de sangre, la vía congénita seguirá siendo un problema, especialmente en los países o grupos con elevada prevalencia de la infección chagásica en mujeres en edad fértil. Esta es la situación en la ciudad de Santa Cruz (Bolivia), donde dicha prevalencia es del 54%² existe además la posibilidad futura de casos de transmisión congénita a través de una segunda y tercera generación de mujeres^{3 2 11}.

Por otro lado, en otro estudio, Azogue y cols⁴ han observado que el 29% de los RN con infección placentaria por *T. cruzi* presentaban el examen parasitológico del Strout negativo en sangre del cordón umbilical al momento del nacimiento. Este hecho da a pensar que los métodos convencionales para el diagnóstico de la fase aguda de la enfermedad no tiene la sensibilidad suficiente debido probablemente a una parasitemia inicial baja del RN.

Por consiguiente, el propósito de este estudio es de medir la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo de las diferentes técnicas de diagnóstico (patología de placenta, serología, parasitología y clínica), así mismo ver su costo y factibilidad.

Servicio de Patología, Centro Nacional de Enfermedades Tropicales Santa Cruz y Oficina Panamericana de Salud, La Paz, Bolivia.

Proyecto Financiado por el IDRC (Ottawa-Canada).

Dirección para correspondencia: Dra. Esperanza Azogue C. Servicio de Patología/CENETROP. Casilla 2974, Santa Cruz, Bolivia. Fax: 00-591-332-6801.

Recibido para publicación em 10/06/94.

MATERIAL Y METODOS

Se examinaron 820 RN de madres que concurren en trabajo de parto a la Maternidad "Percy Boland" de la ciudad de Santa Cruz en el período comprendido entre marzo de 1988 y diciembre de 1989. Este número corresponde a la totalidad de los RN con peso ≤ 2500 g grupo considerado a riesgo en función de un estudio anterior⁴.

A todos estos RN, se les tomó una muestra de sangre del cordón umbilical en el momento del nacimiento. La muestra fue utilizada para identificar la presencia del *T. cruzi* por el método del Strout modificado por Flores⁷ y la IFI IgM anti-*T. cruzi* (Biomérieux), considerando la prueba positiva a una dilución de 1/8.

Se obtuvo información clínica sobre 777 RN, habiéndose eliminado a los restantes por fallecimiento y otras causas. El examen clínico fue orientado a la búsqueda de los siguientes signos y síntomas: Ictericia, palidez, fiebre, hepato y esplenomegalia, edema sin godet, adenopatías y trastornos neurológicos (temblor e irritabilidad).

Se realizó una descripción de la placenta en fresco siguiendo la técnica de Bernishcke⁵. Luego, cortes de cordón, membrana y placenta fueron incluidos en parafina y coloreados por el método de hematoxilina-eosina, y se procedió a la búsqueda del parásito en los cortes histológicos.

A los RN que fueron negativos a la prueba parasitológica del Strout al nacimiento y con el estudio histopatológico de la placenta positiva a *T. cruzi*, se hizo el seguimiento parasitológico con dos procedimientos: el microhematocrito según la técnica de La Fuente y cols⁹ a los 7, 15 y 30 días, y el xenodiagnóstico (15 ninfas 3er estadio) a los 15 días, en caso de que el microhematocrito se haya mantenido negativo hasta esa fecha. Al mismo tiempo, se observaron y registraron las variaciones clínicas.

El cálculo del costo se hizo en base a los costos directos de acuerdo al precio practicado en el mercado local. No se consideraron los costos indirectos ya que, en los hospitales donde se pueden realizar estas pruebas, las técnicas descritas se efectúan en laboratorios ya equipados para fines generales y no precisan de una inversión propia. En estas condiciones, el costo unitario de una prueba

histopatológica (CU_{HP}) es de 5 USD y el costo unitario de una prueba de microhematocrito (CU_{MH}) es de 1 USD.

RESULTADOS

De los 820 RN examinados, 87 fueron positivos al estudio histopatológico de la placenta, o sea el 10,6% de ellos. Por otro lado, 43 RN (5,2% del total de RN y 49,4% de los 87) resultaron positivos al examen parasitológico del Strout en sangre del cordón (Tabla 1). Hacemos notar que no hubieron RN positivos a la parasitología y negativos al estudio histopatológico de la placenta.

Tabla 1 - Comparación de los métodos de detección de Chagas congénito al momento del nacimiento (patología de placenta y parasitología).

Parasitología (Strout)	Patología de placenta		
	positiva	negativa	total
Positivos	43	0	43
Negativos	44	733	777
Total	87	733	820

En cuanto a la serología IFI IgM anti-*T. cruzi*, realizada al nacimiento, solamente 2 RN fueron positivos y pertenecen al grupo de histopatología de placenta positiva.

Desde el punto de vista clínico, 314 (40%) RN fueron sintomáticos del total de 777. De los 82 RN positivos al estudio histopatológico de placenta y con historia clínica completa, 60 (73%) fueron sintomáticos y 22 (27%) asintomáticos. El signo más significativo fue la hepato-esplenomegalia, presente en 21 de los RN infectados y 6 de los no infectados. La sensibilidad de este signo es del 26% y una especificidad del 99%. El valor predictivo positivo es del 78% y el valor predictivo negativo del 92% (Tabla 2).

De los 44 RN positivos a la histopatología de placenta y negativos al estudio parasitológico, 27 pudieron ser seguidos por el método del microhematocrito. Todos se positizaron. El ritmo de positización fue el siguiente: 4 niños a los 4 días de vida, 11 a los 7 días, 8 a los 15 días y 4 a los 30 días. A los 12 RN, en los que el microhematocrito

Tabla 2 - Relación entre la hepatoesplenomegalia y la infección congénita por Chagas.

	Infectados	No infectados	Total
Con hepatoesplenomegalia	21	6	27
Sin hepatoesplenomegalia	61	689	750
Total	82	695	777

$$X^2 = 126.6 \text{ (} p < 0.001 \text{)}.$$

según todavía negativo antes de los 15 días, se aplicó el xenodiagnóstico, el mismo que fué positivo en todos.

Tomando en cuenta la sensibilidad de las distintas pruebas de diagnóstico (especialmente la histopatología y el microhematocrito), podemos estimar el costo de dos estrategias de detección de los casos congénitos.

En la estrategia basada en la histopatología, todos los casos congénitos son detectados en el momento del nacimiento (sensibilidad del 100%). Por tanto, el número total de pruebas necesarias (P_{HP}) es igual al número de nacimientos y el costo total de la estrategia es igual al $P_{HP} \times CU_{HP}$.

En la estrategia basada en el microhematocrito, es necesario repetir la prueba para recuperar los falsos negativos originados por la insuficiente sensibilidad. Los datos anteriores muestran que con 3 pruebas escalonadas (a los 7, 15, y 30 días). Se puede detectar todos los casos. La sensibilidad de cada una de las dos primeras etapas es alrededor del 50%. El número total de pruebas necesarias con esta estrategia (P_{MH}) es dado por la siguiente fórmula: $N (1 + (1-ps) + (1-ps-ps^2))$, donde N es igual al número de nacimientos, p es la prevalencia de Chagas congénito en los RN y es la sensibilidad del microhematocrito. Con una prevalencia del 10% de casos congénitos y una sensibilidad del 50%, el número de pruebas es entonces igual a 2,875 veces el número de nacimientos. Utilizando los costos presentados anteriormente y para 1000 nacimientos (100 casos congénitos), el costo final sería para: estrategia HP: $1000 \times 5 \text{ USD} = 5000 \text{ USD}$ (50 USD por caso detectado); estrategia MH: $1000 \times 2,875 \times 1 \text{ USD} = 2.875 \text{ USD}$ (28,75 USD por caso detectado).

DISCUSION

Los datos presentados muestran que el método más sensible para la detección del Chagas congénito es el estudio histopatológico de la placenta. Tiene la ventaja que puede ser realizado inmediatamente después del parto, obteniéndose información al cabo de 48 horas. Sin embargo, necesita efectuarse en centros de mayor complejidad con personal especializado. No puede ser practicado en centros rurales a menos que exista un sistema adecuado de remisión de muestras a centros de referencia.

En cambio, el método del microhematocrito en tubos capilares tiene la ventaja de ser más sencillo y puede ser implementado en cualquier servicio de maternidad, incluido los centros rurales que cuentan solamente con centrifugas manuales (La Fuente, Centro Nacional de Enfermedades Tropicales, comunicación personal 1989). La desventaja es que su sensibilidad no permite detectar todos los casos en el momento del nacimiento. Eso obliga a seguir a los RN durante 1 mes, con el riesgo de perderlos y la molestia de pincharlos varias veces. En cuanto al costo, el método del microhematocrito resulta más económico que el estudio histopatológico de placenta, tanto en su costo unitario como en su costo real tomando en cuenta la sensibilidad. La elección de una estrategia de detección dependerá de la situación epidemiológica. A este respecto, podemos considerar tres eventualidades: a) alta prevalencia de Chagas congénito y existencia de transmisión vectorial; b) alta prevalencia de Chagas congénito y ausencia de transmisión vectorial; c) baja prevalencia de Chagas congénito.

En la primera situación que corresponde a regiones rurales y endémicas de Bolivia¹², la utilidad de la

detección estará disminuida al existir el vector. Por lo tanto detectar los casos de transmisión congénita no sería tan prioritario sabiendo que los niños vuelven luego al medio donde se van a infectar por vía vectorial. En esta situación se debería en primer instancia realizar un control vectorial, utilizando para este fin las técnicas desarrolladas últimamente como ser los potes fumígenos o la pintura insecticida¹³.

En la segunda situación, que corresponde a zonas rurales ya controladas o a zonas urbanas en regiones endémicas, la detección de los casos congénitos es más justificada, ya que, al ser el Chagas congénito una forma aguda de la enfermedad, los niños infectados pueden ser tratados con medicamentos tripanosomicidas de eficacia reconocida¹⁰. Como no corren el riesgo de infectarse posteriormente por la vía vectorial, la cura puede ser considerada definitiva. En esta situación, el método del microhematocrito es el de elección por su costo y aplicabilidad. Sin embargo, si existe la facilidad de efectuar estudios histopatológicos, se puede indicar el examen patológico de la placenta que da resultados al momento mismo del nacimiento y evita así el riesgo de perder al niño durante el seguimiento que supone el examen parasitológico. Por otro lado, el procedimiento podría simplificarse efectuando cortes limitados, al cordón umbilical, las membranas, placenta y no el envío de toda la placenta. Esto disminuiría el costo y facilitaría la remisión de muestras.

En la tercera situación, que corresponde a regiones no endémicas, el costo del estudio histopatológico de placenta no es un factor tan preponderante porque el estudio se realizaría en casos más concretos de mujeres oriundas de áreas endémicas. Además, las regiones no endémicas, en el continente americano, se sitúan generalmente en países con mayores recursos destinados al servicio de salud. En este caso, la oportunidad y la eficacia del estudio histopatológico se convierten en ventajas importantes.

La IFI IgM anti-*T. cruzi* pierde interés en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Chagas Congénito por su baja sensibilidad y su poca practicidad. En cuanto al xenodiagnóstico, es sensible pero es poco operativo y sus resultados son tardíos (mínimo 1 mes).

En cuanto a la clínica, el signo más significativo en el RN es la hepato-esplenomegalia, tiene una alta especificidad. Similares observaciones en los RN fueron efectuadas por Howard y cols⁸. El descubrimiento de este signo durante el examen rutinario de revisión de los RN debe alertar al médico, especialmente en las regiones endémicas o cuando la madre es oriunda de tales regiones¹.

En conclusión, la detección de los casos de Chagas congénito es aún más prioritaria una vez que se haya controlado las otras vías de transmisión. Para tal efecto, el método del microhematocrito es el de primera elección en las regiones endémicas. La histopatología puede convertirse en la indicada en las regiones no endémicas por tratarse de casos específicos y en regiones endémicas cuando es de fácil acceso. Los otros métodos como el xenodiagnóstico y la IFI IgM anti-*T. cruzi* no se justifican. La clínica es siempre esencial ya que la hepato-esplenomegalia es un signo casi patognomónico que se debe buscar tanto en regiones endémicas como no endémicas.

Las estrategias de detección no pueden ser uniformes ya que se deben tomar en cuenta aspectos como: la prevalencia de la enfermedad, la existencia del vector y la disponibilidad de técnicas de laboratorio.

SUMMARY

Eight hundred and twenty newborn babies with a mean weight of ≤ 2500 g from the Maternity Hospital P Boland in Santa Cruz- Bolivia were examined in 1988-1989 by different methods to diagnose Chagas disease, (placental pathology, serology, parasitologically and clinically) to determine the efficiency and cost of these methods. The histopathological exam detected 87 cases of placenta infection. Out of this total 43 (49%) newborns were positive on the parasitological exam of the chord blood. This number increased by repeating the blood test during the first month of the baby's life, reaching the same level as the histopathology. With the serology, only 2 cases were detected as positive. The clinical sign with a high specificity in children infected with Chagas disease is the hepatosplenomegaly. The advantages and disadvantages regarding the cost and feasibility of two strategies to detect congenital Chagas disease are being discussed. The first is based on the histopathology and the other over on parasitology. It is concluded that the control programs for this non vectorial form of Chagas'

disease cannot be uniform since the aspects to consider are: prevalence of the disease, existence of the vector and availability to laboratory techniques.

Key-words: Chagas. *Trypanosoma cruzi*. Newborns. Diagnose methods. Cost.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Azogue E. Chagas congénito: Estudio clínico y terapéutico en Santa Cruz - Bolivia. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría* 30:106-111, 1991.
2. Azogue E. Women and congenital Chagas disease in Santa Cruz- Bolivia. *Epidemiological and socio-cultural aspects. Social Science and Medicine* 37:503-511, 1993.
3. Azogue E, Darras CH. Estudio prospectivo de la enfermedad de Chagas en recién nacidos con infección placentaria por *Trypanosoma cruzi* (Santa Cruz-Bolivia). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 24:105-109, 1991.
4. Azogue E, La Fuente C, Darras CH. Congenital Chagas disease in Bolivia. *Epidemiological aspects and pathological findings. Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 79:176-180, 1985.
5. Bernischke K. Examination of the placenta. *Obstetric and Gynecology* 19:309-333, 1961.
6. Bittencourt AL, Barbosa HS, Rocha T, Sodre I, Sodre A. Incidencia da transmissão congénita da doença da Chagas em partos prematuros na maternidad Tsylla Balbino (Salvador, Bahia). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 14:131-134, 1972.
7. Flores M, Trejos A, Paredes AR, Ramos AV. El método de concentración de Strout en el diagnóstico de la fase aguda de la enfermedad de Chagas. *Boletín Chileno de Parasitología* 21:38-39, 1966.
8. Howard J, Rubio M. Congenital Chagas disease. I. Clinical and epidemiological study of thirty cases. *Boletín Chileno de Parasitología* 23:107-112, 1968.
9. La Fuente C, Urgel R, Darras CH, Saucedo E. Uso de tubos de microhematocrito para el diagnóstico rápido de la enfermedad de Chagas y malaria. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale* 65:95-99, 1985.
10. Moya PR, Paloasso RD, Blanco S, Lapasset M, SanMartino C, Basso B, Moretti E, Cura D. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con Nifurtimox durante los primeros meses de vida. *Medicina (Buenos Aires)* 45:533-558, 1985.
11. Schenone H, Iglesias J, Schenone S, Contreras MC. Infección Chagásica congénita de segunda generación. *Boletín Chileno de Parasitología* 42:71-73, 1987.
12. Valencia TA. Investigación epidemiológica nacional de la enfermedad de Chagas. Ministerio de Prevision Social y Salud Pública - Secretaria Ejecutiva PL 480, Título 11. La Paz, Bolivia, 1990.
13. World Health Organization. *Tropical Diseases: Progress in Research, 1989-1990. Tenth Programme Report: UNDP/World Bank/Who Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR)*, Ginebra, 1991.