



Tripanosomiasis transfusional en el paciente inmunocomprometido

- **Octavio Martínez Betancur, MD, Instructor Asociado, Alvaro Camacho Durán, MD, Profesor Asociado, e Inés de Goenaga, Profesora Asistente. Unidad de Hematología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.**

Enfermedad actual

Mujer de 56 años de edad, procedente de Santafé de Bogotá. Con cuadro purpúrico de un año de evolución, sin antecedentes farmacológicos asociados, sin clínica sugestiva de enfermedad del colágeno y sin evidencia de proceso neoplásico de fondo. Los análisis de laboratorio mostraron anemia con trombocitopenia, con mielograma que evidenció médula ósea hiper celular, con hiperplasia normoblástica y megacariocítica, compatible con el diagnóstico clínico de púrpura trombocitopénica inmune. Los anticuerpos antinuclares fueron negativos y las fracciones séricas del complemento C3 y C4, normales. El cariotipo en muestra de médula ósea fue normal. Los anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM, negativos. La serología para lúes, no reactiva. Tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial, normales.

Se inició tratamiento con prednisona 1 mg/k/día, sin respuesta del recuento plaquetario al cabo de cuatro semanas, por lo cual se decidió esplenectomía. La respuesta hematológica tras esplenectomía fue favorable, pero su curso clínico se complicó con la aparición de absceso subfrénico izquierdo, que condicionó su drenaje quirúrgico y concomitante administración de antibioticoterapia, recayendo en su cuadro de trombocitopenia. Se instaura nuevamente tratamiento esteroide, con respuesta a dosis alta. El uso de inmunoglobulina G intravenosa 1 gr/k/día no revirtió la trombocitopenia. En los últimos controles, se asoció hemólisis inmune, Coombs directo positivo, configurándose un síndrome de Evans.

En el manejo de soporte del estado séptico post-esplenectomía y ante la severa trombocitopenia con sangrado potencialmente fatal y la descompensación hemodinámica, se obligó la transfusión periódica de concentrados plaquetarios y de glóbulos rojos empacados. En el lapso de una semana se detectaron en dos controles de laboratorio, formas flagelares de tripanosoma (Figura 1), lo que indicó tratamiento con nifurtimox. La paciente falleció al cabo de tres semanas como consecuencia de proceso séptico, sin evidencia de

hemoparásitos en controles hematológicos subsiguientes. Los familiares no autorizaron la autopsia.

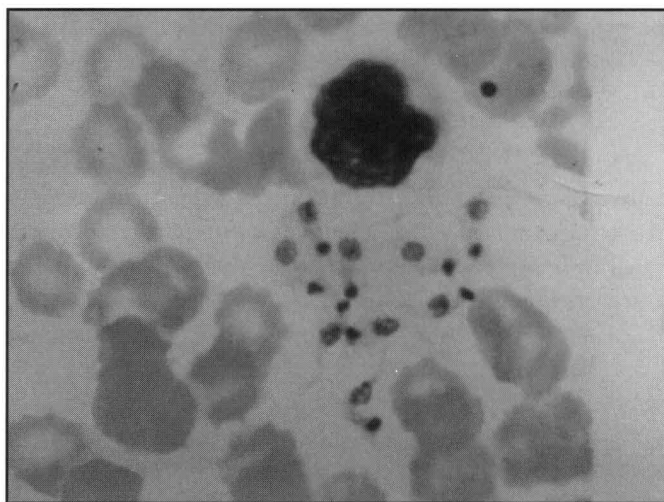


Figura 1. *Tripomastigotes de tripanosoma en sangre periférica, diagnósticos de infección aguda (Wright 10*100).*

La paciente nunca había salido de Santafé de Bogotá hacia zonas reconocidas de infección por tripanosoma y el donante de glóbulos rojos siempre fue un hijo, de ocupación camionero, quien sí se desplazaba frecuentemente hacia sitios reconocidos de infección parasitaria, pero sin antecedentes clínicos que sugirieran infección aguda. No se hizo seguimiento epidemiológico del donante.

DISCUSION

Los pacientes inmunocomprometidos pueden infectarse con *Trypanosoma cruzi* a través de transfusiones requeridas como terapia de soporte, o bien, tras recrudescimiento de una infección pasada, con una severidad atípica de enfermedad de Chagas aguda, de curso particularmente fulminante. El *Trypanosoma cruzi* es otra infección que debe ser considerada en el paciente febril, inmunocomprometido, que ha recibido productos

sanguíneos. Una variable del riesgo de infección por transfusión, es el número de transfusiones recibidas por el paciente y la prevalencia de la infección en la zona, así como la viabilidad del parásito y, por tanto, su infectividad después del almacenamiento de la sangre a bajas temperaturas, puesto que el parásito pierde su viabilidad después de tres semanas de almacenamiento en frío. El riesgo de transmisión es de 13-23% por cada unidad de sangre contaminada transfundida y la tasa estimada de ataque, después de transfundir productos sanguíneos seropositivos, va del 12 al 50%. La transfusión de plaquetas también es fuente de infección por *Trypanosoma cruzi*, como lo informa un caso de enfermedad de Chagas aguda severa adquirida post-transfusión de un niño con linfoma de Hodgkin, esplenectomizado, irradiado, quien había recibido quimioterapia, que nunca había viajado a área endémica pero que había recibido transfusión de plaquetas de un inmigrante boliviano asintomático que tenía evidencia serológica de infección por *Trypanosoma cruzi*; al paciente se le aisló *Trypanosoma cruzi* de médula ósea, sangre periférica y líquido de derrame pericárdico (1, 2-5).

La mayoría de personas que están en fase indeterminada, permanecen en esta fase durante toda su vida, y este hecho es el determinante de la frecuente transmisión del parásito por transfusión sanguínea (3). La infección adquirida a través de la transfusión sanguínea se desarrolla tras un período de incubación no mayor de cinco semanas, ni tampoco menor de cuatro semanas. Este detalle de cuatro semanas, como mínimo, es primordial por cuanto la infección por citomegalovirus, también de origen transfusional, tiene un tiempo de incubación de tres semanas. La sintomatología se inicia con fiebre, modificada fácilmente con antitérmicos. Como signos constantes en todos los pacientes se presentan ganglios linfáticos discretamente agrandados, indoloros, blandos, desplazables; la esplenomegalia es moderada. Como signos menos frecuentes, palidez y edemas, taquicardia, aún en ausencia de alteraciones electrocardiográficas, pocas veces cursa con hepatomegalia y en el 25% de casos exantema macular, limitado a muslos y abdomen, fugaz. Hasta en el 30% de casos se presentan anomalías electrocardiográficas debidas a miocarditis aguda de diferentes grados. Las principales anomalías electrocardiográficas observadas son taquicardia sinusal, prolongación del intervalo PR, cambios primarios de la onda T y bajo voltaje del complejo QRS (6).

Los pacientes inmunosuprimidos por malignidades hematológicas, pueden desarrollar la enfermedad de Chagas aguda si su malignidad recae o si se les administra terapia inmunosupresora. El ciclo del parásito parece estar influenciado por la respuesta inmune del huésped, con manifestaciones clínicas que algunas veces son nulas o mínimas, no obstante ser la severidad de la enfermedad mayor por la deficiencia inmune;

esto se infiere de pruebas de fijación de complemento negativas en pacientes leucémicos con tripanosomiasis de larga duración (7). En la literatura se informa de casos de pacientes con leucemia linfocítica aguda que, durante la quimioterapia, mientras la inmunidad serológica se mantiene, el deterioro de inmunidad celular permite la exacerbación aguda de la enfermedad de Chagas, así como la aparición de organismos en sangre, que se detectan por examen directo, xenodiagnóstico o cultivo (8). En la enfermedad de Chagas aguda, es común la siembra al cerebro con tripanosomas sin manifestaciones sintomáticas o una meningoencefalitis como única manifestación. En los pacientes afectados, el líquido cefalorraquídeo contiene exceso de proteínas y linfocitosis y pueden encontrarse parásitos intracelulares en cerebro y células reticulares leptomeníneas. Aún en ausencia de manifestaciones neurológicas en los estados agudos de la enfermedad de Chagas, el sistema nervioso central se ve afectado y con organismos presentes en el líquido cefalorraquídeo requiriéndose un sistema inmune celular intacto (específicamente linfocitos CD4) para limitar la replicación del parásito. En pacientes con deterioro de la función inmune mediada por células, focos inactivos de *Trypanosoma cruzi* en el cerebro, podrían reactivarse. En pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), no obstante ser el linfoma maligno y la toxoplasmosis las causas más frecuentes de masa cerebral, hay que considerar siempre al *Trypanosoma cruzi* como eventual agente etiológico. Esta apreciación parte de la descripción de un paciente con SIDA y masa cerebral cuya biopsia mostró numerosas formas intracelulares de amastigotes de un protozoo que, tras cultivo del material de biopsia en medio de Nory-MacNeal-Nicolle, dio epimastigotes que se coloreaban intensamente con anticuerpos monoclonales para *Trypanosoma cruzi* pero que no daban fluorescencia con anticuerpos monoclonales para *Trypanosoma rangeli* (9, 10).

El diagnóstico de una infección aguda por *Trypanosoma cruzi* puede hacerse mediante una microscopía directa (observación del parásito en sangre), con o sin ayuda de métodos de concentración de los parásitos y, como alternativa a estos métodos, puede emplearse la seroconversión, siempre que se pueda disponer en forma periódica de los sueros de los pacientes. La prueba de ELISA-IgG para Chagas, cuyo antígeno consiste en fracciones de *Trypanosoma cruzi* adsorbidas a platos de polivinilo, es una prueba aceptada para diagnóstico clínico de enfermedad de Chagas aguda. Cuando los síntomas no son los característicos de una infección aguda y cuando el examen parasitológico es negativo, pero la prueba serológica resulta positiva, es difícil afirmar que la infección es aguda, puesto que la seropositividad y aún el xenodiagnóstico positivo pueden ser debidos a una infección previa no reconocida como tal. En estos casos, el único medio de confirmar el diagnóstico es mediante la detección de anticuerpos IgM específicos por

medio de las técnicas de inmunofluorescencia indirecta para IgM (epimastigotes fijados en alcohol como antígenos), ELISA-IgM, o la prueba de aglutinación directa, con o sin tratamiento del suero con 2-mercaptoetanol, en la cual el antígeno consiste en epimastigotes enteros tratados con tripsina, fijados con formol y filtrados para prevenir autoaglutinación. Los límites de positividad de las pruebas deben definirse localmente en cada laboratorio y dado que hay variabilidad y discrepancias entre resultados de la misma prueba efectuada en distintos laboratorios, se recomienda el empleo de al menos dos pruebas serológicas para confirmar la infección. Cada vez que se efectúe una prueba, dos sueros con positividad comprobada y dos con negatividad comprobada deben incluirse en el grupo de sueros a ser controlados (1).

Como prueba de tamizaje para bancos de sangre, no se recomienda el ELISA-IgG, sino examen de sueros con hemaglutinación indirecta (los glóbulos rojos son sensibilizados con antígeno constituido por fracciones de polisacáridos o de glicoproteínas de epimastigotes) como medida de primer paso. Para reducir al mínimo la posibilidad de obtener resultados falsos negativos hay que acatar la recomendación de emplear dos pruebas serológicas y para la selección correcta mediante la prueba de tamizaje recomendada, sería aceptable una dilución sérica de 1:8 (1).

En las zonas donde la proporción de donantes serológicamente positivos es alta, el rechazo de toda la sangre seropositiva podría poner en peligro la disponibilidad de sangre para las transfusiones de emergencia. En estos casos, la sangre seropositiva con respecto al *Trypanosoma cruzi* puede hacerse segura mediante la adición de 125 mg de cristal violeta por cada 500 ml de sangre, y almacenándola por 24 horas a cuatro grados centígrados. No hay evidencia de que el cristal violeta a esa dosis produzca ningún efecto secundario en el ser humano, excepto una coloración azul pasajera de la piel y las mucosas (1).

En la enfermedad de Chagas aguda por reactivación de la infección o por infección transfusional, deben considerarse dos aspectos principales. El tratamiento tripanosomicida y el tratamiento sintomático. El tratamiento con nifurtimox y benznidazole es efectivo tanto contra tripomastigotes como contra los amastigotes. El nifurtimox se administra en dosis diarias de 10 mg/kg de peso corporal durante 60 a 90 días, mientras que el benznidazole se administra en dosis diarias de 5 - 10 mg/kg durante 30 a 60 días. La meningoencefalitis aguda es una complicación grave, para la cual el manejo tripanosomicida juega papel importante, requiriéndose dosis de nifurtimox hasta de 25 mg/kg (1). El nifurtimox y el benznidazole, acortan la fase aguda de infección por *Trypanosoma cruzi* y disminuyen la mortalidad, pero logran

la curación parasitológica en sólo el 50% de pacientes tratados. En casos no curados, tras la fase aguda, unas ocho a diez semanas después, comienza la fase indeterminada de la enfermedad, donde las pruebas serológicas siguen siendo positivas, y la parasitemia, aunque no sea detectable por métodos parasitológicos directos, puede ser reconocida por métodos de xenodiagnóstico en 20-60% de casos. No ha sido establecida la utilidad del nifurtimox en la profilaxis contra reactivación de la infección en pacientes bajo inmunosupresión o tratamiento quimioterápico una vez han entrado en fase indeterminada de la enfermedad. No ha habido ninguna experiencia con el uso continuo ni tampoco a largo plazo en forma intermitente con estas drogas en humanos, y en conejos su uso crónico se asocia con alta incidencia de linfoma maligno; por ende, estos medicamentos no son una opción razonable de supresión de infección por *Trypanosoma cruzi* en pacientes inmunosuprimidos (11).

Respecto al manejo sintomático, los tres síndromes principales que comprende la infección chagásica aguda, la infección general, la miocarditis aguda y la meningoencefalitis aguda, todos tienen efectos menos duraderos cuando se efectúa el tratamiento tripanosomicida, requiriéndose menos asistencia de soporte. Como criterios de curación una vez completado el tratamiento tripanosomicida en pacientes con enfermedad de Chagas aguda, son diagnósticos la prueba serológica y el xenodiagnóstico negativos. En pacientes que entran a la etapa indeterminada de la enfermedad, en raras ocasiones se ha observado una reversión espontánea de los resultados serológicos.

COMENTARIOS

La enfermedad de Chagas constituye una amenaza permanente para casi la cuarta parte de toda la población de América Latina. Existe una gran diversidad en las tasas de prevalencia, formas de transmisión, características parasitarias, patología clínica, vectores y reservorios.

Más que cualquier otra enfermedad parasitaria, la enfermedad de Chagas se relaciona con el desarrollo económico y social: los insectos triatomíneos y las enfermedades que ellos transmiten existirán mientras en Latinoamérica persistan la vivienda inadecuada y la migración frecuente de personas.

La tripanosomiasis americana es otra enfermedad de la pobreza. Las migraciones humanas, sean estacionales o recurrentes, que responden a las necesidades de buscar mejores condiciones de vida, no solamente aumentan el riesgo de dispersión pasiva de los vectores al trasladarlos con los enseres hogareños, sino que también incrementan la contaminación de los bancos de

sangre debido a que los migrantes pobres a menudo venden su sangre para subsistir (1).

En Colombia, basados en datos de que dispone la Organización Panamericana de la Salud, los índices de transmisión más elevados se registran en el valle del río Magdalena, la cuenca del río Catatumbo y la región oriental (Macarena, Meta). En el departamento de Norte de Santander, el 30% de las personas controladas eran seropositivas en 1985 y el 9% de ellas mostraban cambios electrocardiográficos. En esa misma zona, el índice de infestación domiciliar de triatómicos era del 15.6% y la tasa de infección por *Trypanosoma cruzi* en los vectores era de 2.25% (1).

En las zonas rurales de Latinoamérica, el *Trypanosoma cruzi* se transmite a los seres humanos a través de las heces de los insectos triatómicos infectados. En las ciudades, sin embargo, donde los triatómicos se encuentran sólo ocasionalmente como resultado de la introducción accidental, el parásito se transmite principalmente por transfusión sanguínea. El alcance de la transmisión por transfusión sanguínea es considerablemente mayor que el de la transmisión vectorial debido a que se trata de zonas urbanas (donde habita el 70%

de la población total del continente), en las cuales una gran parte de la población está compuesta por migrantes que han pasado sus primeros años de vida en zonas endémicas (1).

Un primer estudio en Colombia que evalúa la positividad serológica para la enfermedad de Chagas en donantes de sangre, muestra una positividad por inmunofluorescencia indirecta de 2.54% de un total de 1.651 sueros provenientes de donantes ingresados al Banco de Sangre del Hospital de La Samaritana (12). En el Laboratorio Clínico Central del Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá, el estudio piloto de seroprevalencia de anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi* realizado sobre 402 donantes del Banco de Sangre, arrojó seis muestras positivas, correspondientes al 1.49%, siendo esta elevada frecuencia preocupante en términos epidemiológicos (13).

El presente informe, describe un caso de tripanosomiasis transfusional en una paciente esplenectomizada como parte del manejo de su enfermedad de base, quien venía recibiendo tratamiento con esteroides, con cuadro agudo de tripanosomiasis documentada por el hallazgo en sangre periférica de formas flagelares de tripanosoma.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos. Control de la enfermedad de Chagas. 1991; 811: 1-102.
2. Kirchhoff LV. Is *Trypanosoma cruzi* a New Threat to Our Blood Supply? Ann Intern Med 1989; 111: 773-775.
3. Nickerson P, Orr P, Schroeder AL, Sekla L, Johnston JB. Transfusion-Associated *Trypanosoma cruzi* Infection in a Non-Endemic Area. Ann Intern Med 1989; 111: 851-853.
4. Grant IH, Gold JWM, Wittner M, et al. Transfusion-Associated Acute Chagas Disease Acquired in the United States. Ann Intern Med 1989; 111: 849-851.
5. Nickerson P, Schroeder ML, Sekla L, Johnston JB. Transfusion Associated *Trypanosoma cruzi* Infection in a Non-Endemic Area. Ann Intern Med 1989; 111: 851-853.
6. Bergoglio RM. Enfermedad de Chagas Transfusional. Experiencia Clínica de 48 Casos. La Prensa Médica Argentina. 1984; 71: 49-52.
7. Rivero I, Moravenik M, Morales J, Gómez M, De Rosas J M. Chagas Disease - Another Hazard in Acute Leukemia. N Engl J Med 1974; 290: 285.
8. Kohl S, Pickering LK, Frankel LS, Yaeger RG. Reactivation of Chagas' Disease During Therapy of Acute Lymphocytic Leukemia. Cancer 1982; 50: 827-828.
9. Hoff R, Texeira RS, Carvalho JS, Mott KE. *Trypanosoma cruzi* in the Cerebrospinal Fluid During the Acute Stage of Chagas' Disease. N Engl J Med 1978; 298: 604-606.
10. Glucktein D, Ciferri F, Ruskin J. Chagas' Disease: Another Cause of Cerebral Mass in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Am J Med 1992; 92: 429-432.
11. Virchhoff LV. American Trypanosomiasis (Chagas' Disease) - A Tropical Disease Now in the United States. N Engl J Med 1993; 329: 639-644.
12. Guhl F, Devia F, Melo H, González O. Evaluación serológica para la enfermedad de Chagas en donantes de sangre del Hospital de la Samaritana. Biomédica (Revista del Instituto Nacional de Salud) 1991; 11: 124.
13. Palomino F. Estudio piloto sobre prevalencia de anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi* en donantes voluntarios del Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá. Comunicación personal. Santafé de Bogotá. Diciembre 1993.