

ENFERMEDAD DE CHAGAS

PARTE I

Dra. Roxana Carrasco*
Dr. Gerardo Antezana **



INTRODUCCION

La implementación de un laboratorio de Inmunoparasitología adecuadamente equipado permitió al Instituto Boliviano de Biología de Altura, iniciar en 1980 estudios sobre la enfermedad de Chagas, con relativo éxito, expresado por sus publicaciones en muchas revistas extranjeras. Sin embargo se debe destacar que el avance ha sido predominante en lo que concierne a los estudios inmunoparasitológicos, en mérito a la verdad. El Departamento de Cardiología ha estado presente en estudios epidemiológicos en áreas endémicas y en el seguimiento de centenares de pacientes en su forma indeterminada y del grupo II de la Clasificación OMS/OPS.

DEFINICION

La enfermedad de Chagas es una parasitosis crónica causada por el *Tripanosoma Cruzi*, cuya fase aguda no es frecuentemente diagnosticada y que tiende a curar espontáneamente. La fase crónica compromete el corazón determinando una miocardiopatía y en el aparato digestivo, al colon y esófago donde provoca megas.

HISTORIA

Fue descubierta por el Dr. Carlos Chagas, genialidad cristalizada en el marco de una magnífica formación y destacable disciplina. En su descripción original (1) Chagas empieza diciendo: "en 1907 requeridos por el Director Oswaldo Goncalves Cruz de ejecutar una campaña anti-palúdica en los servicios de construcción de la Estrada del Ferrocarril en la región del norte del Estado de Minas Geraes.

*Jefe Dpto. Inmunoparasitología IBBA

** Jefe Dpto. Cardiología IBBA

Tuvimos información de la existencia allí de un hematófago, denominado "barbeiro" por los naturales de la zona, que habitaba en domicilios humanos, atacando al hombre de noche, después de apagadas las luces, ocultándose de día en las grietas, coberturas de las casas en todos los escondrijos en fin, donde puede encontrar guarida... Muchas veces verificamos el ataque al hombre por el hematófago... y enviamos hematófagos para el Instituto a nuestro Director Dr. Oswaldo Cruz a fin de infectar un macaco... "y es así que se descubre en la América Latina su llamado mundo en la patología".

Los hitos históricos posteriores son numerosos y que fueron reunidos en 5.252 escritos desde 1.909 hasta 1.979 por el Comité de "Brazilian Bibliography on Chagas Disease" (2) y dirigidos por Aluzio Prata.

EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

La epidemiología de Chagas es una parasitosis de amplia distribución geográfica en el continente americano y particularmente en los países latinoamericanos. De acuerdo a estudios de la OMS 1984 (3) 65 millones de personas están expuestas al riesgo de la infección por *T. cruzi* y 15 a 20 millones estarían infectados, de los cuales aproximadamente el 10% desencadena una cardiopatía chagásica. De acuerdo a recientes evidencias el Chagas crónico puede ser responsable en algunas áreas, del 10% de muertes en las poblaciones adultas, y muchos países reconocen a la enfermedad como un problema de salud pública.

En lo que se refiere a Bolivia, la distribución de *T. cruzi* y sus vectores están localizados en sus valles, trópicos y subtrópicos que se encuentran entre 400 a 2.800 m.s.n.m. y que

comprenden una tercera parte del país. La prevalencia de seropositividad por *T. cruzi* difiere entre las tres distintas zonas climáticas y ecológicas de la región que va desde el 35,3% en una zona fría y seca hasta 70,4% en una zona caliente y húmeda OMS 1984 (4).

En 1979 el IBBA juntamente con la cooperación francesa, inicia un programa de estudios sobre el Mal de Chagas y varios son los investigadores y personal de apoyo que se han dedicado a dicha enfermedad. Además se requirió la cooperación de otras instituciones nacionales como el INLASA que nos colaboró con el xenodiagnóstico y el Instituto Gastroenterológico con los exámenes del tubo digestivo.

En La Paz, sobre 71 pacientes vistos en consulta en el IBBA procedentes de diferentes regiones de Bolivia, 35% presentaban una patología cardíaca, 69% presentaban megacolon con 26% de megacolon avanzado y ningún megaesófago fue encontrado en nuestro estudio. Dos áreas endémicas de Bolivia, Chivisivi en La Paz y Camiri en Santa Cruz han demostrado respectivamente 18% y 32% de personas que presentaban patología cardíaca. Recientemente en un estudio serológico en escolares y adultos de Cuti, Luribay y Caracato, valles que se encuentran a tres horas de la ciudad de La Paz, encontramos una reactividad serológica del 18%, 28% y 33% respectivamente en los escolares y del 60%, 46% y 39% respectivamente en los adultos.

La epidemiología de la enfermedad está determinada principalmente por la presencia de vectores infectados que sean eficientes transmisores. En nuestro país el promedio de infestación del *Triatoma infestans* proveniente de diferentes zonas endémicas de Bolivia, se encuentra en un 47% de acuerdo a un estudio realizado en el IBBA.

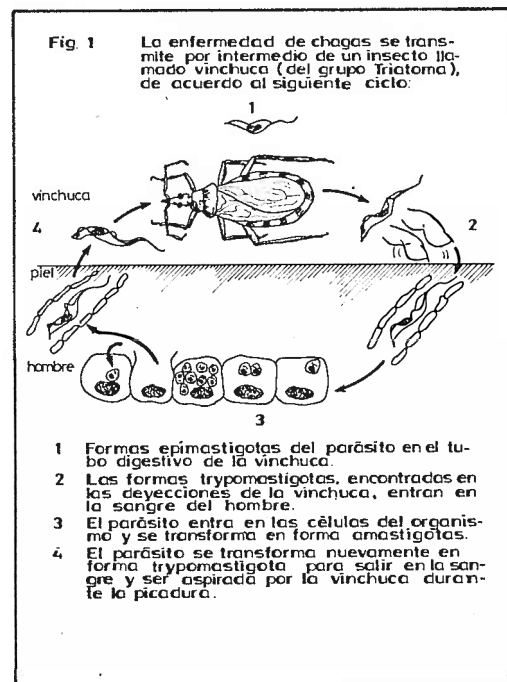
CICLO EVOLUTIVO

La enfermedad que tiene como agente causal a un protozooario flagelado: el *Trypanosoma cruzi* es transmitido generalmente con la intervención de un insecto hematófago representado por

numerosas especies de triatominos que en su mayoría pertenecen al género *Triatoma*, *Pastrongylus* y *Rhodnius*. RESTREPO M. (9). (5).

El parásito cumple una parte de su ciclo en la luz del tubo digestivo de estos insectos, siendo luego eliminado con las deyecciones de los mismos y depositado con ellas sobre la piel o mucosas del hombre, animales domésticos u otros en el momento en que el insecto se alimenta (Chagas 1.909) (6)

El huésped intermediario es decir el triatominos o vinchuca que se alimenta sobre un mamífero infectado, puede ingerir con la sangre al trypomastigote circulante, forma infectante, el cual en la luz del intestino se redondea y pierde la porción libre del flagelo diferenciándose en amastigote y posteriormente a epimastigote. Este epimastigote se multiplica activamente en el intestino medio y en parte se diferencia a trypomastigote metacíclico en la ampolla rectal del insecto ZELEDON y col. 1977 (7). Ver figura 1.



Por otra parte cuando un triatmino infectado pica al hombre o a un mamífero para alimentarse, en las deyecciones que elimina durante o inmediatamente después de comer, se encontrarán trypomastigotes metacíclicos, los que podrán penetrar por mucosas o rascado de la piel e invadir los tejidos del huésped definitivo. Una vez alcanzado el interior de la célula del mamífero, el parásito se diferencia a amastigote, única forma con capacidad de duplicación en este huésped. Luego de varias generaciones los amastigotes se diferencian en trypomastigotes abandonando las células huésped y pasando a la circulación para reiniciar el ciclo al invadir otras células.

FORMAS DE TRANSMISION

Vía Entomológica: Se trata de una transmisión indirecta a través de la contaminación de las heces de los triatominos infectados con el parásito y que ingresan al hombre a través de soluciones vehiculizadas por las deyecciones.

Vía Transfusional: En este caso la transmisión es directa ya que la sangre del dador es incorporada al torrente circulatorio del receptor sano.

De acuerdo a estudios de la OMS se estima que más del 20% de donadores de sangre en zonas urbanas no endémicas están infectados por *T. cruzi* AMATONETO 1.979 (8). .. En las ciudades de La Paz y Oruro zonas no endémicas, hemos detectado una incidencia de serología reactiva del 4,5% MIGUEZ y col. 1.987 (9), dichos estudios actualmente continúan a nivel nacional.

Vía Transplacentaria: Las madres infectadas con *T. cruzi* pueden en determinadas condiciones infectar al hijo durante la preñez o en el momento del parto. En un estudio realizado en el IBBA tanto en la maternidad de La Paz como de Cochabamba sobre la transmisión transplacentaria de anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi* pudimos observar una incidencia del 7% y 43% respectivamente; pudiéndose detectar anticuerpos específicos de *Trypanosoma cruzi* tanto en el suero de la

madre como en el cordón umbilical. La concentración y la calidad de los anticuerpos de la madre y del bebé son muy similares. BRENIERE S.F. y col. 1.983 (10).

Vía Oral: Alimentos contaminados con deyecciones de vectores o reservorios pueden infectar al individuo susceptible. Algunos autores (PUSHON y col. 1.956) (11) sugieren que esta vía puede ser la vía más frecuente de infección. Los animales pueden infectarse al lamerse la piel contaminada con deyecciones de vectores. Existe evidencia experimental que en la lactancia es posible el paso de formas evolutivas de *T. cruzi* de la madre al hijo, sea por la leche misma o lo que es más probable a través de pequeñas escoraciones o inflamaciones del pezón.

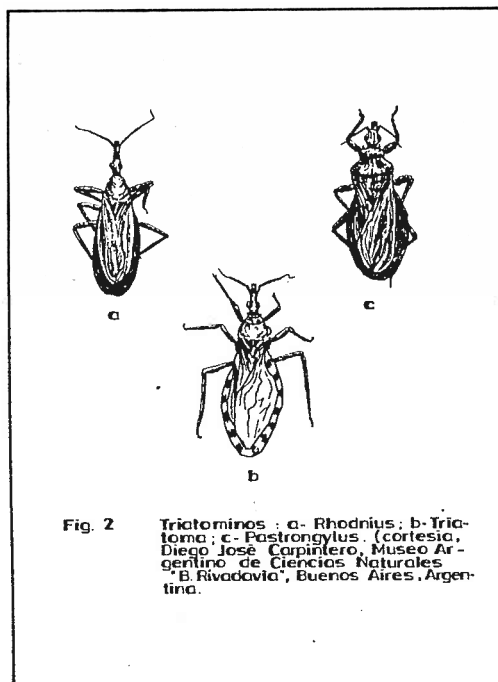
Vía Accidental: La manipulación de animales infectados sean de laboratorio o silvestres pueden producir la infección que se puede producir en los laboratorios al procesar materiales infectados como sueros, triatominos etc.

En esta vía de transmisión debemos incluir la accidental de laboratorio especialmente por el mal manejo de pipetas con cultivos de *Trypanosoma cruzi*.

VECTORES

Actualmente se sabe que la Trypanosomiasis americana era primitivamente una enzootia que afectaba exclusivamente a los mamíferos silvestres y que era transmitida por triatominos también silvestres. Cuando el hombre civilizado alteró el equilibrio ecológico del ambiente y posibilitó la invasión domiciliaria, este hecho permitió la domiciliación de los triatominos que llevaban al *Trypanosoma cruzi* desde los ecotopos naturales a los artificiales. Posteriormente y en virtud de la evidente susceptibilidad del hombre y algunos animales domésticos y como consecuencia de la enorme proliferación de triatominos en las habitaciones humanas, el ciclo domiciliario quedó establecido y pasó a tener una importancia extraordinaria. PEREIRA BARRETO M., 1.985 (12).

Los vectores de *T. cruzi* comunmente llamadas vinchucas, pertenecen al orden hemípteros y corresponden a tres géneros de la familia Reduviidae, conocidos generalmente como triatominos. Los tres géneros transmisores de la enfermedad son *Rhodnius*, *Triatoma* y *Pastrongylus*, ver figura Nº 2. Las especies vectoras varían en los diferentes países y en nuestro país la especie que predomina es el *Triatoma infestans* seguido del *Triatoma sordida*. El *Triatoma infestans* es el de mayor importancia epidemiológica, de hábitos estrictamente domiciliarios, que puede esconderse en las paredes y techos de paja tan comunes en nuestro campo. El *T. infestans* se lo puede encontrar en 7 de los 9 departamentos del país y el *Triatoma sordida* que también tiene cierta importancia epidemiológica podemos encontrarlo en 5 de ellos. BORDA M. 1.979 (13) Varios son los autores que se han ocupado de la transmisión entomológica de la infección. Actualmente se acepta la existencia de dos ciclos principales, uno silvestre y otro domiciliario. Algunos investigadores sugieren un tercer ciclo intermediario llamado peridomiciliario. (Fig. 2)



El tamaño de los vectores adultos es de 1,5 y 3,5 cms. de longitud, el color es variable según las especies. La cabeza es alargada y termina en una proboscis recta, que durante el reposo se dobla en ángulos agudos, contra la parte ventral del cuerpo y se extiende en el momento de la picadura. El tórax es quitinoso y su segmento anterior tiene forma de escudo. Las alas son dobles y se mantienen dobladas sobre el dorso, aunque unas pocas especies no poseen alas y en general los triatominos son más caminadores que voladores.

Se reproducen mediante huevos y hacen una metamorfosis incompleta, pasando por 5 estados ninfales, antes de llegar adulto. Para que haya buen desarrollo de los huevos y posterior crecimiento de las ninfas, es necesario que exista alimentación, temperatura y humedad adecuada. La longitud varía también con la especie y está directamente relacionada con la capacidad de ayuno. Si se cuenta a partir del huevo la vida es generalmente entre 300 y 350 días. Una hembra puede poner entre 1.200 y 1.400 huevos.

Existen aproximadamente 92 especies de triatominos en el continente americano. De este número se han encontrado alrededor de 53 infectadas con *T. cruzi* en condiciones naturales. RESTREPO M. 1.985 (5).

Podríamos decir que en nuestro país fue el Dr. Rafael Torrico quién inició la etapa de investigación en relación a la biología del agente causal, los insectos vectores, grados de infección de los triatominos, hallazgos y estudios de los reservorios extrahumanos, aspectos clínicos etc. TORRICO, R.A. 1.956 (14).

La repartición geográfica de la infestación de triatominos por *T. cruzi*, abarca casi la tercera parte de nuestro país (BORDA M. 1.979) (13) correspondiendo o abarcando sobre todo las regiones que se encuentran entre las alturas de 400 y 2.800 m.s.n.m., sin embargo también se han encontrado triatomos infectados a la altura de 3.420 m.s.n.m. como es el caso de Otavi en

CUADRO Nº 1
TASAS DE INFESTACION DE TRIATOMA INFESTANS CAPTURADOS
EN DIFERENTES REGIONES DE BOLIVIA

LUGARES	ALTURA	Nº BARRIOS- o PUEBLOS	TOTAL TRIATOMAS	PORCENTAJE DE TRIATOMAS POSITIVOS
1.- CAMIRI	800 m	8	176	31%
2.- COMARAPA	1.600 m	4	49	55%
3.- NOR-YUNGAS	1.600 m	6	99	28%
4.- SUD-YUNGAS	1.600 m	7	69	16%
5.- TARIJA	1.600 m	4	92	63%
6.- TUPIZA	2.500 m	21	802	33%
7.- CHIVISIVI	2.500 m	1	130	100%
8.- SUCRE	2.500 m	8	210	47%
9.- COCHABAMBA	2.500 m	1	41	36%
10.- VALLES DE POTOSI	2.800 m	6	144	34%
11.- OTAVI	3.420 m	1	19	68%
TOTALES		67	1.831	47,3%

Según Tibayrenc, 1.984 y Braequemond et al. 1.986

Potosí como lo muestra el cuadro Nº 1 que aparece más abajo y que corresponde al estudio efectuado por el IBBA.

ESTUDIOS BIOQUIMICOS DE TRIATOMA INFESTANS

Como hemos visto anteriormente solamente algunas especies de triatomas pueden transmitir la enfermedad de Chagas. En consecuencia se necesita la clasificación y su comparación incluso dentro de una misma especie.

Con este fin el IBBA realizó estudios fundamentales sobre las poblaciones de *Triatoma infestans* y *Trypanosoma cruzi* en Bolivia utilizando técnicas de electroforesis de isoenzimas. El principio de la técnica es el siguiente: Teniendo extractos de dos poblaciones diferentes de triatominos, podemos someter a estos a un campo eléctrico los cuales migran a una velocidad diferente según su carga. Después de la migración se puede revelar una actividad enzimática que según

la población presentará diferencias en su migración lo cual puede ser interpretado como diferencias genéticas; es decir que aunque las vinchucas parecen idénticas, el estudio de las isoenzimas demuestra diferencias importantes. Las isoenzimas son dos formas diferentes de la misma enzima con una misma función pero con algunas diferencias en su estructura.

Estudios isoenzimáticos sobre los insectos vectores de la Enfermedad de Chagas.- Las isoenzimas pueden ayudar a la clasificación y al estudio de los insectos vectores, por ejemplo para distinguir especies gemelas, especies diferentes con el mismo aspecto genético o razas geográficas (WAGNER y SELANDER 1.974, TIBAYRENC M., 1.980) (15). Es una técnica que autoriza al estudio indirecto del patrimonio genético de un individuo y permite la caracterización de las poblaciones (BULLINI & SBORDONI, 1.980) (16).

En un estudio de *Triatoma infestans* domésticos y silvestres de Cochabamba se pudo comprobar que ambos son prácticamente idénticos en 19 loci (sitios donde se encuentran los genes sobre el cromosoma) que codifican las enzimas (DUJARDIN J.P., et al. 1987) (17). Sobre un otro estudio de 11 enzimas que corresponden a 19 loci y de los cuales solamente 3 resultan ser variables, los autores sugieren que la expansión territorial de estos vectores en América del Sur se ha podido producir en una fecha reciente a partir de una pequeña población. (DUJARDIN J. P. et TIBAYRENC M., 1985) (18).

PARASITO TRYPANOSOMA CRUZI

En 1909 en Mina Geraes (Brasil), fue descubierto el *Trypanosoma cruzi* (CHAGAS 1909) (6) que es el agente etiológico de la Trypanosomiasis Americana. El descubrimiento de la enfermedad de Chagas presenta la particularidad de que el parásito y el vector fueron descritos antes que la propia enfermedad. En efecto Chagas observa la forma epimastigote del parásito en el intestino del triatomino *Pastronylus magistus* y lo denominó *Schizotrypanum cruzi*, posteriormente encontró al *Trypanosoma cruzi* en la sangre de una niña y de un gato de la región.

Trypanosoma cruzi - Estructura: El *Trypanosoma cruzi* es un protozoario de la familia *Trypanosomatidae* y género *Trypanosoma* que se caracteriza por tener un flagelo y un cinetoplasto únicos.

El *Trypanosoma cruzi* presenta tres formas principales de desarrollo: epimastigote, trypomastigote y amastigote las cuales difieren esencialmente en la magnitud del flagelo, en la posición del cinetoplasto con respecto al núcleo y en el tamaño. En el apimastigote cuyo largo total es aproximadamente de 10 a 16 micras, el flagelo emerge desde la región lateral anterior con respecto a la dirección del movimiento del parásito. En el trypomastigote cuya longitud aproximada es de 20 a 25 micras, el flagelo emerge desde el extremo apical posterior del

parásito, con respecto a la dirección del movimiento del mismo. El amastigote forma intracelular del parásito es redondeado de tamaño menor (6 a 8 micras) y presenta un flagelo muy corto que no emerge de la superficie celular. Por esta razón hay autores que prefieren llamarlo esferoamastigote (BRAK, 1968; MEYER y DE SOUZA 1976) (19), pues el prefijo "a" indica ausencia del flagelo. (Fig. 3)

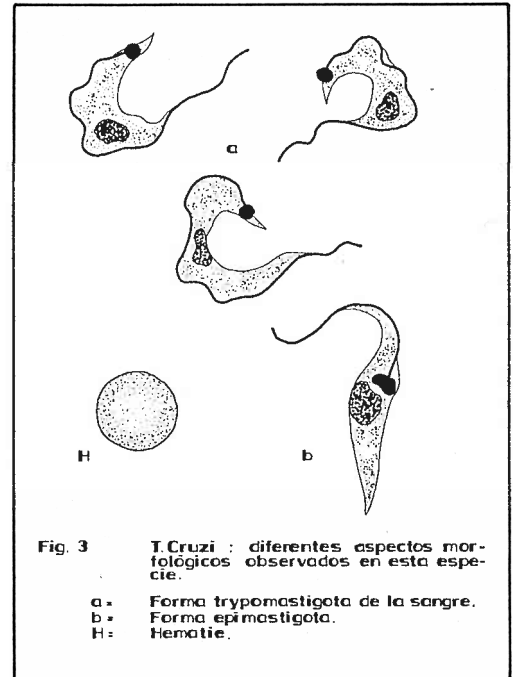


Fig. 3 *T. Cruzii* : diferentes aspectos morfológicos observados en esta especie.
a - Forma trypomastigota de la sangre.
b - Forma epimastigota.
H: Hematie.

Muchos son los estudios biológicos y bioquímicos que se han desarrollado para un mejor conocimiento del parásito. Actualmente todos consideran a *Trypanosoma cruzi* como un complejo parasitario de poblaciones muy heterogéneas que presentan diferencias biológicas y bioquímicas. La heterogeneidad de *T. cruzi* se caracteriza por varias diferencias a nivel de crecimiento, parasitemia, virulencia afinidad por los tejidos, resistencia a los medicamentos, movilidad electroforética de las isoenzimas etc. Frente a tal variabilidad el primer problema es el de la clasificación de estas cepas. Actualmente la mejor clasificación que se ha podido hacer es la basada en la electroforesis de isoenzimas a la que también nos referimos a'

hablar del triatoma.

El IBBA también se ha preocupado por efectuar estudios isoenzimáticos del *Trypanosoma cruzi* a partir del aislamiento tanto de humanos a través del xenodiagnóstico como a partir del *Triatoma infestans* de diferentes regiones de Bolivia. En efecto, es importante conocer la variabilidad y frecuencia de isoenzimas de *T. cruzi* en nuestro país y además saber las implicaciones médicas que estas podrían tener en la enfermedad.

Estudios bioquímicos de *Trypanosoma cruzi*: Los estudios isoenzimáticos de TOYE 1974 (20) confirman la heterogeneidad del parásito. Inicialmente los Brasileños habían definido tres grandes grupos de *T. cruzi* y los trabajos del IBBA, TIBAYRENC M., & MILES A., 1983 (21) confirman esta clasificación, pero señalando una variabilidad relativamente grande dentro de los grupos. Posteriormente estudios realizados sobre 141 cepas de procedencia de toda América, descartaron el concepto de tres grupos ya que la heterogeneidad encontrada era tal, que era difícil clasificar solamente en tales grupos. Estos estudios permitieron a TIBAYRENC M., y col. 1.981 (22) (23) proponer una interpretación genética de los zimogramas con las siguientes hipótesis: estructura diploide del genoma de *T. cruzi*; ausencia de reproducción mendeliana y estructura multiclonal de las poblaciones. Posteriormente TIBAYRENC M., Y col. 1.986 (24) describieron 43 variantes isoenzimáticas diferentes con distancias evolutivas mínimas muy grandes.

En otro estudio sobre 109 perfiles enzimáticos de cepas bolivianas de *T. cruzi*, se observó dos principales zimodemas (variabilidad isoenzimática), las que correspondían a aislamientos del hombre y parece ser que una de ellas es más frecuente en tierras altas y la otra en bajas tierras. (TIBAYRENC M., & DESJEUX P., 1.983) (25).

En lo que se refiere al ciclo de transmisión doméstica de la enfermedad en Bolivia, en un estudio sobre 400 cepas los autores (TYBAYRENC y col. 1.986) (26) llegan a las siguientes conclusiones: que la estructura de *T. cruzi* es clonal sin ninguna indicación de recombinación genética entre las cepas isoenzimáticas; que no hay especificidad del vector, es decir que todas las cepas isoenzimáticas de *T. cruzi* pueden ser transmitidas por el mismo vector *Triatoma infestans* y que las cepas heterocigotas son más frecuentes al este del país y menos frecuentes a bajas alturas, lo que estaría relacionado con factores climáticos. Sin embargo MILES M.A. 1983 (27) encontró que las cepas heterocigotas son raras en el Amazonas que es comparable a las bajas alturas de Bolivia.

También se trabajó sobre un protocolo de investigación cuyo objetivo principal fue el estudio de la eventual relación entre zimodemas de *T. cruzi* y la patología del Mal de Chagas, dentro de los cuales habían pacientes con cardiopatías, megacolon y asintomáticos. En conclusión no se pudo llegar a demostrar la existencia de una relación significativa entre las patologías de la enfermedad y los dos grupos o zimodemas más frecuentemente encontrados en Bolivia. Las razones posibles para esta explicación pueden ser: que dos cepas de *T. cruzi* pueden coexistir en un mismo paciente y la existencia en Bolivia de varias cepas isoenzimáticas simpátricas en una misma casa y en un mismo vector (BRENIERE y col. en revisión). Los autores sugieren se efectúen estudios experimentales extensivos en animales.

Para terminar lo relacionado con los estudios efectuados sobre la bioquímica de *T. cruzi*, debemos indicar que actualmente se están realizando estudios sobre el análisis de la restricción de endonucleasas del DNA del cinetoplasto lo cual proporcionará un nuevo apoyo de valor clínico y epidemiológico para la identificación de diferentes cepas de *T. cruzi*.

RESERVORIOS

Una vez reconocido el carácter de la Trypanosomiasis Americana desde que se encontró el *T. cruzi* primero en un animal doméstico el gato, CHAGAS 1.909 (6) y después en un animal silvestre el armadillo CHAGAS 1.912, muchos investigadores han encontrado el flagelado en una gran variedad de animales domésticos, peridomésticos y silvestres. Se ha demostrado la infección doméstica en cobayos, gatos, conejos y algunos roedores silvestres GAMARRA GUTIERREZ 1.979 (28). En un estudio efectuado por BORDA M. 1.979 (11) se observa infección por *T. cruzi* en 605 de conejos cuis, 265 de carneros ovejas, en el 21% de cabras, el 15% de perros y 0% de gatos. Estos datos dan la imagen del grave problema que originan estos reservorios tan ligados a la vivienda por las costumbres de sus moradores.

Las investigaciones que fueron realizadas en los últimos decenios en los diferentes países latinoamericanos, demuestran la importancia cada vez mayor de la enzootia silvestre por el peligro potencial que ella representa, no solo en las zonas iniciales sino también en aquellas donde ya está establecido el ciclo domiciliario (BARETO 1.979) (12). Los ciclos silvestres y domiciliarios se encuentran involucrados, pudiendo el *T. cruzi* circular tanto desde los focos naturales hacia los ecotopos artificiales como también en sentido inverso.

DIAGNOSTICO LABORATORIAL - FASE AGUDA

Métodos Parasitológicos Directos: En la fase aguda de la infección, se recurre a la búsqueda del parásito circulante ya que en esta etapa la parasitemia es elevada. Sin embargo los resultados negativos no la excluyen. Para tal efecto se utilizan los métodos parasitológicos directos por observación al microscopio de un extendido de sangre o plasma, para su identificación morfológica.

El método de la gota gruesa permite estudiar un mayor volumen de sangre y es más útil que el

extendido cuando la parasitemia es baja. Es recomendable hacer repetidas preparaciones para lograr mayor eficacia.

También existen métodos de concentración como el método de Strout que da muy buenos resultados. CERISOLA J.A. y col. 1.972 (29).

Métodos Parasitológicos Indirectos: El xenodiagnóstico parece tener una buena sensibilidad en la fase aguda de la enfermedad reportándose 100% y 85% por CERISOLA y col. 1.972 (29) y RESTREPO M. & BOTERO D. 1985 (5) respectivamente. Sin embargo presenta el problema de la demora en obtener los resultados, lecturas a los 30, 60 y 90 días que resulta ser un inconveniente en la fase aguda de la infección.

Método Serológico: Detección del IgM anti-Trypanosoma cruzi: La importancia de esta determinación se basa en el hecho de que en una afección aguda, se produce la formación de inmunoglobulinas de tipo IgM, cuya presencia es bastante precóz, se recomienda se efectúe la técnica de inmunofluorescencia indirecta debido a que mediante dicha técnica se revela tempranamente la presencia de anticuerpos.

DIAGNOSTICO LABORATORIAL - FASE LATENTE Y CRONICA

Métodos Parasitológicos Indirectos: En la fase indeterminada y crónica los parásitos son muy escasos en la circulación y el diagnóstico parasitológico solamente se lo puede hacer en forma indirecta y el más recomendado es el Xenodiagnóstico. Este método si bien es específico, su sensibilidad es relativamente reducida en la fase crónica.

Xenodiagnóstico: El método consiste en la utilización de los vectores naturales mantenidos en el laboratorio y limpios de infección. Se utiliza cuatro cajas o frascos cilíndricos con 10 ninfas de triatomas en tercer estadio cada una. Las cajas se aplican sobre el brazo o antebrazo del paciente y se hace picar durante 30 minutos. Si en la sangre ingerida existen parásitos, se obtiene su multiplicación dentro del tubo

digestivo y posteriormente son observadas las deyecciones de los mismos, que se obtienen mediante una presión abdominal suave. El examen al microscopio debe ser minucioso requiriendo unos 10 a 15 minutos. Es recomendable que el hallazgo de *T. cruzi* es decir los preparados positivos sean confirmados por un segundo observador, esto debido a la existencia de otros flagelados que obligan al diagnóstico diferencial utilizando coloraciones específicas. (SCHENONE H., y col. 1.968) (3).

Dentro de estos métodos parasitológicos indirectos también se encuentran los cultivos e inoculaciones en animales, que son poco utilizados.

Métodos Serológicos: Detección de IgG anti-Trypanosoma cruzi

Cuando se introduce el parásito en el organismo humano, este provoca la formación de anticuerpos específicos tipo IgG, que aparentemente se mantienen constantes en la fase crónica y que pueden ser detectados utilizando varias técnicas serológicas, dentro de las cuales las más frecuentemente utilizadas son la reacción de fijación de complemento, inmunofluorescencia indirecta, hemaglutinación indirecta y aglutinación directa.

Los diferentes procedimientos serológicos que detectan la presencia de anticuerpos, indican indirectamente la existencia presente o pasada del parásito en el organismo. El diagnóstico seleccionado o elegido durante las fases latente y crónica es el serológico porque la tasa de anticuerpos específicos tipo IgG es en general elevada.

Cualquiera de los métodos serológicos empleados, si se realiza con el **rigor técnico necesario** y con los reactivos adecuados y recomendados por la OPS y OMS, muestran sensibilidad y especificidad satisfactorias para los fines de diagnóstico. Sin embargo se debe tener en cuenta que las técnicas serológicas se refieren solamente a la seroreactividad o seropositividad, ya que una **infección activa** únicamente se la puede diagnosticar al demostrar

la presencia de parásitos en la sangre.

El IBBA ha efectuado un estudio comparativo de cuatro técnicas serológicas CARRASCO y Col. 1.984 (31) inmunoelectroforesis IEF, reacción de fijación de complemento RFC, inmunofluorescencia indirecta IFI y la técnica inmunoenzimática de ELISA, habiendo encontrado una buena correlación cuantitativa entre ellas y una concordancia entre el 94,6 al 99,2%. Podrían ser clasificadas de acuerdo a su porcentaje de detección y según nuestra experiencia como ELISA con mayor sensibilidad frente a IFI, RFC, e IEF en forma decreciente.

Este defecto puede solucionarse con el uso de reacciones serológicas más específicas. Para este efecto el IBBA (BRENIERE et al. 1987) (32) ha evaluado un microtest de doble difusión que permite identificar el arco 5 específico de *Trypanosoma cruzi* (AFCHAIN 1.978), (33) mediante una reacción de identidad, encontrándose en un 84% de los pacientes con infección comprobada pero nunca en pacientes con *Leishmania* o controles. Además se evaluó un test de inmunocompetición tipo ELISA utilizando anticuerpos monoclonales frente al antígeno 5 específico de *T. cruzi*, encontrándose reactividad en un 94%. Ambas técnicas son muy específicas.

El otro problema del diagnóstico es el de la sensibilidad. En efecto hemos encontrado casos de pacientes con patología evidente pero con ausencia de anticuerpos (BRENIERE et al. 1.984) (34), en una proporción del 2,7%. En lo que concierne a estos casos de inmunodepresión o ausencia de anticuerpos específicos de *T. cruzi*, se sugiere efectuar un xenodiagnóstico que podría ayudar a detectar a estos pacientes; los cuales podrían presentar en el futuro un mal pronóstico de la enfermedad.

ETIOPATOGENIA

I. Consideraciones Generales, Transmisión y Vía de entrada.- El ingreso del *Trypanosoma* se realiza por la herida de la piel que produce el rascado después de la picadura del parásito y que al mismo

tiempo por probablemente algo parecido al reflejo gastrocólico expelle heces semilíquidas contaminadas, además de formas metacíclicas del trypanosoma en regiones descubiertas de la piel y en la conjuntiva ocular, el escozor y el rascado favorecen la penetración. La transmisión transplacentaria, fue descrita por Dao en Venezuela y posteriormente, por Gavaller en 1953, este mecanismo ha sido reconocido posteriormente por otros investigadores. **La infección de insectos contaminados** y los accidentes de laboratorio donde se manipulan parásitos, deben considerarse en el mecanismo de vía de entrada de la infección. La transmisión de la enfermedad **durante transfusiones sanguíneas**, en áreas endémicas es frecuente y señala una preocupación cada día más alarmante, y vinculada a normas de Salud Pública.

La infección a través de la leche materna fue señalada una sola vez por Mazza en 1.936

II. En el contexto de la cadena epidemiológica diremos que al ingresar el Trypanosoma Cruzi al organismo se produce un **proceso inflamatorio**, ingresan formas trypomastigotas, metacíclicas a las células reticuloendoteliales de la piel provocando el **Chagoma**, después los amastigotes penetran en otras células (corazón, neuroglia), proceso que se conoce con el nombre **Complejo primario**, que se desarrolla después de un período de incubación corto de una semana y dura un mes.

III. Generalización.- Después de una semana aproximadamente los parásitos penetran en la corriente sanguínea, produciendo un estado septicémico con metástasis hematógena. Hasta ahora sabemos que las células musculares son las únicas parasitadas.

De lo anterior se infiere que el parásito durante su pasaje en la sangre lo hace en forma de Trypanosoma, no sabemos cuánto tiempo circula, ni porqué abandona el torrente circulatorio, ni cómo lo hace selectivamente. El

Trypanosoma necesita carbohidratos para su supervivencia, parece "probable" que un producto precursor de su metabolismo, alcanza la sangre, actuando como "gatillo" informando al parásito la proximidad de células cuyo contenido es rico en glucógeno. Es a este nivel que el Trypanosoma deja los capilares, perforando activamente su pared y finalmente la membrana plasmática de la célula huésped una vez en su interior se transforma en leishmania. Posteriormente acontece una división binaria y el parásito se multiplica durante un periodo de una semana, en una cavidad quística. (33).

La maduración posterior de las formas leishmánicas son uniformes, pero no todas logran salir activamente del pseudo-quiste, la mencionada maduración requiere de condiciones bioquímicas adecuadas. Los trypanosomas maduros vuelven al torrente circulatorio para continuar su ciclo, los que no pudieron salir quedan como leishmanias y se destruyen; en esta destrucción los productos del pseudoquiste, parásitos muertos, líquido y otros materiales **tóxicos celulares** determinan un proceso inflamatorio confluyente que da la impresión de una infiltración flemonosa que desdibuja el origen primario multifocal. El proceso inflamatorio remata en la formación de granulomas, los que evolucionan a fibrosis y que no se observa en la fase crónica con tanta facilidad.

IV. Lesiones Degenerativas.- Para quienes no somos patólogos la anterior descripción es impactante, aunque parece ser, que el fenómeno inflamatorio es autolimitado y no ataca a otros órganos. Somos conscientes de nuestras limitaciones en la consideración de que varias teorías conocidas acerca del mecanismo intrínseco en sí, nuestro deseo es el amalgamar en un concepto si no, del todo unitario, comprensible. Vianna en 1.911 describió en el Sistema Nervioso Central "una alteración más o menos marcada de las células ganglionares y su desintegración en la velocidad de los pseudoquistes roto". Monkeberg menciona en 1.924 severas lesiones de nervios y ganglios en corazones de perros experimentalmente infectados por Trypanosoma Cruzi. Durante la

ruptura del pseudoquiste coexisten lesiones degenerativas e inflamatorias, aparentemente las degenerativas son las primeras en presentarse. Koberle en 1.957 y en 1.959 (12) sugiere la presencia de una sustancia neurotóxica, que sería liberada después de la destrucción de leishmanías y que actuarían localmente y/o a corta distancia.

El hecho de que aproximadamente el 80% de las células ganglionares pueda ser destruido en la fase aguda, podría constituir el pilar fundamental revelador, de la Teoría Neurogénica de Koberle en la enfermedad de Chagas, una denervación del sistema nervioso autónomo Andrade primero y después Dominguez & Suárez en 1.963 no encontraron correlación experimental con el concepto de la teoría neurogénica anteriormente descrita. Por otra parte, en el marco de interés de elucidar estos aspectos de patogénesis se citan las siguientes teorías:

-La teoría mecánica que relaciona la fase crónica con la invasión de las fibras miocárdicas por los parásitos y la destrucción de las fibras del músculo a través de la ruptura de los quistes de leishmanias (Chagas 1.909).

-La teoría tóxica expresa que las fibras serían destruidas por metabolitos tóxicos y relacionados también por la puesta en libertad de pseudoquiste roto.

-La teoría vascular preconizaba la interacción de un fenómeno isquémico en el daño celular, y sobre todo a nivel de las arterias coronarias. Sin embargo Rosenbaum & Moia en 1.953 comunicaron que el sistema coronario no se encuentra involucrado en el enfermo chagásico.

-La teoría alérgica sustentada primero en 1.940 por Mazza y Jorg, no encontró relación entre el número de parásitos y una adecuada respuesta, lo mismo sustentó Cossio en 1943. Andrade en 1.958 consideró la **Teoría Inmuno alérgica**.

Hasta ahora se entrevé que varios mecanismos pueden estar en juego y que la denervación del

sistema autónomo y los procesos inmunoalérgicos son posiblemente los más dignos de mención.

Las alteraciones anatomopatológicas serán consideradas en detalle en función a que la enfermedad de Chagas ataca varios aparatos y sistemas.

BIBLIOGRAFIA:

1.- Chagas C: sobre un novo Tripanosoma up. tropen tira. Bol Seep S Burl: 1909; 1:250.

2.- Porata A. Bibliografía Brasileira sobre Doença de Chagas (1909-1979) Edición Brasilia.

3.- Gomez, Pereira: Características de moratalidade urbana por doença de Chagas. Distrito Federal, Brasil. Boletín Oficina Sanitaria Panamericana 1984; 96:213-221.

4.- Tropical Disease Research TDR. Seventh Programme Report January 1983 December 1984. UNDP/WORLD BANK/WHO Special Programme for Research and Trining in Tropical Diseases pp. 6/5.

5.- Restrepo M. Boetro D: Parasitología Humana. (Ediciones Corporación para invesgigaciones biológicas) 1985; pp. 252.

6.- Chagas C: Nova tripanosomase humana. (Estudios sobre a morfología c.o. ciclo evolutivo do Schizotrypanum cruzi n. ge., s.s.p., agente etiológico de nova entidade morbida do homen.

7.- Segura E L, Gonzales C S M: Relación huésped-parásito en T. Cruzi. Factores Biológicos y ecológicos en la Enfermedad de Chagas. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. OMS. Tomo II 1985; pp. 263-269.

8.- Amato - Neto V: Trasmissoa por transfusao de sangue. Congreso Internacional sobre Doença de Chagas, Río de Janeiro, Julho 1979; pp. 421.

9.- Miguez H, Carrasco R, Camacho: Incidencia de serología positiva para Trypanosoma cruzi en dos bancos de sangre de la ciudad de La Paz. Anuario IBAA 1986-1987. pp. 209-211.

10.- Breniere S. F, Bailly M, Carrasco R, Carlier Y: Transmission transplacentaire des anticorps anti-Trypanosoma cruzi. Cah Orstom Ser Ent et

Parasitol 1983; 21:139-140. En español: Anuario IBBA 1986-1987, pp. 207-208.

11.- Carcavallo R U: Sinopsis Epidemiológica de la Enfermedad de Chagas. Factores Biológicos y Ecológicos en la Enfermedad de Chagas. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. OMS 1985. Tomo II: 275.

12.- Pereira Barreto M: Reservorios del *Trypanosoma cruzi* Chagas 1909. Factores Biológicos y ecológicos en la Enfermedad. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. OMS, 1985. Tomo II.

13.- Borda M: Estudios del estado actual de las investigaciones tendientes al control del Mal de Chagas en Bolivia "Universidad Mayor de San Simón" - Cochabamba. 1979.

14.- Torrico R AÇ Enfermedad de Chagas en Bolivia. Rev Goiana Med. 1956; 5:375.

15.- Tibayrenc M: Note preliminaire su le isoenzymes de *Triatoma infestans* (Hemiptera Reduviidae), vector de la maladie de Chagas en Amerique Latine. Cah Orstom Ser Ent Parasitol 1980; 18:71 - 73.

16.- Bullini L. Sboroni V: Electrophoretic studies of gene enzyme systems; micro-evolutionary and phylogenetic inferencia. Boll Zool 1980; 47 (Suppl).

17.- Dujardin J. P, Tibayrenc M. Vargas E. Maldonado L, Desjeux P, Ayala J F: Lack of speciation between wild and domestique *Triatoma infestans*: isoenzyme evidence from *Triatoma* and from *Trypanosoma cruzi* stocks isolated from them. J. Med 1987; 24:40-45.

18.- Dujardin J P, Tibayrenc M: Etude de 11 enzymes et donees de genetique formelle pour 19 loci enzymatiques chez *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae). Ann Soc. Belge Med Trop 1985; 65: 271-280.

19.- Cazzullo J J, Segura E L: *Trypanosoma cruzi*. Factores Biológicos en la Enfermedad de Chagas. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud OMS 1985. Tomo II pp. 251.

20.- Toye P J: Isoenzyme variation in isolates of *Trypanosoma cruzi*. Trans R Soc. Trop Med Hyg 1974; 68:47.

21.- Tibayrenc M, Miles M: A genetique comparison between Brazilian and Bolivian zymodemes of *Trypanosoma cruzi*. 1983; 77:76-83.

22.- Tybayrenc M, Cariou M L, Soligman M: Interpretation genetique des zymogrammes des flagelles des genres *Trypanosoma* et *Leishmania*. C R Acad Sc Paris 1981; 292: 623 - 625.

23.- Tibayrenc M, Cariou M L, Solignac M, Carlier Y: Arguments genetique contre l'existence d'une sexualite chez *Trypanosoma cruzi*. Implications taxonomiques. C R Acad Sc Paris 1981; 293: 207-209.

24.- Tibayrenc M, Ward, Moya A, Ayala F J: Natural populations of *Trypanosoma cruzi*, the agent of Chaga's disease, have a complex multiclonal structure. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83: 115-119.

25.- Tibayrenc M, Desjeux P 1983: The presence in Bolivia of two distinct zymodemes of *Trypanosoma cruzi* circulating sympatrically in a domestic transmission cycle. Trans R Sc Trop Hyg 1983; 77:73-75.

26.- Tibayrenc M, Hoffman, Poch O, et al: Additional data on *Trypanosoma cruzi* isoenzymatic strains in Bolivian domestic cycles. Trans R Soc Trop Med Hyg 1986; 80:442-447.

27.- Miles M A: *Trypanosoma* and *Leishmania*: The contribution of enzyme studies to epidemiology and taxonomy. In: Adaptation and taxonomic significance of protein variation. Symposium of the Systematics Association, York, 13-15, 1983 Academic Press (London).

28.- Gamarra - Gutiérrez L: Epidemiología de la Enfermedad de Chagas. En: Enfermedad de Chagas (Alfredo Romero, Ed) Editorial Amigos del Libro (La Paz) 1979.

29.- Cerisola J A, Rosso M C, Del Prado C E, Josami L B, Rohweidder W: Estudio comparativo de diversos métodos parasitológicos en la Enfermedad de Chagas Agudo. Simposio Internacional sobre Enfermedad de Chagas. Bol. Soc. Arg Parasit 1972; 97:100.

30.- Schenone H, Alfaro E, Reyes, Paucher E: Valor del serodiagnóstico en la Enfermedad de

Chagas crónica. Bol Chil Parasitol. 1968; 23, 149;154.

31.- Carrasco L R, Breniere S F, Miguez V H, Desjeux P, Lemesre J L, Carlier Y: Estudio comparativo de cuatro técnicas serológicas inmunológicas en el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Anuario IBBA 1983 - 1984. pp. 51.

32.- Breniere S F, Carlier Y, Carrasco R, et al: Specific immunodiagnosis of Chagas disease: Immunodiffusion test using a specific anti-Trypanosoma cruzi component 5, Trop Geogr Med Trop Med 1987; 39: 281 - 286.

33.- Afchain D, Fruit J, Yarzabal L, Capron A: Purification of specific antigen of Trypanosoma cruzi from culture forms. Amer J Trop Med Hyg 1978; 27:478 - 482.

34.- Breniere S F, Poch O, Selaez H, et al: Specific humoral depression in chronic patients infected by Trypanosoma cruzi. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1984; 26:254-258. En español: Anuario IBBA 1986 - 1987 pp. 181 - 185.

35.- Koberle C: The Neurotoxin. Inst Oswaldo Cruz. 1920.

CS 25949