

I. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Chagas (ECh) es zoonótica, causada por el parásito *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). Se estima que en América Latina alrededor de 16-18 millones de personas están infectadas con este parásito y, de éstas, 50,000 mueren aproximadamente cada año. En México y América Central se calcula que 72,000 personas padecen la enfermedad.

Estudios realizados en Guatemala demostraron que esta enfermedad es endémica en los departamentos de Chiquimula, Jalapa, Zacapa, Jutiapa y Santa Rosa, con una seroprevalencia de 5.28% a 38.8%. Estos datos indican que en Guatemala la ECh es un problema de salud pública. Aunque estos estudios aportan información de utilidad, aún se desconocen aspectos básicos de la epidemiología, especialmente lo relacionado a problemas cardíacos que se asocian a esta enfermedad. Este último aspecto, motivó la realización de este estudio y poder así comprender mejor la ECh en Guatemala.

Este estudio se realizó en dos comunidades de Jalapa, El Carrizalito y Agujitas, ya que en estudios, mencionados anteriormente, se encontró que en niños de edad escolar la seroreactividad era de 30% y 10% respectivamente.

Además, este estudio permitió determinar la seroprevalencia en los adultos de estas comunidades y la proporción de enfermedad cardíaca asociada a la infección por *T. cruzi*; así como, provee de información que ayudará al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) en los programas de control y prevención ya establecidos en dichos municipio. Por último, la información colectada contribuye a entender la patogenicidad de esta enfermedad en nuestro país.

II. ANTECEDENTES

A. Definición

La ECh que es conocida también como Tripanosomiasis Americana, es una zoonosis protozoaria causada por el hemoflagelado *T. cruzi*. El parásito es transmitido a hospederos vertebrados por insectos hematófagos de la subfamilia Triatominae (Schmunis 1994). El "Center for Diseases Control and Prevention" (CDC) estima que en el continente Americano unas 16-18 millones de personas están afectadas con la ECh, y de estos 50,000 mueren cada año (CDC 2003). Además de las condiciones biológicas, las condiciones de pobreza en las que vive la población rural en América Latina favorece el establecimiento de esta enfermedad ya que las viviendas rurales con paredes de bajareque o adobe y techos de paja son el hábitat preferido de los triatominos (Schmunis 1994).

B. Historia de la enfermedad

La enfermedad fue descubierta y descrita en 1909 por el Dr. Carlos Ribeiro Justiniano Das Chagas, médico salubrista que a principios de siglo trabajaba en el Instituto Bacteriológico de Manguinhos (hoy Instituto Oswaldo Cruz) de Río de Janeiro, Brasil (Alvarez 1999).

Durante la campaña antimalárica en la vía férrea del Ferrocarril Central de Brasil en el Noreste del Estado de Mina Gerais, Chagas encontró un insecto hematófago, que abundaba en la chozas de barro y paja y se alimentaban del hombre durante la noche (Alvarez 1999).

Chagas capturó estos insectos y los identificó como *Panstrogylus megistus* (*P. megistus*). En el intestino posterior de *P. megistus* encontró parásitos con características morfológicas de *Crithidia sp.* Chagas envió estos insectos al Dr. Oswaldo Cruz para hacer el xenodiagnóstico utilizando monos de la especie *Callitrix penicillata*. Treinta días después de la picadura encontró tripanosomas en la sangre periférica del mono. Estos tripanosomas tenían una morfología distinta a cualquier especie del género *Tripanosoma*

descrita con anterioridad. Después de varios estudios de inoculación del parásito en diferentes animales de laboratorio, Chagas nombró a este parásito como *Schyzotrypanum cruzi*, en homenaje a su maestro Oswaldo Cruz. Este parásito se conoce actualmente como *Tripanosoma cruzi* (Alvarez, 1999; Wendel *et al.* 2004).

El primer caso de Tripanosomiasis Americana descrito a profundidad proviene de Lassance, Brasil, en donde Chagas encontró a una niña en la fase aguda de la enfermedad y vio cómo la parasitemia se eliminaba, con la consecuente desaparición de los síntomas. En los años siguientes Chagas se dedicó a describir las características de la fase crónica: manifestaciones cardiológicas, gatrointestinales y neurológicas. En 1911 describió la transmisión congénita de esta enfermedad (Umezawa 2001; Wendel *et al.* 2004).

En este mismo año Chagas recalcó que el control de la transmisión sería la estrategia más adecuada para combatir esta enfermedad y propuso tres aspectos básicos a considerar: 1) que el impacto epidemiológico y social de la enfermedad sería importante de tomar en cuenta, considerando la alta dispersión del vector y la posibilidad de una alta prevalencia de la infección en humanos en Brasil y América Latina; 2) que los programas gubernamentales deberían basarse en la prevención porque la cura de la enfermedad presentaba grandes problemas 3) el enfoque de la intervención para interrumpir la transmisión sería el control del vector ya que es el punto más vulnerable en la cadena epidemiológica, aunque Chagas supuso que podrían existir otros mecanismos de transmisión tales como la congénita (Días *et al.* 1999).

Durante los primeros 30 años después del descubrimiento de la enfermedad, el conocimiento de ésta se limitó a los aspectos entomológicos y a la descripción de la fase aguda. No fue sino hasta 1940, en Bambuí, Brazil, que se implementó el uso de serología para el diagnóstico de la infección crónica, aunque Chagas ya había utilizado esta metodología en 1913. De igual manera, el conocimiento sobre la cardiopatía chagásica crónica, para la cual, en Brasil entre 1930 a 1940, se reportaban solamente 45 casos, evolucionó de tal manera que para 1948 el número de casos reportados era de 600. En contraste, entre 1909 a 1948 los casos reportados para la fase aguda eran

2000, la mayor parte de ellos en Argentina, Brasil y Uruguay. En 1932 Chagas reportó que la enfermedad no se presentaba solamente en Brasil, Argentina y Uruguay sino también en Perú, Venezuela, El Salvador y Panamá (Días *et al.* 1999).

Entre 1943/1944 en Brasil se reportó que el 70% de las viviendas estaban infestadas con triatominos; que el 30-40% de las chinches tenían *T. cruzi*, y que la seroprevalencia en niños menores de 10 años viviendo en el área rural, era de 45%. En 1943 y 1961 se establecieron dos líneas de investigación: 1) el control de la transmisión enfocada hacia el control del vector, y 2) el estudio y caracterización clínica de la cardiopatía crónica. De 1960 a 1970 se inició el control del vector en Brasil y Venezuela, utilizando insecticidas residuales y mejorando el tipo de viviendas (Días *et al.* 1999).

Entre 1980 y 1990, con la aparición del sida y como parte de la iniciativa para proporcionar sangre segura a la población se empezó a realizar pruebas serológicas para la ECh, en donadores de sangre. En los años siguientes se creó la iniciativa del Cono Sur para la eliminación del *T. infestans* y el control de la transmisión por transfusiones sanguíneas. En la Conferencia Global para la Eliminación de Enfermedades en Atlanta, E.E.U.U (1998), se consideró que la ECh podría ser eliminada del Cono Sur para el año 2010 (Días *et al.* 1999).

C. Agente etiológico

1. Taxonomía. Como se dijo anteriormente, *T. cruzi* se caracteriza por la presencia de un flagelo y una única mitocondria en la cual se encuentra el cinetoplasto. Es el único tripanosoma patógeno a humanos que se puede transmitir por las heces del vector invertebrado, a diferencia de otros tripanosomas que se transmiten por la saliva (Carlier 2003). Puede confundirse con *T. rangeli*, el cual es otro parásito flagelado que también se encuentra en los triatominos y puede infectar a humanos pero no es patogénico (Brenner 2004). *T. cruzi* se puede clasificar por sus características morfológicas y biológicas (Carlier 2003).

Superreino	Eucariota
Sin rango	Euglenozoa
Orden	Kinetoplastida
Familia	Trypanosomatidae
Género	<i>Trypanosoma</i>
Subgénero	<i>Schizotrypanum</i>
Especie	<i>Trypanosoma cruzi</i> (Bischoff <i>et al.</i> 2003)

El aislamiento y estudio de varias poblaciones de *T. cruzi*, ha demostrado que *T. cruzi* no es una población homogénea sino que se compone de una variedad de zimodemos con diferentes características que circulan en los ciclos domésticos y selváticos en una misma población (Brener *et al.* 2004).

La utilización de varios métodos filogenéticos han determinado dos divisiones para *T. cruzi*, *T. cruzi* I que corresponde al zimodemo I y *T. cruzi* II al zimodemo II. Se han encontrado cinco subgrupos dentro de *T. cruzi* II (a hasta e). Estas cepas evolucionaron por separado y se propuso que *T. cruzi* I se asocia al vector *Rhodniini* y *T. cruzi* II al vector *Triatomiini*. Se ha observado que *T. cruzi* II se encuentra principalmente en los países del sur de Sur América, donde se observan los megasíndromes. En cambio *T. cruzi* I es endémico del norte de Sur América y América Central donde la enfermedad es menos severa (Miles *et al.* 2003).

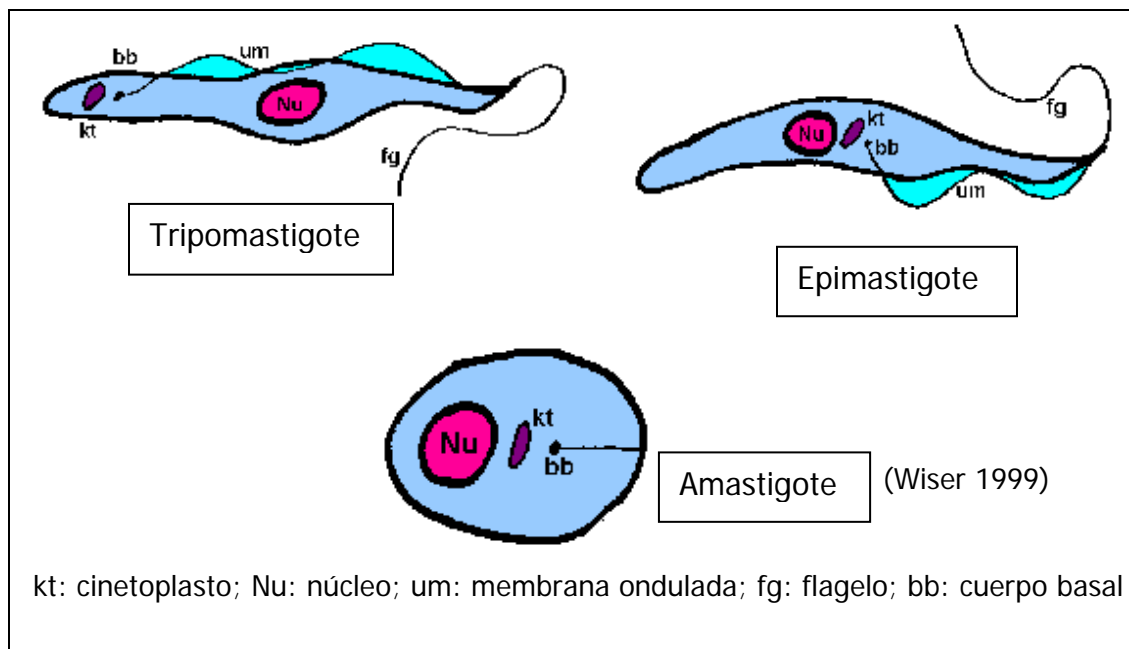
2. Morfología y estructura. *T. cruzi* posee una mitocondria tubular única con ácido desoxiribonucleico (ADN). El cinetoplasto es una red fibrosa de ADN que constituye 20-25% del ADN del parásito y se localiza en la mitocondria. El ADN está organizado en asociaciones de minicírculos y maxicírculos. Cada cinetoplasto posee 20,000-25,000 minicírculos, esenciales para su ciclo de vida, pero la función de estos aún no se ha establecido. Los maxicírculos codifican enzimas que participan en el metabolismo del parásito. El tamaño y forma del cinetoplasto depende de los diferentes estadios (Brener *et al.* 2004).

El flagelo está conectado al cuerpo basal y emerge de una invaginación especial, la bolsa flagelar, que parece estar relacionada con la ingesta y la toma de nutrientes del medio externo (Brener *et al.* 2004).

T. cruzi cambia de forma durante su ciclo de vida. Estas se identifican según la posición del cinetoplasto en relación con el núcleo y el apareamiento del flagelo (ver figura 1) (Brener *et al.* 2004). El tripomastigote tiene el cinetoplasto (kt) en la parte posterior del parásito, opuesto al núcleo (Nu). El flagelo sale de la parte posterior y se dobla hacia el cuerpo del parásito. Esta unión del flagelo al cuerpo forma una membrana ondulada (um) que se expande hacia todo el largo del parásito, y el flagelo libre emerge de la parte anterior. La membrana ondulatoria funciona como una aleta e incrementa la movilidad del organismo. En el epimastigote el kt está localizado en el centro, justo antes del Nu, y el flagelo (fg) emerge del centro del parásito formando una membrana ondulatoria más pequeña. Estos son menos móviles que los tripomastigotes. El amastigote es más esférico y no posee un flagelo libre, ya que es la forma intracelular del parásito (Wiser 1999).

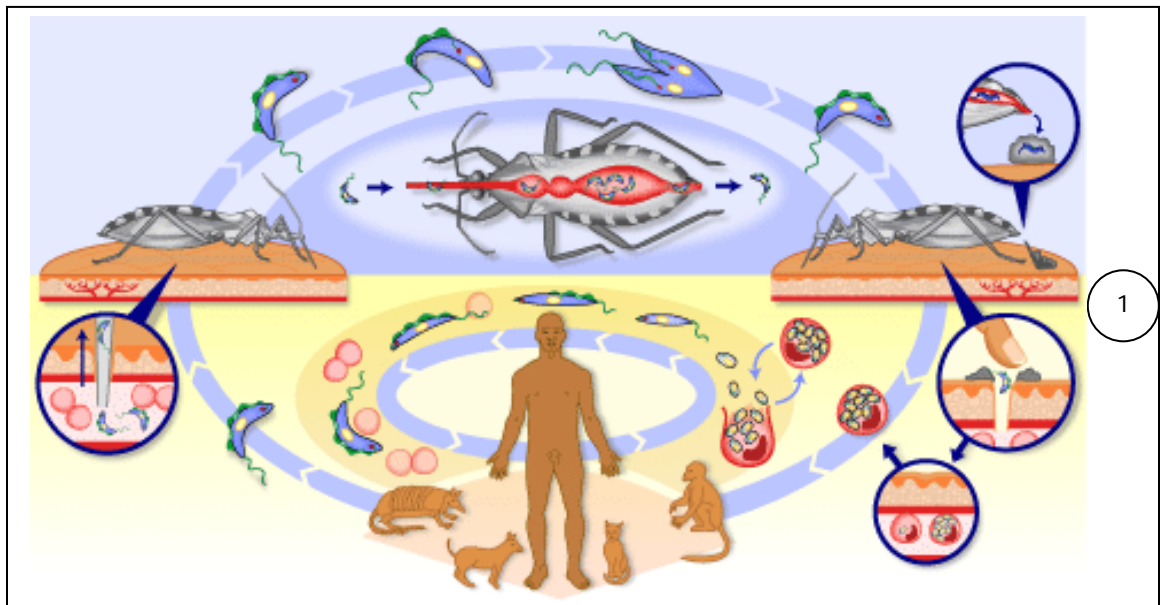
Figura 1

Formas del *T. cruzi*



3. Ciclo de vida (Figura 2). *T. cruzi* se transmite al hospedero vertebrado por triatomíneos hematófagos. Estos insectos se alimentan de sangre; mientras se alimentan defecan y en las heces liberan el tripomastigote metacíclico. Regularmente al frotar el material fecal infectado, el tripomastigote penetra por la herida que deja el insecto en la piel al alimentarse (paso 1) El parásito también puede penetrar por las membranas mucosas y folículos pilosos al rascarse la piel o por los ojos al tocarlos con las manos infectadas. Luego el tripomastigote invade las células del tejido y se transforma en amastigote (paso 2). El parásito es capaz de invadir muchos tipos de células, pero los órganos y tejidos más afectados son: hígado, bazo, nódulos linfáticos, músculo liso, esquelético y cardíaco. Los amastigotes se reproducen por fisión binaria dentro del citoplasma de la célula hospedera, hasta que se satura la célula (Wiser 1999).

Figura 2
Ciclo de vida de *T. cruzi*



(TDR/Wellcome Trust 2004)

El ciclo intracelular dura un promedio de cuatro días. Luego de varias divisiones los amastigotes se diferencian a tripomastigotes y se liberan de la célula infectada (paso 3). Estos tripomastigotes invaden otras células hospederas o entran al sistema circulatorio.

Los que invaden las células hospederas se transforman a amastigotes y se repite el proceso de replicación (Wiser 1999).

Los que penetran al sistema circulatorio pueden ser ingeridos por otro triatomo al momento de la siguiente alimentación (paso 4). Dentro del tracto digestivo del vector el parásito se diferencia a epimastigote (paso 5). El epimastigote se replica varias veces por fisión binaria y pasa por el tracto digestivo del insecto para unirse al epitelio de la glándula rectal. Los epimastigotes cesan su división y se diferencian a tripomastigotes. Después maduran a la forma infectiva, tripomastigotes metacíclicos, se desprenden de las células epiteliales y esperan en el lumen del recto a ser excretados (paso 6) (Wiser 1999).

La transformación de los tripomastigotes a tripomastigotes metacíclicas es una preadaptación al hospedero vertebrado, ya que los epimastigotes pueden ser lisados por el complemento del hospedero por lo que no podría ser la forma infectiva para el vertebrado (Wiser 1999).

D. Vector

Los vectores de la enfermedad pertenecen a la Clase Insecta, Orden Hemiptera, Familia Reduviidae y Subfamilia Triatominae. Existen 15 géneros y 100 especies de triatomos, 36 entran en contacto con el hombre aunque solamente 12 se consideran vectores de ECh y los que muestran un mayor impacto son: *P. megistus*, *R. prolixus*, *T. dimidiata*, *T. pallidipennis* y *T. infestans* (Ver Figura 3) (Goddard 1999; Instituto de Salud Carlos III 2002). En Guatemala se les conoce comúnmente como chinche picuda, talaje o telepate.

Los triatomos son hematófagos obligados, con metamorfosis incompleta porque carecen de la fase de larva (Instituto de Salud Carlos III 2002). La hembras depositan de 150 a 300 huevos por postura; de cada uno eclosiona una ninfa que sufrirá cinco estadios nidales, necesitando en cada uno alimentarse con sangre para progresar al siguiente estadio; por lo que el riesgo epidemiológico no es solamente para la fase

adulto y son vectores tanto hembras como machos (Instituto de Salud Carlos III 2002). El ciclo de vida dura de 4 a 24 meses, dependiendo de la especie y de las condiciones ambientales. Los vectores más importantes para la ECh, generalmente tienen 1 ó 2 ciclos por año. Los adultos se diferencian de los estadios inmaduros (ninfas) por la presencia de alas y genitales totalmente desarrollados (Figura 4). Los adultos y estadios inmaduros comparten hábitat y como se mencionó anteriormente poseen hábitos alimenticios similares. Los adultos y estadios inmaduros, con un ciclo selvático, viven en madrigueras y nidos de animales salvajes, tales como aves, murciélagos hematófagos, ardillas, zarigüeyas y armadillos, de quienes se alimentan cuando el animal duerme. Muchas de las especies se han adaptado a vivir dentro y cerca de las casas, donde se alimentan de humanos o animales domésticos, incluyendo gallinas, ganado, ovejas, gatos y perros. La alimentación toma entre 10 a 25 minutos. En el día los insectos descansan en grietas oscuras cerca de la fuente de alimento (WHO 1997).

E. Reservorios

Solamente los mamíferos son susceptibles a ser infectados por *T. cruzi*. Las aves, anfibios y reptiles tienen una resistencia natural a la infección. En el ciclo doméstico, los mamíferos susceptibles a ser infectados, además de humanos, son perros, gatos, ratones y conejos. Cerdos, ovejas, ganado vacuno y caballos sólo manifiestan una parasitemia transitoria y no son importantes en el ciclo de transmisión de la enfermedad (Carlier 2003).

F. Aspectos clínicos e inmunopatológicos

Para 1980, la morbilidad para la cardiopatía chagásica se calculaba en 1 200 000 afectados de los cuales el 10% presentaban problemas severos, mientras que algunas personas pueden infectarse y nunca presentar síntomas de la enfermedad. Para la ECh se han descrito tres fases: aguda, indeterminada y crónica, cada una con sintomatología diferente (CDC 2003).

Figura 3

Distribución geográfica de los triatomos más importantes en la transmisión de la Enfermedad de Chagas

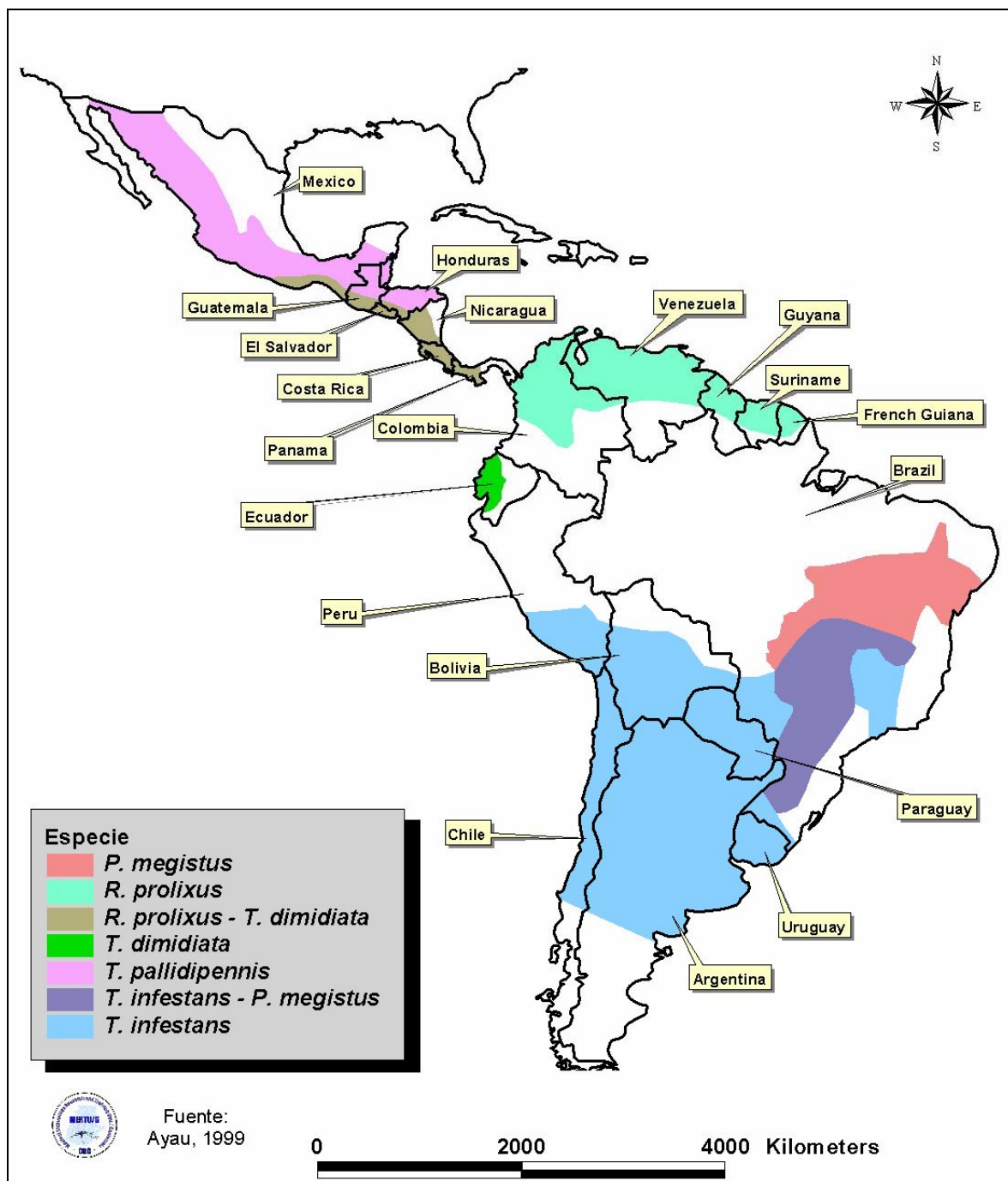
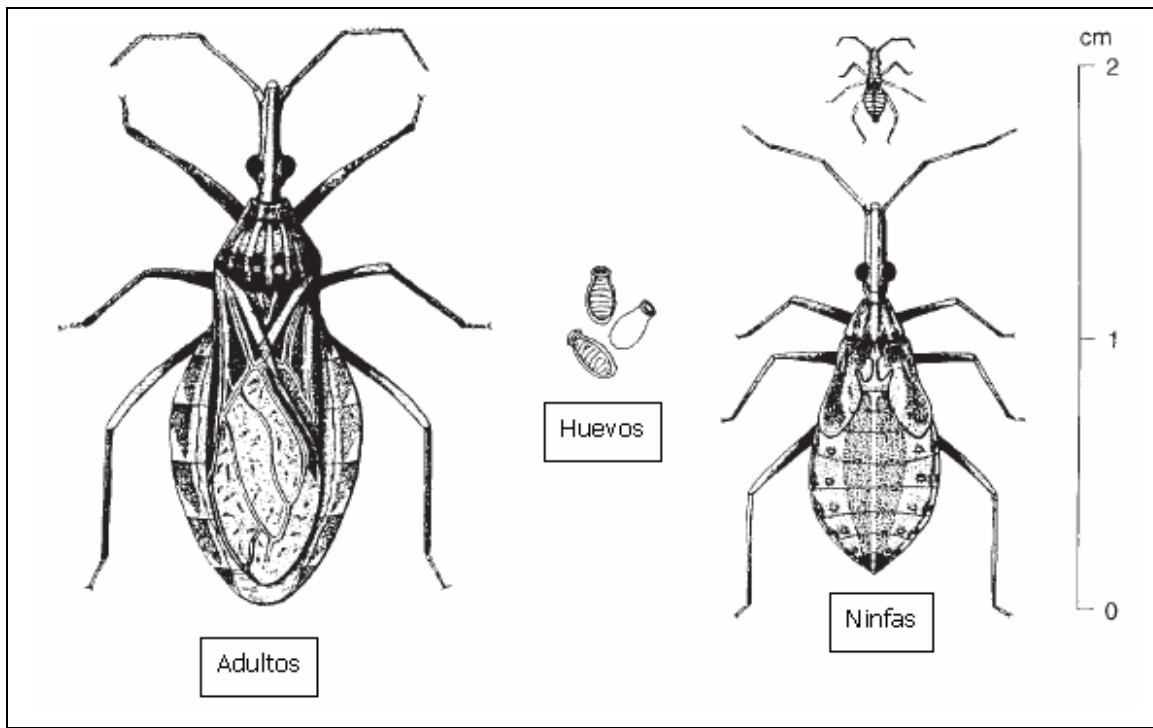


Figura 4
Estadios de los Triatominos



1. Fase aguda. La fase aguda inicia cuando los tripomastigotes metacíclicos penetran, a través de la piel rasgada o las membranas mucosas y son fagocitados por los macrófagos y otras células locales. Los parásitos se multiplican causando una ruptura celular y una reacción inflamatoria de intensidad variable. Puede presentarse una lesión cutánea, o chagoma, que consiste en un nódulo de 1 a 3 cm de ancho, elevado, rojizo y un poco doloroso. Generalmente se acompaña de una inflamación satelital de los nódulos linfáticos. Cuando la inoculación se presenta en la mucosa ocular, resulta en una conjuntivitis unilateral y puede haber un edema en los párpados, o signo de Romaña. Este síntoma no es muy común pero si se presenta puede ayudar a diagnosticar la enfermedad (Warren *et al.* 1990).

Esta fase se caracteriza por una infección activa que se asocia a una inflamación y daño al miocardio. En esta fase la mayoría de personas son asintomáticas o los síntomas que presentan son muy leves. El período de incubación es de 1-2 semanas y los niños están más expuestos a presentar síntomas físicos, porque su sistema

inmunológico no está completamente desarrollado. Los síntomas clínicos son: fiebre, malestar general, inflamación de los nódulos linfáticos, hepatoesplenomegalia, vómitos y diarrea. Algunos de estos síntomas se resuelven espontáneamente 3-4 meses después de la picadura del vector. En este período, un número pequeño de individuos desarrollan complicaciones tales como miocarditis y meningoencefalitis, las cuales pueden causar la muerte (Wiser 1999).

Durante esta fase la fiebre normalmente es moderada, con picos nocturnos de 38°C. Los síntomas sistémicos aparecen alrededor de la segunda o tercera semana de la infección. Se puede presentar edema subcutáneo en la cara, piernas o pies que no se relaciona con el sitio de penetración del parásito ya que es de origen linfático. El aumento del tamaño de los nódulos linfáticos, el hígado y el bazo se relaciona con la respuesta del sistema fagocítico mononuclear. La hepatoesplenomegalia usualmente es moderada (Warren *et al.* 1990).

Cuando se presenta una cardiopatía, ésta puede estar asociada a pericarditis y endocarditis aguda. Esta cardiopatía sólo se puede diferenciar de otras de etiología diferente, por estudios epidemiológicos y el aislamiento del parásito. Las manifestaciones clínicas y radiológicas no reflejan la intensidad de las alteraciones anatomopatológicas que se pueden identificar en los electrocardiogramas (ECG). Los cambios en los ECGs no son muy característicos de la fase aguda, a diferencia de los de la fase crónica (Warren *et al.* 1990).

Cambios electrocardiográficos: El incremento de espacio intersticial produce edema e infiltración celular, esto causa una difusión del oxígeno y aparece la onda T negativa o una desviación positiva de los segmentos ST-T. Infiltraciones inflamatorias del sistema de conducción AV alteran la propagación del impulso supraventricular, que resulta en varios bloqueos de conducción. El hallazgo más común es la taquicardia sinusal, y se atribuye a la destrucción de las células parasimpáticas del ganglio en el corazón. La intensidad del segundo sonido del corazón normalmente decrece. Pueden ocurrir soplos funcionales debido a un problema de la válvula producido por la dilatación del anillo valvular (Warren *et al.* 1990).

a. Inmunopatología. En esta fase el hospedero presenta dos tipos de inflamación en el corazón, una local y la otra dispersa. La inflamación local se da por la ruptura de las fibras parasitadas y se ha encontrado la presencia de inmunoglobulinas y el complemento, sugiriendo la participación temprana de la respuesta inmune humoral. A la inflamación local le sigue una inflamación más intensa y dispersa, la cual no esta relacionada con la presencia del parásito (Zilton 1999).

En la inflamación dispersa se observan miocitos necróticos sin parásitos y daños celulares causados por el sistema inmune. Los daños provocados por el sistema inmune se dan por la adhesión de las células mononucleadas a la membrana del miocito. Los daños que ocurren en las células no parasitadas pueden deberse a: un daño inmunológico después de la adsorción de los antígenos de *T. cruzi* sobre las células no parasitadas; daño isquémico por la agregación de plaquetas y la obstrucción de los capilares del miocardio; y un daño directo o citotóxico mediado por anticuerpos o por las células inflamatorias e inmunoelectoras como linfocitos, neutrofilos, eosinófilos, macrófagos y mastocitos (Zilton 1999).

Se desconoce cuál es el mecanismo por el que la inflamación dispersa pasa a ser una inflamación local media, característica de la fase indeterminada. Se sabe que la respuesta inmune y celular disminuye la carga de parásitos y que la respuesta inmune en niños infectados cambia de ser CD4-Th1 a Th0 con la expresión del interferón γ y IL-4 (Zilton 1999).

b. Pronóstico. En áreas endémicas, usando pruebas serológicas, se ha reportado que sólo el 10% de los casos agudos presentan las manifestaciones clínicas características para el diagnóstico de la enfermedad.

En un estudio clínico, en Brasil, se encontró que el 90% de los pacientes presentaba problemas cardíacos. De estos, el 70-80% presentaba agrandamiento del corazón y solo el 50% de los casos tenía ECGs anormales. Se encontró también que la severidad de la miocarditis es inversamente proporcional a la edad del paciente y que el fallo cardíaco en niños menores de 2 años fue dos veces mayor que en los de 3 a 5 años. En este estudio se encontró que el 8.3% de los pacientes que se encuentran en la fase aguda mueren. En estudios similares en otras áreas endémicas de Brasil, Argentina y

Uruguay se reportaron valores del 3-5% de mortalidad para esta misma fase, así como que el 75% de las muertes ocurren en niños menores de tres años (Marin-Neto *et al.* 1999).

La sobrevivencia se caracteriza por la desaparición de los síntomas y signos del arresto cardíaco y la normalización de los ECGs en un 90% de los casos después de un año de la infección. La desaparición de los síntomas no evidencia la cura espontánea de la infección, ya que en estos pacientes se ha demostrado la presencia del parásito utilizando xenodiagnóstico y pruebas serológicas (Marin-Neto *et al.* 1999). La mortalidad en la fase aguda es del 5% en niños menores de 2 años por una miocarditis aguda o una meningoencefalitis (Carlier 2003).

2. Fase indeterminada. Los pacientes presentan una serología positiva y/o un xenodiagnóstico positivo, sin síntomas cardiovasculares o del aparato digestivo, un ECG normal de 12 derivaciones en reposo y exámenes radiológicos del corazón, esófago y colon normales (Marin-Neto *et al.* 1999). En estudios a largo plazo, utilizando sistemas de diagnóstico más sofisticados y en pacientes que fallecen por muerte súbita, se ha encontrado síntomas relacionados con la enfermedad, tales como inflamación y fibrosis local del corazón (Warren *et al.* 1990).

La severidad de esta fase varía según la región, lo que explica las diferencias en morbilidad de un área geográfica a otra (Warren *et al.* 1990).

a. Inmunopatología. En la fase indeterminada, las células inflamatorias (linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, algunas células polimorfonucleares y mastocitos) se acumulan en áreas localizadas del tejido intersticial del miocardio. Estas células no tienen un contacto directo con los miocitos y no las invaden ni destruyen, como ocurre en la fase aguda. Las lesiones se eliminan por fibrolisis y por apoptosis de las células inflamatorias (Zilton 1999).

Las observaciones morfológicas e inmunológicas sugieren que en la fase indeterminada hay un balance entre el hospedero y el parásito y no hay daño progresivo al miocardio. Se desconocen los factores que provocan la conversión del paciente de la fase indeterminada a la crónica. Se cree que existe una supresión de la respuesta

inmune celular causando la reactivación de la inflamación dispersa e intensa (Zilton 1999).

b. Pronóstico. En varios estudios se ha observado que el apareamiento de afecciones cardíacas es de 1-3% por año. En un estudio llevado a cabo en Brasil durante 10 años, en 400 adultos jóvenes, se encontró que el 23% presentaban síntomas clínicos, anormalidades electrocardiográficas o radiográficas asociadas a ECh. En otro estudio longitudinal (10 años), en Bambui, Brasil, la sobrevivencia en pacientes en la fase indeterminada, en la cual no se presentan anormalidades cardíacas, fue de 97.4%, y de 61.3% en pacientes con alguna anormalidad electrocardiográfica. En un estudio en Venezuela, se encontró que en un año el 1.1% de los pacientes seropositivos presentaron problemas cardíacos. En este mismo estudio la mortalidad fue de 3% en cuatro años y el 69% de las muertes se debió a cardiopatías secundarias a la ECh. Otro estudio longitudinal en Brasil, encontró que, durante un año, el 2.57% de los pacientes seropositivos desarrollan ECGs anormales, en comparación con 1.25% para los pacientes seronegativos (Marin-Neto *et al.* 1999).

Todos estos estudios indican que mientras el paciente esté en la fase indeterminada su pronóstico es bueno. Hay que tomar en cuenta que estos estudios se realizaron con poblaciones chagásicas, en su mayoría menores de 20 años, ya que, debido a la evolución natural de la enfermedad, son muy pocos los casos en la fase indeterminada en grupos de mayor edad. Es importante mencionar que después de 10 años de infección, el 80% de los casos se mantienen en la fase indeterminada y casi el 50% de la población muestra síntomas de la enfermedad cardíaca. Aún no se ha encontrado cuáles son los factores que determinan que algunos pacientes con serología positiva desarrollen cardiopatías y otros no (Marin-Neto *et al.* 1999).

3. Fase crónica. Esta fase se caracteriza por una cardiopatía crónica, y la incidencia es más frecuente de la segunda a la cuarta década de la vida, sin que el sexo o grupo étnico tenga una importancia aparente. Las manifestaciones clínicas pueden ocurrir de 5 a 15 años después de la infección. Los signos y síntomas de la cardiopatía crónica son la insuficiencia cardíaca, arritmias, desórdenes endomiocárdicos, como también

complicación embólica (Warren *et al.* 1990). Esta cardiopatía crónica se da en un 30% de las personas que se encuentran en la fase indeterminada (Zilton 1999).

Las irregularidades electrocardiográficas de la cardiopatía chagásica de esta fase se dividen en tres categorías: 1) distorsión en el origen del estímulo, siendo las más comunes las extrasístoles ventriculares uni o multifocales y menos frecuente los aleteos auriculares y fibrilación, y extrasístoles auriculares y nodal; 2) distorsión en la propagación del estímulo, que incluye bloqueo auriculoventricular (AV); y bloqueo de rama derecha; estas son las irregularidades más comunes relacionadas con ECh, particularmente cuando están asociadas a un hemibloqueo anterior izquierdo; 3) alteraciones primarias de la onda T: estas pueden aparecer con características de isquemia subepicárdica, probablemente por el fenómeno de inflamación (Warren *et al.* 1990).

En algunas cardiopatías los ECGs aparecen normales, sobre todo en los casos con extrasístoles raros. También, se pueden encontrar cambios parecidos a los de una enfermedad coronaria, desde elevación de las ondas ST, sugestivo de infarto agudo, hasta la presencia de la onda Q profunda, indicativo de una zona eléctricamente inactiva. Estos cambios se deben a la presencia de áreas con estímulos bloqueados y raramente a áreas de fibrosis (Warren *et al.* 1990).

Durante esta fase también el sistema nervioso puede verse comprometido. Si se produce una meningoencefalitis, puede dar lugar a una diplegia cerebral espasmódica, hemiplejía o hemiparesia espasmódica. Pueden ocurrir fenómenos convulsivos, disartria, alteraciones en la escritura y, excepcionalmente, oligofrenia.

Son más frecuentes las alteraciones del aparato digestivo donde se produce la destrucción del plexo de Auerbach, con megacolon que se acompaña de mala absorción y fecaloma. Si hay disfagia, odinofagia, dispepsia, sialorrea o regurgitaciones, debe pensarse en la posibilidad de un mega esófago (Instituto de Salud Carlos III 2002). La prevalencia de estas manifestaciones varía dependiendo de la región geográfica. En Brasil la prevalencia de alteraciones funcionales y dilatación del esófago, se presentan en 10% de los pacientes seropositivos, mientras que solo el 3% sufre de alteraciones en

el colon. En Argentina, la prevalencia de las afecciones digestivas son del 3.5%, siendo el megacolon el más frecuente. En Chile, se observa que las afecciones digestivas son más importantes que las del corazón, y es el megacolon la manifestación más frecuente. En Uruguay, Paraguay y Perú también se han descrito casos de megacolon y megaesófago. Por otro lado, el megacolon y megaesófago no es usual en Venezuela y América Central. En Guatemala no se ha reportado ningún caso de estos síndromes (Warren *et al.* 1990).

a. Inmunopatología. La cardiopatía crónica y el fallo cardíaco que se observa en esta fase, se asocia a una hipertrofia del miocardio, la degeneración de los miocitos, una fibrosis intersticial severa y el engrosamiento de las membranas basales del corazón (Zilton 1999). Se han propuesto varios mecanismos para explicar el daño al corazón, los cuales pueden ser de origen inflamatorio, inmune, autoinmune o por una combinación de todos los anteriores (Girónes *et. al*/2004).

Se ha sugerido qué cardiopatía crónica puede ser causada por un proceso autoinmune. Debido al descubrimiento de un infiltrado celular mononucleado inflamatorio rico en células T y a la escasez de parásitos en las lesiones cardíacas, se sugiere que *T. cruzi* no está directamente asociado a la cardiopatía crónica. En humanos y animales se han encontrado anticuerpos anti-*T. cruzi* circulantes que tiene una reacción cruzada con los antígenos de tejido del hospedero, pero no se ha encontrado que estos autoanticuerpos y células T autoreactivas sean la causa de la patogenicidad autoinmune (Girónes *et. al*/2004).

Un mecanismo para la producción de autoanticuerpos es el mimetismo molecular (similitud de secuencias entre antígenos del agente infeccioso y del hospedero). *T. cruzi* posee una proteína llamada B13 la cual se asemeja a una secuencia de la miosina del corazón del hospedero, la cual puede causar una reacción cruzada con miosina cardíaca. En 61% de los pacientes sintomáticos y 14% de los asintomáticos se han encontrado anticuerpos a la miosina. Estos anticuerpos anti-miosina también se pueden encontrar en pacientes con otros problemas cardíacos, eliminado la creencia de una reacción cruzada por los antígenos de *T. cruzi*. El daño al miocito causa una liberación de

autoantígenos del hospedero induciendo la producción de anticuerpos anti-corazón. Los antígenos del hospedero pueden ser liberados por la replicación de *T. cruzi* o por la inflamación. Esto sugiere que la infección por *T. cruzi* provoca un aumento de la producción de anticuerpos anti-miosina (Girónes *et. al* 2004).

En otro estudio se encontró otra proteína del hospedero que se comporta como un autoantígeno. Esta proteína se llama Cha, se encuentra en los leucocitos y en el corazón y reacciona con el suero de pacientes y ratones infectados por *T. cruzi*, sin importar la cepa. La proteína Cha posee dos epítopes R1 y R3 y cada uno presenta una homología con los antígenos de *T. cruzi* (SAPA y 36kDa/TENU2845 respectivamente), lo que sugiere un mimetismo molecular. Estos epítopes pueden ser reconocidos por las células T y B; las células B reconocen R3 y las células T reconocen R1. Durante la infección por *T. cruzi* el mimetismo dual y la respuesta inmune cooperativa de las células T y B provoca una respuesta dominante en contra de Cha que conlleva a la patología de la cardiopatía crónica (Girónes 2001)

La presencia del parásito en el tejido del corazón ha sido demostrada por técnicas moleculares. Algunos autores sugieren que es *T. cruzi* el que provoca la cardiopatía crónica. El problema surge al no haber una relación entre la cantidad de antígenos de *T. cruzi* presentes en el corazón con la inflamación severa que se observa en humanos y modelos animales. Por esto se cree que el parásito activa las células T; estas células T secretan citoquinas de inflamación que median el daño cardíaco. Este mecanismo libera los autoantígenos que son reconocidos por células T autoreactivas y por autoanticuerpos causando el daño al tejido cardíaco (Girónes 2004).

b. Pronóstico. En estudios retrospectivos, se ha encontrado que el bloqueo de rama derecha en individuos seropositivos, es tres veces más común en pacientes que fallecen que en los que sobreviven (Marin-Neto *et al.* 1999).

En dos estudios realizados en el centro de Brasil, la incidencia de la enfermedad cardíaca en individuos seropositivos pero saludables fue de 38.3%. En la población chagásica se encontró una mortalidad de 23%, comparado con un 10.3% de los controles. La muerte por problemas cardíacos, incluyendo la muerte súbita y muerte por

insuficiencia cardíaca fue de 17% en pacientes chagásicos, y solo del 2.3% en los controles. La mortalidad fue mayor en hombres chagásicos y predominante en el grupo de 30 a 59 años de edad. Existe evidencia de que la mortalidad asociada a la ECh fue por una disfunción severa del miocardio. Por ejemplo, la sobrevivencia de pacientes después de dos años del primer episodio de insuficiencia cardíaca fue solo de 33.4%, y de estos el 10% murieron súbitamente. En las autopsias se encontraron formas cardíacas tisulares de *T.cruzi* en por los menos 20% de los casos, siendo los hombres los más afectados (Marin-Neto *et al.* 1999).

En conclusión, existe evidencia que el factor que más influye en el pronóstico de la cardiopatía chagásica es la intensidad de la disfunción miocárdica. Al manifestarse la insuficiencia cardíaca el pronóstico es malo, con una mortalidad que se aproxima a 50%. Se cree que la muerte súbita y las arritmias ventriculares son más importantes en la ECh que en otras afecciones cardíacas (Marin-Neto *et al.* 1999).

4. Muerte súbita. Las causas de muerte más importantes para la ECh son muerte súbita (55-65% de los casos), paro cardíaco (25- 30% de los casos) y tromboembolia cerebral (10-15 % de los casos). La muerte súbita en los pacientes chagásicos ha sido reportada en su mayoría entre los 30 y 50 años de edad, es muy rara después de la sexta década y predomina en pacientes del sexo masculino (Raíz Jr *et.al* 2001).

Los pacientes chagásicos, que presentan anomalías cardíacas tales como presíncope, síncope, disfunción ventricular, fallo cardíaco, arritmias ventriculares complejas no sostenidas y sostenidas, bradicardia severa (disfunción del nodo sinusal y bloqueos avanzados atrioventriculares) y un paro cardíaco previo, tienen mayor riesgo de morir súbitamente (Ver Tabla 1) (Raíz Jr *et.al* 2001).

En un estudio longitudinal en Brasil se encontró que 30% de los pacientes chagásicos en la fase crónica mueren súbitamente. El pronóstico de estos pacientes es malo, debido a que presentan arritmias ventriculares complejas. En otro estudio se reportó que 14% de los pacientes presentaron presíncope o síncope, de los cuales 80% tenía taquicardias ventriculares no sostenidas y 30% presentaron una bradicardia (por disfunción del nodo sinusal o una bloqueo atrioventricular) (Raíz Jr *et.al* 2001).

En Latinoamérica el porcentaje anual por muerte súbita en pacientes chagásicos, es de 0.17 a 0.19% por lo que la intervención para prevenir la muerte súbita de todos los pacientes chagásicos no es una medida práctica. Esto hace necesario encontrar una manera de detectar los grupos de pacientes que tengan un riesgo mas alto de morir súbitamente para poder tratar a este grupo específicamente (Raíz Jr *et.al* 2001).

Tabla 1

Signos que podrían predecir la muerte súbita en pacientes chagásicos

	Signos
Mayores	Disfunción ventricular Taquicardia ventricular no sostenida Taquicardia ventricular sostenida Paro cardiopulmonar previo Bradiarritmias severas Síncope
Menores	Presíncope
Sin valor para el pronóstico	Extrasístoles ventriculares aisladas Bloqueo completo de rama derecha aislado Inducción polimórfica de VT o VF en PVS
Signos que deben de investigarse	Variabilidad HR Dispersión QT

(Raíz Jr *et.al* 2001)

G. Inmunología

Se ha observado que existe una inmunidad adquirida muy fuerte, pero ésta no ayuda a la eliminación total del parásito. La mayoría de estos anticuerpos protectores son de IgG's y se ha observado que se necesita la presencia de una respuesta celular para eliminar el parásito. Es por esto que la respuesta celular ha sido la más estudiada (Warren *et al.* 1990)

Las células del sistema fagocítico mononuclear (monocitos y macrófagos), poseen dos funciones: una, como células hospederas al parásito para su multiplicación intracelular y para la diferenciación a estadios infectivos, y la otra es servir como células efectoras al sistema inmune (Wylter 1990). Las citoquinas juegan un papel importante en la respuesta inmune y en la replicación del parásito en la célula hospedera. La activación de los monocitos, por las citoquinas liberadas por las células TH1, es el proceso por el cual se regula la infección *in vitro* e *in vivo*. La interleucina 12 (IL-12) producida por los macrófagos, en respuesta a la infección, media la resistencia al *T. cruzi*. El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y el interferón γ (IFN- γ) son las citoquinas más importantes para eliminar al *T. cruzi* intracelular, utilizando un mecanismo mediado por óxido nítrico dependiente de L-arginina (Gironés *et al.* 2004).

La fase aguda de la enfermedad se caracteriza por una inmunosupresión severa debida a la pérdida de la respuesta celular proliferativa a mitógenos y antígenos. Se cree que esta pérdida facilita la diseminación y el establecimiento del parásito en el tejido del hospedero. Se han descrito varios tipos de células que actúan como supresores del sistema inmune, tales como las células T incluyendo γ/δ , células adherentes o células mieloides inmaduras. Esta inmunosupresión puede explicar, la inhibición de la síntesis de IL-2 y la reducción de la expresión de IL-2R en la superficie de las células del bazo en ratones infectados. En contraste, niveles altos de la IFN- γ y TNF- α se producen en cultivo de células del bazo infectadas y estimuladas. Se cree que el incremento de óxido nítrico es un mecanismo de inmunosupresión. Más recientemente, las células mieloides CD11⁺Gr⁺ han sido identificadas como las responsables por la inmunosupresión mediada por óxido nítrico. Otras sustancias solubles involucradas en este mecanismo, tales como las citoquinas supresoras, el factor de crecimiento (TGF)- β , IL-4 o IL-10, prostaglandinas, se liberan al contacto con los antígenos del parásito. Finalmente, se encontró que los incrementos de IFN- γ y TNF- β en células cultivadas del bazo de ratones infectados, inducen altos niveles de óxido nítrico (Gironés *et al.* 2004).

T. cruzi posee un sistema sofisticado para evadir el sistema inmune del ser humano. El parásito tiene la habilidad de evadir la respuesta inmune de los macrófagos, escapando

de los fagolisosomas en el citoplasma y alterando el perfil de secreción de las citoquinas (Gironés *et al.* 2004).

H. Tratamientos para la Enfermedad de Chagas

1. Tratamiento antiparasitario específico. Existen dos fármacos que pueden ser utilizados para el tratamiento de la infección por *T. cruzi*: Nifurtimox y Benznidazol (Tabla 3), siendo el último el de mayor aceptación (Tabla 3). La OMS recomienda que estos fármacos sean utilizados en la fase aguda, para tratar una infección reciente y en casos de transmisión congénita (Dias *et al.* 1999).

El tratamiento en la fase aguda normalmente es de 60 días con Benznidazol y 90 días con Nifurtimox, aunque los brasileños encontraron que las infecciones recientes pueden ser tratadas por 10 días únicamente con ambos fármacos. Los efectos secundarios de los fármacos dependen de la dosis utilizada (Tabla 3). En general los niños toleran mejor el tratamiento que los adultos (Dias *et al.* 1999).

Benznidazol y nifurtimox han dado resultados variables en diferentes países, lo que refleja las diferentes zimodemas del parásito. En general, en infecciones de atención inmediata, causadas por infecciones accidentales, el fármaco logra eliminar la parasitemia por completo y entre un 30-70% de los casos en la fase aguda. Si no se logra la eliminación total de la parasitemia, el tratamiento temprano puede ayudar a prevenir la muerte en la fase aguda y disminuye el deterioro cardíaco en la fase crónica (Dias *et al.* 1999).

El tratamiento en la fase indeterminada y crónica se da en algunos casos cuando aparecen los primeros síntomas de la enfermedad cardíaca para tratar de reducir la parasitemia. En estudios longitudinales se ha encontrado que pacientes chagásicos tratados tienen una mejoría clínica y se reduce el riesgo de muerte. También se ha observado que cuando cualquiera de los fármacos elimina al parásito se puede revertir la respuesta inflamatoria. El tratamiento en la fase indeterminada y crónica debe

estudiarse en cada caso, ya que la conducta a seguir dependerá de la edad y estado de salud de cada individuo (Dias *et.al*/1999).

Tabla 2
Fármacos utilizados para el tratamiento de la Enfermedad de Chagas

Nombre genérico	Nifurtimox	Benznidazol
Casa comercial	Bayer	Roche
Fármaco	Lampit®	Radanil® , Rochagan® y Ragonil®
Dosis niños (hasta 12 años)	15-20 mg/kg día, 4 dosis diarias por 90 días	10 mg/kg día, 2 dosis diarias por 60 días
Dosis adultos	8-10 mg kg día, 3 dosis diarias por 90 días	5-7 mg/kg día, 2 dosis diarias por 60 días
Efectos secundarios	Anorexia Pérdida de peso Náusea Vómitos Dolor gástrico Insomnio Dolor de cabeza Vértigo Excitabilidad Mialgia Artralgia Convulsiones (dependiente de la dosis) Neuritis periférica (descontinuar tratamiento) Reacciones alérgicas	Rash (con fiebre y púrpura se debe descontinuar el tratamiento) Náusea Vómitos Dolor abdominal Parestesia y neuritis periférica (dependiente de la dosis, se debe descontinuar el tratamiento) Leucopenia Agranulocitosis es poco común

(WHO Model Formulary 2004)

2. Tratamiento sintomático. El tratamiento de los síntomas en los pacientes chagásicos que se encuentran en la fase crónica de la enfermedad presupone el acceso a atención médica de manera sistemática. Los pacientes asintomáticos, que se encuentran en la fase intermedia o crónica de la enfermedad sólo necesitarán un chequeo médico por año, mientras que aquellos con arritmias severas o falla cardíaca necesitarán hospitalización y visitas médicas semanales o mensuales. En general, el 85% de los pacientes que se encuentran en la fase crónica pueden ser monitoreados a través de pruebas serológicas y los servicios de cardiología disponibles en los servicios de atención primaria de salud. Cada síntoma debe ser tratado (Tabla 4) (Dias *et.al* 1999).

Tabla 3
Tratamientos sintomáticos de la enfermedad

Síntoma	Tratamiento
Arritmias	Amiodarone u otros fármacos anti-arrítmicos como propafenona y mexiletina
Arritmias severas	Marcapaso u otra cirugía
Tromoembolia y fibrosis avanzada	Transplante de corazón

(Dias *et.al* 1999)

I. Métodos de diagnóstico

El diagnóstico de la ECh debe realizarse combinando los datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio (Warren 1990). El diagnóstico en el laboratorio depende de la etapa de la enfermedad en la que se encuentre el paciente. La infección por *T. cruzi* estimula la producción de anticuerpos pero ésta es muy baja en la fase aguda para poder ser medida en sangre. Debido a esto, durante esta fase el diagnóstico debe hacerse buscando la presencia del parásito en la sangre por microscopía, hemocultivo, xenodiagnóstico o procedimientos moleculares. La serología es más útil durante la fase crónica, especialmente para el tamizaje en los bancos de

sangre, en estudios epidemiológicos, de prevención, control y vigilancia de la enfermedad (Lopez-Antuñano *et al.* 2000) (Tabla 5).

Tabla 4
Métodos de diagnóstico para la detección de la Enfermedad de Chagas

Método de detección inmediata	Método de detección tardía
Gota fresca	Xenodiagnóstico
Microrhematocrito	Pruebas serológicas Reacciones de hemaglutinación (HAI) Reacciones inmunoenzimáticas Reacción de complemento
Método de concentración de Strout	Método moleculares
Gota gruesa	Otros Métodos Radiografía Electrocardiograma

(Ayau 1999)

1. Métodos de detección inmediata

a. Gota fresca. Consiste en reconocer el parásito en una gota de sangre del paciente. Esta sangre puede obtenerse por punción digital o sangre venosa y se observa en el microscopio de luz (Ayau 1999). Con este examen se logran detectar parásitos en el 85% de los casos en fase aguda, pero si no han transcurrido más de 30 días del inicio de los síntomas (Luquetti 2005), de lo contrario la sensibilidad es de 52% (Pinto 2005).

b. Microhematocrito. Se llenan 6 capilares heparinizados con sangre, se centrifugan y luego se quiebran, tomando la sección de los glóbulos blancos. Los glóbulos blancos se preparan para ser observados en el microscopio de luz a 400X. Este

procedimiento es sencillo y tiene más sensibilidad que el de la gota fresca. En la fase aguda presenta igual sensibilidad al Método de concentración de Strout y al xenodiagnóstico (Ayau 1999).

c. Método de concentración de Strout. Es un macro método que utiliza el suero que se obtiene de 5ml de sangre del paciente. Esta sangre se centrifuga dos veces a diferentes velocidades una vez a 160 g y la otra a 350-360 g para obtener el sedimento con glóbulos blancos donde se busca el parásito utilizando un microscopio de luz. Este método posee una sensibilidad del 95% en casos agudos de la enfermedad (Ayau 1999). Después de 30 días desde que inició la fiebre, la positividad es menor y depende del número de veces, del número de tubos y de la realización en picos febriles (Luquetti 2005).

d. Gota gruesa. Se desfibrina una gota de sangre capilar en un portaobjetos y se deja secar para luego colorearla con Giemsa, sin fijar previamente. Esta preparación se observa al microscopio de luz y la sensibilidad depende del técnico (Ayau 1999). La sensibilidad de esta técnica es de 47% (Pinto 2005).

2. Métodos de detección tardía

a. Xenodiagnóstico. Este método se basa en reproducir el ciclo de vida del parásito en el laboratorio, usando triatominos no infectados que se alimentan de la sangre del paciente. Se colocan 4 cajas con 10 triatominos en el antebrazo y la pantorrilla del paciente. Estos triatominos deben de haber estado 2 semanas en ayuno, antes de realizar la prueba. Se debe dejar que las chinches se alimenten durante 30 minutos. Una vez alimentados los insectos, se guardan en un lugar oscuro, entre 25 y 30°C. A los 30 y 60 días, se buscan los parásitos en las heces de estos triatominos en un microscopio de luz. La sensibilidad de este método es del 100% en la fase aguda y del 50% en la fase crónica. Las limitaciones de este método son del orden práctico, pues se requiere de una infraestructura para la crianza de los triatominos. La presencia de *Blastocrithidias triatominae*, un flagelado similar a *T. cruzi*, puede dar un diagnóstico erróneo (Ayau 1999).

3. Pruebas serológicas. Existen varias pruebas serológicas para la detección de los anticuerpos. Se recomienda utilizar dos principios diferentes para la confirmación del diagnóstico. El diagnóstico serológico de casos clínicamente parecidos a la ECh pueden ser útiles para confirmar la etiología en pacientes con las manifestaciones clínicas de la enfermedad y con las características epidemiológicas. El método que se utiliza debe ser específico y sensible. El mayor problema para estas técnicas es la carencia de un antígeno que pueda ser utilizado ampliamente. El uso de mezclas complejas de antígenos no ayuda a diferenciar anticuerpos durante la fase aguda, crónica o de una infección congénita. Desarrollar una técnica fiable para el diagnóstico específico de la ECh, depende de obtener antígenos específicos para la detección de diferentes inmunoglobulinas en las diferentes fases de la enfermedad. La construcción de la biblioteca genómica de *T. cruzi* permite identificar antígenos capaces de detectar la respuesta inmune en cada fase y si la enfermedad es congénita o adquirida, pero a la fecha no se han encontrado antígenos adecuados que permitan un diagnóstico confiable (Lopez-Antuñano *et al.* 2000).

a. Reacción de complemento. Esta fue la primera técnica empleada por Manchado y Guerreiro (1913). Ha sido muy utilizada, pero posee muchas desventajas. Es muy difícil de automatizar, los resultados son muy subjetivos y se dan reacciones cruzadas con anticuerpos producidos por otros parásitos (López-Antuño 2000).

b. Reacciones de hemoaglutinación (HAI). Esta reacción se basa en la posibilidad de modificar las membranas de los glóbulos rojos por medio del ácido tánico, de tal manera que los glóbulos rojos puedan absorber los antígenos de los parásitos. Estos glóbulos rojos modificados, en presencia de los anticuerpos producen aglutinación. La desventaja de este método es que los glóbulos rojos sensibilizados deben ser preparados diariamente, aunque el tiempo total desde la preparación de los glóbulos rojos hasta la lectura final es de 2 horas. La sensibilidad de la reacción con glóbulos rojos frescos es del 27% en el primer mes de la infección, llegando a 50% en el segundo mes y al 95% después de 24 meses (Ayau 1999).

c. Reacciones inmunoenzimáticas. En 1977 Voller introdujo la técnica del ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA). Este ensayo se basa en la capacidad de inmovilizar el antígeno en una fase sólida, sobre la cual se permite la unión del primer anticuerpo (el suero del paciente), para luego colocar un segundo anticuerpo anti-humano ligado a una enzima, peroxidasa o fosfatasa alcalina. Por último, esta reacción se revela con un sustrato que cambia de color al estar en presencia de la enzima (Ayau 1999). Esta técnica no se utiliza en los laboratorios no especializados, porque involucra muchos pasos. Este método posee una alta sensibilidad pero una especificidad baja con antígenos crudos. Se debe ajustar el punto de corte y es necesario la colocación de las muestras en duplicado. La sensibilidad y especificidad pueden variar de una prueba a otra, por lo que en áreas donde está presente *T. rangeli* se recomienda usar un antígeno purificado (López-Antuño 2000).

La inmunofluorescencia demuestra que la persona estuvo expuesta a antígenos de *T. cruzi*, no necesariamente que padece la enfermedad. Se ha observado que en estas pruebas inmunológicas los pacientes pueden mantenerse positivos en un 90% de los casos, después del tratamiento y cura. La inmunofluorescencia indirecta ha sido utilizada para el sondeo serológico desde 1966, con mucho éxito; pero las lecturas pueden ser muy subjetivas, mayormente las que se encuentran en el punto de corte, y su especificidad no es muy alta por las reacciones cruzadas en sueros con títulos bajos con otras infecciones parasitarias, mayormente con leishmaniasis visceral (López-Antuño 2000).

Existe otro método de ELISA por anticuerpos competitivos, usando un anticuerpo monoclonal específico para *T. cruzi*. Este es un método específico para el diagnóstico serológico de la ECh con una alta sensibilidad. Este ensayo tiene la ventaja de poder diferenciar *T. cruzi* de otros parásitos que dan reacciones cruzadas en otras pruebas (López-Antuño 2000).

4. Métodos moleculares. Se han desarrollado varias reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico específico de *T. cruzi*. La mayoría utiliza cebadores para detectar el cinetoplasto o el ADN nuclear (Carlier 2003). La PCR provee

un diagnóstico más específico porque se basa en la detección del parásito en áreas donde puede existir otro parásito similar como el caso de *T. rangeli* (López-Antuño 2000). La sensibilidad de la PCR es superior a la del xenodiagnóstico o hemocultivo, pero en estudios llevados a cabo en áreas de baja endemicidad se ha encontrado que la sensibilidad de la técnica es de apenas 50%. La variabilidad de la parasitemia es el factor limitante para esta prueba, lo que hace necesario poner mucha atención en especificar la cantidad de sangre que debe utilizarse en la prueba (Carlier 2003).

5. Otros métodos

a. Radiografía. Durante la fase aguda y crónica, utilizando una radiografía de torax se puede observar un agrandamiento del corazón. En la fase terminal de la insuficiencia cardíaca congestiva los pacientes presentan evidencia de congestión pulmonar.

Utilizando una placa de esófago se puede separar los pacientes en 4 grupos de acuerdo a la severidad de la patología esofágica: 1) el diámetro del esófago es normal y el tiempo de vaciado es lento: algunas veces se puede presentar hipercinética; 2) el esófago está dilatado (megaesófago) y presenta motilidad anormal, el esfínter gastroesofágico es hipertónico; 3) hay una dilatación y retención del esófago, y se reduce la motilidad; 4) el esófago está totalmente dilatado, elongado y atónico.

Las radiografías de abdomen pueden utilizarse para buscar oclusión de colón. Con un enema de bario se puede mostrar anomalías del colon (sigmoidal) y dilatación (megacolon), con o sin elongación (Carlier 2003).

b. Electrocardiograma. En la fase aguda, los cambios electrocardiográficos que se pueden encontrar son: voltaje bajo del complejo QRS, y las conducciones atrioventricular (AV) y la onda T anormales.

En los pacientes con cardiopatía crónica, se puede encontrar un latido ventricular prematuro, bloqueo de ramas, hemibloqueo anterior izquierdo, inversión de la onda T,

ondas W anormales, bloqueos AV variables, voltaje bajo de QRS y manifestaciones de un síndrome sinusoidal. La combinación de un bloqueo de rama derecha con un hemibloqueo anterior izquierdo son los problemas que tradicionalmente se han considerado típicos de la cardiopatía chagásica (Carlier 2003).

J. Epidemiología

La ECh se distribuye desde México hasta Sur América, siendo una amenaza para la salud en muchos países de esta región (TDR 2002). En ensayos serológicos llevados a cabo en 21 países, se encontró que 4-7% de más de 200 millones de latinoamericanos están infectados con esta enfermedad (Marin-Neto 1999). La migración de personas infectadas hacia países desarrollados, en busca de mejores oportunidades económicas, provocó la diseminación de la ECh. Factor importante en esta diseminación es la transmisión por transfusiones sanguíneas (TDR 2002).

1. Distribución geográfica. La ECh se distribuye ampliamente desde México hasta Sur América (ver Figura 5). Es endémica en 21 países, en los cuales hay de 16-18mil personas infectadas y 100 millones en riesgo de contraer la enfermedad (WHO 2004). Sin embargo, como enfermedad zoonótica, la Tripanosomiasis Americana tiene una difusión más amplia que la distribución de los vectores y se extiende aproximadamente desde la latitud 42°N (del norte de California a Maryland) a la latitud 43°S (parte sur de Argentina y Chile) (Schmunis 1994).

Los países endémicos se clasifican por la magnitud de la transmisión, cantidad y calidad de la información epidemiológica disponible y la presencia o ausencia de programas de control para la enfermedad (Schmunis 1994).

Grupo I. Comprende Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Ecuador, Honduras, Paraguay, Peru, Uruguay y Venezuela. Estos países se caracterizan por tener zonas con elevada prevalencia de infección en seres humanos por *T. cruzi* y tasas variables de infestación de las casa por triatominos. Algunos países poseen programas para la prevención de la transmisión transfusional de *T. cruzi*.

Grupo II. Formado por Colombia, Costa Rica y México. En estos países existe evidencia de transmisión intradomiciliar y una clara relación entre la infección por *T. cruzi* y la presencia de alteraciones electrocardiográficas. En estos países todavía no se han establecido programas de control.

Grupo III. El Salvador, Guatemala, Nicaragua y Panamá. En todos hay evidencia de transmisión intradomiciliar. Se necesitan datos epidemiológicos más precisos que demuestren una clara correlación entre las infecciones por *T. cruzi* y el cuadro clínico de la enfermedad. Se detectan individuos seropositivos.

Grupo IV. Antigua, Aruba, Bahamas, Belice, Cuba, Curazao, Estados Unidos de América, Granada, Guadalupe, Guayana Francesa, Guayana, Haití, Trinidad y Tobago, Islas Vírgenes, Jamaica, Martinico, San Vicente y las Granadinas, República Dominicana, y Surinam . En algunos de ellos la única prueba epidemiológica es la presencia de triatomos infectados. En Trinidad y Tobago, Belice y Guyana se han detectado algunas infecciones en seres humanos (Schmunis 1994).

2. Transmisión. La mayor parte de las infecciones en seres humanos se da por contacto con heces u orina de triatomos infectados (Schmunis 1994). La transmisión vectorial es responsable del 80% de los casos aproximadamente. La entrada de tripomastigotes metacíclicos por la vía mucosa (oral u ocular) es muy fácil. La transmisión oral se da cuando los alimentos están contaminados con heces de triatomos infectados (Carlier 2003). Ésta es más común en mamíferos insectívoros como monos y marsupiales que pueden alimentarse de triatomos infectados (Dias 2004), mientras que la ocular puede ocurrir al frotarse los ojos con las manos contaminadas con heces de triatomos infectados. La penetración por la piel es muy difícil y generalmente el parásito entra por la mordedura del triatomo, o las lesiones que se hace el individuo al rascarse. Existen otras formas de transmisión, tales como transfusiones sanguíneas, a las que se atribuye un 5-20%, también se da la transmisión congénita o vertical que puede ocurrir en un 2-10% de los casos (Carlier 2003).

Figura 5

Mapa de la distribución geográfica de la Enfermedad de Chagas



(Braunwald 2001)

3. Control. El control de la ECH es una prioridad de la salud pública en muchos países latinoamericanos, no sólo por su significado social y epidemiológico sino también debido a su fuerte impacto económico y los beneficios que resultan del control eficaz (Ayau1998). El propósito del control es la eliminación de los vectores domiciliados y la interrupción de la transmisión de la enfermedad. Para este propósito se cuenta con control vectorial, en bancos de sangre y seguimiento de las mujeres chagásicas embarazadas.

a. Control vectorial. El control vectorial es el más apropiado sobre los otros enfoques ya que los triatominos son muy vulnerables debido a que se reproducen lentamente, tiene una variabilidad genética muy baja, todos los estadios están presentes

dentro de la casa y todos los estadios, a excepción de los huevos, son vulnerables a los insecticidas (Ayau 1999).

En general podemos hablar de dos tipos de triatominos domiciliados. Uno, representado por *T. dimidiata* en América Central y *T. brasiliensis* en Brasil, que han colonizado el hábitat doméstico pero que mantienen un flujo genético con las poblaciones selváticas de la misma área. En este caso se puede eliminar la población doméstica, pero se requiere de un monitoreo continuo para prevenir una nueva infestación del domicilio. La estrategia para el control de este tipo de vector involucra la aplicación de insecticidas (Tabla 2) en todas las casas donde hay un grado de infestación muy alto, hasta que la infestación esté por debajo de a un nivel predeterminado. Al llegar a esta fase, se modifica la estrategia de control hacia una vigilancia comunitaria en la cual sólo se rocian aquellas casas donde se confirma la presencia del vector (Ramsey *et al.* 2003)

El otro tipo de poblaciones de triatominos domiciliados son aquellas que han sido diseminadas por los humanos a otras regiones, por lo que se convierten en una especie genéticamente aislada. Ejemplos de estas especies son *T. infestans* en el Cono Sur, *Rhodnius prolixus* en América Central y el sur de México, *Triatoma dimidiata* en Ecuador y el norte de Perú y *Rhodnius ecuadoriensis* en el norte de Perú. Generalmente estas especies se encuentran en regiones que no son ecológicamente favorables para la especie y sólo pueden sobrevivir en la protección de las viviendas de los humanos. A diferencia de las anteriores, estas especies son candidatos para la erradicación y no solamente para control. La estrategia de erradicación involucra el rociamiento de todas las casas infestadas de la localidad sin importar el nivel de infestación, seguida de un programa de vigilancia y la intervención selectiva hasta no encontrar vectores en un periodo de 3 años. Por último, hay que asegurar que no se lleven vectores de localidades no tratadas (Ramsey *et al.* 2003).

Otro aspecto importante para el control vectorial es el mejoramiento de las viviendas. Esto es esencial para mantener las viviendas libres de triatominos a largo plazo. Existen métodos baratos para mejorar las paredes, techos y suelos. Es necesario

que el mejoramiento de las viviendas se haga en toda la comunidad, para que los triatominos no encuentren lugares apropiados para su proliferación (WHO 1997).

Tabla 5
Insecticidas recomendados para el control de triatominos domiciliados

Producto	Aplicación (mg a.i./m ²)	Marcas
Deltametrina	25	Biotrina K-otrina
Lamba- cialotrina	30	Icon Commodore
Ciflutrin	50	Solfac
Betaciflutrin	25	Responsar
Cipermetrin	125	Varios

(Ramsey *et al.* 2003)

b. Control en bancos de sangre. Existen tres estrategias básicas para controlar la transmisión de ECh por transfusión sanguínea. En regiones donde la seroprevalencia es alta (20% a más), donde no existen métodos de tamizaje serológicos o los métodos que se usan no son confiables, el mejor sistema de control es agregar violeta de genciana a la sangre para matar a los parásitos flagelados y esperar 24 horas antes de transfundir esa unidad. En las áreas donde la seroprevalencia de *T. cruzi* es baja, la estrategia a seguir es utilizar dos métodos serológicos para tamizar a los donadores (regularmente haemoaglutinación indirecta e inmunofluorescencia indirecta). La tercera estrategia se usa en países no endémicos, utilizando un cuestionario para identificar a los donadores que han tenido contacto o no con *T. cruzi* (Dias *et al.* 1999).

En los países endémicos de América Latina los métodos de tamizaje deben de estar acompañados por normas y leyes estandarizadas que obligue a los bancos de sangre a tamizar en una forma sistematizada; deben ampliar los conocimientos de la medicina transfusional y promover el uso apropiado de la sangre y sus derivados; así como prohibir el uso de donadores de sangre pagados. Es necesario desarrollar métodos serológicos más sensibles, específicos y de bajo costo, así como obtener una prueba de referencia para los laboratorios (Dias *et al.* 1999).

c. Control de la transmisión congénita. La transmisión congénita no se puede prevenir durante el embarazo, ya que los fármacos que se usan para la ECh son tóxicos y teratógenos. El único control que se puede hacer en esta fase es el diagnóstico temprano del recién nacido y el tratamiento con el fármaco apropiado. Uno de los problemas que se presenta al tratar de hacer el diagnóstico temprano de la enfermedad es que el recién nacido tendrá los anticuerpos maternos hasta los seis meses de edad por lo que las pruebas que normalmente se usan para el diagnóstico de la enfermedad darán un resultado positivo respondiendo a los anticuerpos maternos y no a los del niño. Es por esto que debe realizarse otro tipo de pruebas como haemocultivo o xenodiagnóstico (Dias *et al.* 1999).

4. Morbilidad. En Latinoamérica se calcula que la infección por *T. cruzi* es para Argentina 7.2%, Bolivia 22%, Brasil 4.3%, Venezuela 7.4%, Chile 10%, Uruguay 1.2%, para la población rural de El Salvador 20%, Guatemala 8.4% y Honduras 6.2%. Los únicos países de habla hispana de América en donde no se ha encontrado la infección en seres humanos es en Cuba y la República Dominicana (Schmunis 1994).

K. Guatemala

La historia de la enfermedad en Guatemala empezó en 1932, cuando el Dr. Eduardo Reichenow encontró que el 40% de *T. dimidiata* colectadas en la finca "Las Viñas", en Barberena, Santa Rosa, así como en "San Andrés Osuna" y "Concepción" del departamento de Escuintla, estaban infectadas con *T. cruzi*. Los dos primeros casos de la enfermedad reportados fueron niños aparentemente sanos, quienes únicamente presentaban ganglios axilares e inguinales aumentados de volumen. En 1942 el Dr. de León encontró en el Departamento de Alta Verapaz, en Sebol y Chajmaic, *Tripanosomas sp.* en monos saraguates. El Dr. de León publicó en 1943, en la Gaceta Médica Centroamericana, el artículo "La Tripanosomiasis Americana o Enfermedad de Chagas en Guatemala". En 1949 el Dr. de León observó la presencia de *T. rangeli* en humanos. Después de estos descubrimientos se realizaron varios estudios sobre el vector, los aspectos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad (Aguilar 1993).

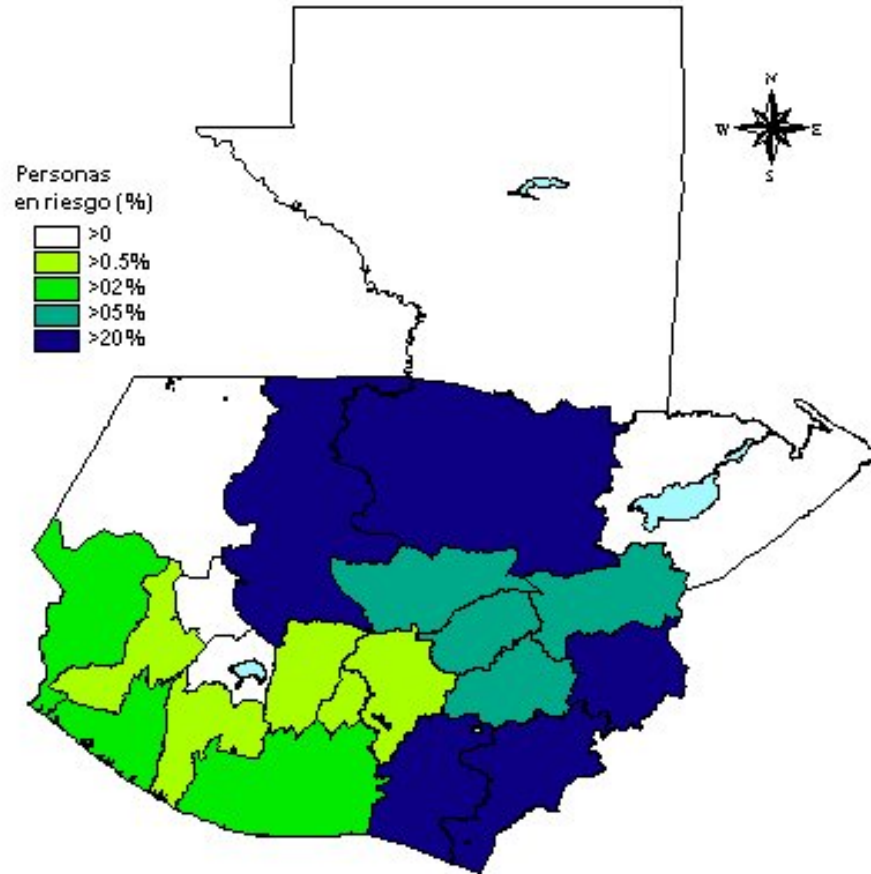
El primer caso de cardiopatía chagásica se observó, en 1947, por el Dr. Fernández en el 3er. Servicio de Mujeres del Hospital General "San Juan de Dios", en la ciudad capital. En 1952 el Dr. Peñalver divulgó un folleto en el cual se convoca a participar en una campaña contra la Ech. En éste se especifica cómo coleccionar los vectores *Triatoma sp* y *Rhodnius sp* y su objetivo principal era hacer énfasis en la necesidad de una colaboración institucional en la campaña contra la enfermedad. Para 1953 ya se habían diagnosticado 26 casos, 2 por Reinchenow en Santa Rosa y 24 en el Progreso por de León y otros médicos. En cuanto al vector, en Santa Rosa, Jutiapa, y Zacapa, se reportaron infecciones de 79.04% de *T. cruzi* en *Rhodnius prolixus* y *T. dimidiata*, (Aguilar 1993).

En 1954, Peñalver implementó la reacción de Machado-Guerreiro para el diagnóstico de Chagas. Hasta la fecha continúan las investigaciones, para implementar nuevas técnicas para el diagnóstico tales como Inmunofluorescencia, Hemaglutinación, ELISA y PCR (Aguilar 1993).

1. Epidemiología. En Guatemala, la distribución geográfica del vector incluye el área sur oriental del país donde las condiciones climáticas y la pobreza favorecen la permanencia intra-domiciliada del vector. Los estudios hechos en la década 1950-1960 indican que los vectores presentes en Guatemala son : *R. prolixus*, *T. dimidiata* y *T. nitida*. Los departamentos más afectados por el problema eran Jutiapa, Jalapa, Santa Rosa, Zacapa, el Progreso y Chiquimula (de Tercero 1992). En la figura 6 se observan las regiones del país con más riesgo de contraer la Ech, en total hay 4 millones de personas en riesgo. Existen 730,000 personas infectas y se calculan 30,000 nuevos casos por año (Cordón-Rodales 2003). En 1999, se realizó un estudio para determinar la seroprevalencia en niños de edad escolar y se encontraron aproximadamente 10,000 niños infectados (Rizzo *et al.* 2003).

Figura 6

Mapa de población en riesgo de contraer la Enfermedad de Chagas



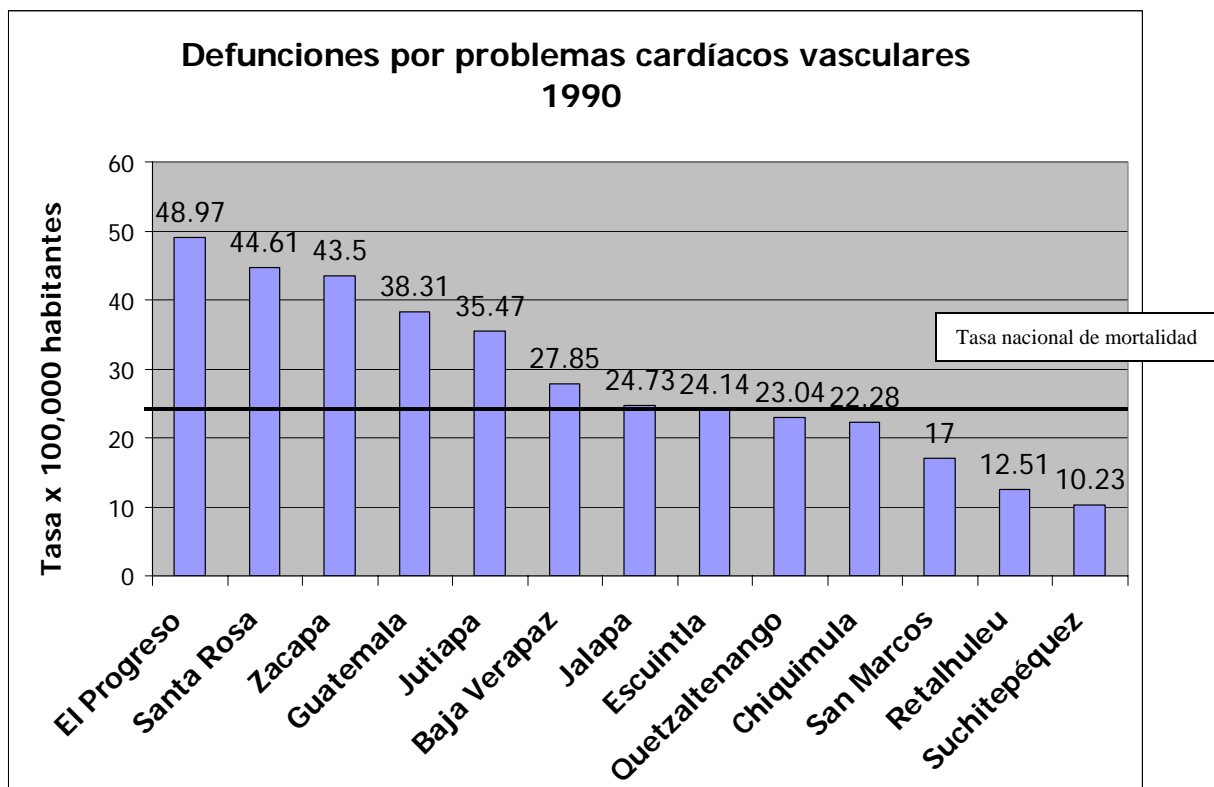
(Cordón-Rosales 2003)

Existen datos de transmisión no vectorial, los cuales indican que la transmisión congénita se reporta que un 3% de las madres transmiten la enfermedad (Cordón-Rosales 2003). Para las transfusiones sanguíneas se reporta que la seroprevalencia en donadores de sangre es de 4.6% en el área endémica, 1.0% en hospitales públicos de la ciudad y 0.5% en hospitales privados de la ciudad (Rizzo *et al.* 1999).

Se ha reportado una cardiopatía del 20-30% en los individuos seropositivos. En la gráfica 1 se presentan las defunciones por problemas cardíaco-vasculares en varios departamentos. Se puede observar que en los departamentos endémicos para la ECh

la defunciones por problemas cardíacos son mayores que la tasa nacional de mortalidad por enfermedades cardíacas (23.78) (Hurtate *et al.* 1994).

Gráfica 1
Defunciones por problemas cardio-vasculares



(Hurtate *et al.* 1994).