

Revista Española Salud Pública



IX TALLER SOBRE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

*Avances en el conocimiento de la clínica, la fisiopatología
y la inmunología*

BARCELONA, 13 de MARZO de 2015

PONENCIAS

Patogenia y elementos de pronóstico en la cardiomiopatía chagásica.

José Antonio Marín-Neto, Anis Rassi Jr. y Anis Rassi

11-21

Epidemiología y clínica de la transmisión oral de *Trypanosoma cruzi*. **Oscar Noya,**

Raíza Ruiz, Zoraida Díaz y Belkisyolé Alarcón.

23-34

Cardiopatía chagásica avanzada y trasplante en zona no-endémica.

Francesca F. Norman.

35-39

Co-infección por *Trypanosoma Cruzi* y VIH: Reporte de un caso de meningoencefalitis en Cochabamba, Bolivia. **Faustino Torrico,**

**Enrique Gonzalo Rojas, Roberto Israel Caero, Mary Cruz Torrico, Tatiana Téllez
y M^a del Rosario Castro.**

41-47

Situación actual de la enfermedad de Chagas en Santiago del Estero, Argentina.

Oscar Ledesma.

49-52

Estrategias para una vacuna contra *Trypanosoma cruzi*.

Cecilia Pérez, Fernando Sánchez and Juan Bustamante.

53-60

COMUNICACIONES ORALES

61-72

MARCH 2014

XI WORKSHOP ON CHAGAS DISEASE

*Advances in Clinical, Pathophysiologic and Immunologic
Knowledge*

PAPERS

Pathogenesis and Prognostic Factors in Chronic Chagas Cardiomyopathy.

José Antonio Marín-Neto, Anis Rassi Jr. and Anis Rassi

11-21

Epidemiology and Clinical Aspects of *Trypanosoma Cruzi* Acquired by the Oral Route.

Oscar Noya, Raíza Ruiz, Zoraida Díaz and Belkisyolé Alarcón.

23-34

End-Stage Chagas Cardiomyopathy and Transplantation in a Non-Endemic Area.

Francesca F. Norman.

35-39

Co-Infection by *Trypanosoma Cruzi* and HIV: Report of a Case of Meningoencephalitis in Cochabamba, Bolivia. **Faustino Torrico, Enrique Gonzalo Rojas, Roberto Israel**

Caero, Mary Cruz Torrico, Tatiana Téllez and M^a del Rosario Castro.

41-47

Current Status of Chagas Disease in Santiago del Estero, Argentina.

Oscar Ledesma.

49-52

Strategies for Vaccine Development against *Trypanosoma Cruzi*.

Cecilia Pérez, Fernando Sánchez and Juan Bustamante.

53-60

ORAL COMMUNICATIONS

61-72

Revista Española de Salud Pública

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Paseo del Prado 18-20; 28071 Madrid.
Teléfono 0034 915964175 Fax 0034 913601361
Correo electrónico resp@msssi.es
Página web: www.msc.es/resp
Periodicidad: bimestral

Sitios web en los que está incluida con el texto completo de los artículos:

Scielo España: <http://scielo.isciii.es/scielo/php>
Biblioteca Virtual Scielo Salud Pública: www.scielosp.org
RECYT: <http://recyt.fecyt.es/>
Latindex: <http://www.latindex.unam.mx/>
CSIC-e-revistas: www.erevistas.cisc.es
Dialnet: <http://dialnet.uniroja.es/>
Redalyc: <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/index.jsp>
Directory of Open Acces Journals: www.doaj.org

Indizada en

Índice Médico Español
Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud
Cuiden
Medline/Index Medicus
SIIC Data Base
EMBASE/Excerpta Médica
Directorio Ulrich
Social Science Citation Index

*****ISSN 1135-5727*****P RQ<80-12-037-3

Depósito Legal: M-71-1958

COMITÉ DE HONOR

JOSEFA RUIZ FERNÁNDEZ
Secretaria General de Salud Pública y Participación
ANDALUCÍA

SONIA MARTÍNEZ ARCA
Directora General de Innovación
y Gestión de la Salud Pública
GALICIA

JOSÉ FRANCISCO SANCHO CUARTERO
Director General de Salud Pública
ARAGÓN

LUIS RAFAEL SANTISO
Director General de Salud Pública y Consumo
ISLAS BALEARES

JOSÉ FERNANDO DÍAZ-FLORES ESTÉVEZ
Director General de Salud Pública
CANARIAS

FRANCISCO JOSÉ GARCÍA RUÍZ
Director General de Salud Pública
REGIÓN DE MURCIA

JOSÉ FRANCISCO DÍAZ RUIZ
Director General de Salud Pública
CANTABRIA

M^a SOLEDAD ARANGUREN BALERDI
Directora del Instituto de Salud Pública
COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA

DOLORES RUBIO LLEONAT
Directora General de Salud Pública,
Drogodependencias y Consumo
CASTILLA-LA MANCHA

MARÍA DORRONSORO IRAETA
Directora de General de Salud Pública
PAÍS VASCO

AGUSTÍN ÁLVAREZ NOGAL
Director General de Salud Pública
CASTILLA Y LEÓN

JOSÉ MIGUEL ACITORES AUGUSTO
Director General de Salud Pública y Consumo
LA RIOJA

ANTONI MATEU I SERRA
Director General de la Agencia de Salud Pública
CATALUÑA

JULIO BRUNO BÁRCENA
Director General de Salud Pública
PRINCIPADO DE ASTURIAS

LOURDES MONGE GARCÍA
Directora General Salud Pública
COMUNIDAD VALENCIANA

MERCEDES GARCIA ALONSO
Directora General de Salud Pública
EXTREMADURA

COMITÉ DE REDACCIÓN

JOSÉ JAVIER CASTRODEZA SANZ
Director General de Salud Pública,
Calidad e Innovación

ELENA ANDRADAS ARAGONÉS
Subdirectora General
de Promoción de la Salud y Epidemiología

CRISTINA PÉREZ ANDRÉS
Coordinadora de Redacción

ENRIQUETA MUELAS URIBE
Secretaría de Redacción

COMITÉ CIENTIFICO

VÍCTOR ABRAIRA SANTOS
JOAN ALTIMIRAS RUÍZ
FLOR ÁLVAREZ DE TOLEDO
JOSEP M.^a ANTÓ BOQUE
FERNANDO ANTOÑANZAS VILLAR
JAVIER ARANCETA
ROLANDO ARMIJO ROJAS
MIGUEL ÁNGEL ASENJO SEBASTIAN
IGNASI BALAGUER VINTRÓ
JOSÉ ASÚA BATARRITA
JOSÉ RAMÓN BANEGAS BANEGAS
GREGORIO BARRIO DE ANTA
LLUÍS BOHIGAS I SANTASUSAGNA
RAQUEL BOIX MARTÍNEZ
MIQUEL BRUGUERA CORTADA
JORDI CAMÍ MORELL
JULIO CASAL LOMBOS
JAVIER COLOMINA RODRÍGUEZ
LUIS CONDE-SALAZAR GÓMEZ
DOLORES CORRALES NEVADO
ANTONIO CUETO ESPINAR
EMILIO DELGADO LÓPEZ-CÓZAR
MIGUEL DELGADO RODRÍGUEZ
JOSÉ L. ELORRIETA PÉREZ DE DIEGO
ROSALÍA FERNÁNDEZ PATIER
JOSÉ MANUEL FREIRE CAMPO
JOSÉ ENRIQUE FRIEYRO SEGUI
LUÍS DE LA FUENTE DE HOZ
RAMÓN GÁLVEZ VARGAS
CARMEN GARCÍA COLMENERO
MILAGROS GARCÍA BARBERO
FERNANDO GARCÍA BENAVIDES
LUÍS GARCÍA OLMOS
JOAN GENÉ BADÍA
JUAN GERVA CAMACHO
JESÚS GONZÁLEZ ENRÍQUEZ
BENJAMÍN GONZÁLEZ RODRÍGUEZ
CARLOS A GONZÁLEZ SVATETZ
DIEGO GRACIA GUILLÉN
JUAN L. GUTIÉRREZ FISAC
GONZALO HERRANZ RODRÍGUEZ
RAFAEL HERRUZO CABRERA
ANTONIO IÑESTA GARCÍA
RAFAEL JIMÉNEZ GARCÍA-PASCUAL
FERNANDO LAMATA COTANDA
JOAN RAMÓN LAPORTE ROSELLÓ
FÉLIX LOBO ALEU
GUILLERMO LÓPEZ CASASNOVAS

M.^a LUISA LÓPEZ GONZÁLEZ
GONZALO LÓPEZ-ABENTE ORTEGA
JAVIER LLORCA DÍAZ
ESTEBAN DE MANUEL KEENOY
JOSÉ M.^a MARTÍN MORENO
AMANDO MARTÍN ZURRO
FERNANDO MARTÍNEZ NAVARRO
JUAN JOSÉ MARTÍNEZ QUESADA
MARÍA JOSÉ MEDRANO ALBERO
JOSÉ JOAQUÍN MIRA SOLVES
JOSE LUÍS MONTEAGUDO PEÑA
JUAN MUÑOZ MANSILLA
CARLES MURILLO FORT
PILAR NÁJERA MORRONDO
RAFAEL NÁJERA MORRONDO
PEDRO NAVARRO UTRILLA
CARLOS OBESO ABALDE
JOSÉ FÉLIX OLALLA MARAÑÓN
JOAN ORIOL RAMIS
VICENTE ORTÚN RUBIO
JOSÉ LUIS PEDREIRA MASSA
SALVADOR PEIRÓ MORENO
CRISTINA PÉREZ ANDRÉS
GUSTAVO DEL REAL GÓMEZ
ENRIQUE REGIDOR POYATOS
JUAN DEL REY CALERO
TERESA ROBLEDO DE DIOS
FERNANDO RODRÍGUEZ ARTALEJO
ANTONIO RODRÍGUEZ TORRES
JESÚS ROSEL REMIREZ
JOAN ROVIRA FORNS
MIGUEL RUIZ RAMOS
ISABEL SAINZ MARTÍNEZ-ACITORES
TERESA SALVADOR LLIVINA
LEOPOLDO SÁNCHEZ AGUDO
JAVIER SÁNCHEZ CARO
BENJAMÍN SÁNCHEZ FERNÁNDEZMURIAS
OTILIA ÉVORA SANTANA RODRÍGUEZ
ANDREU SEGURA I BENEDICTO
ODORINA TELLO ANCHUELA
M.^a JOSÉ TORMO DÍAZ
CARLOS VALLBONA ESTADOS
FRANCISCO VARGAS MAR COS
JOAN RAMÓN VILLALBÍ HERETER
FERNANDO VILLAR ÁLVAREZ
M.^a VICTORIA ZUNZUNEGUI PASTOR

Taller



XI Taller sobre la enfermedad de Chagas

Avances en el conocimiento de la clínica, la fisiopatología y la inmunología

13 de marzo de 2015 · Barcelona

ISGlobal Barcelona
Institute for
Global Health

Más información en
www.isglobal.org/education

En colaboración con



XI Taller sobre la enfermedad de Chagas

Programa

- 9.00 - 9.15 Recepción y entrega de documentación**
- 9.15 - 9.30 Inauguración**
Joaquim Gascon, ISGlobal (Barcelona, España)
Ignacio Uriarte, Secretaria General Iberoamericana (Madrid, España)
Mireia Jané, Agència Salut Pública de Catalunya (Barcelona, España)
- 9.30 - 10.30 Patogenia y elementos de pronóstico en la cardiomiopatía chagásica**
José A. Marín-Neto, Universidad de São Paulo (São Paulo, Brasil)
- 10.30 - 11.00 Comunicaciones orales**
- 11.00 - 11.30 Pausa**
- 11.30 - 12.30 Epidemiología y clínica de la transmisión oral de *T. cruzi***
Oscar Noya, Universidad Central de Venezuela (Caracas, Venezuela)
- 12.30 - 13.30 Discusión de casos clínicos**
Francesca Norman, Hospital Ramón y Cajal (Madrid, España)
Faustino Torrico, Universidad Mayor de San Simón (Cochabamba, Bolivia)
- 13.30 - 14.30 Comida**
- 14.30 - 15.30 Situación actual de la enfermedad de Chagas en Santiago del Estero, Argentina**
Oscar Ledesma, Ministerio de Salud (Santiago del Estero, Argentina)
- 15.30 - 17.00 Mesa redonda: Estrategias para una vacuna contra *T. cruzi***
Cecilia Pérez, Universidad Nacional de Salta (Salta, Argentina)
Juan Bustamante, ISGlobal (Barcelona, España)
- 17.00 - 17.30 Comunicaciones orales**
- 17.30 - 17.35 FINDECHAGAS (Federación Asociaciones de Pacientes con Chagas)**
Cristina Paradas, FINDECHAGAS (Barcelona, España)
- 17.35 Clausura**
Antoni Plasència, ISGlobal (Barcelona, España)
José Javier Castrodeza Sanz, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (Madrid, España)

A quién va dirigido

El Taller va dirigido a todo tipo de personal sanitario: médicos, enfermeras, biólogos, parasitólogos, antropólogos, epidemiólogos y estudiantes de ciencias de la salud.

Organización

Comité científico: Marcelo Abril, Mario Grijalva, M^a Jesús Pinazo, Montserrat Portús, Isabela Ribeiro, M. Carmen Thomas, Faustino Torrico.

Comité organizador: Juan Bustamante, Ivette Fernández, Montserrat Gállego, Joaquim Gascon, Jordi Gómez i Prat, Elizabeth Posada, Antoni Plasència, Carme Roca.

Detalles prácticos

Fecha: 13 de marzo de 2015

Lugar: Casa del Mar, c/ Albareda n° 1-13, 08004 Barcelona

Idioma: Español e inglés. El Taller dispone de traducción simultánea inglés-español. Si desea utilizar este servicio será necesario especificarlo al realizar la inscripción.

Precio: General: 90€. Estudiantes: 60€ (se requerirá documentación que lo justifique). Incluye la comida

Más información: tallerchagas@cresib.cat
o +34 93 227 5706

Comunicaciones orales y pósters

Para la presentación de las comunicaciones orales y pósters, enviar un *abstract*, siguiendo las **normas** que se publican en el anexo, a tallerchagas@isglobal.org

Es obligatoria la inscripción al taller de al menos uno de los autores. **La fecha límite de envío es el 23/12/2014.**

Inscripción

La inscripción se realizará a través de:

tallerdechagas.isglobal.org

Cuando reciba la confirmación de la plaza, le rogamos realice la transferencia del importe correspondiente a:
IBAN: ES38 2100 0811 7102 0112 3097 (Caixabank, S.A)
SWIFT: CAIXESBBXXX

Se ruega **especificar en el concepto "Nombre y Apellido"**.

Enviar copia del comprobante de pago a:

tallerchagas@isglobal.org

Actividad con reconocimiento de interés sanitario

Acreditada por el Consejo Catalán de Formación Médica Continuada "Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud" con 0,9 créditos (09/12089-MD)

PONENCIA

PATHOGENESIS AND PROGNOSTIC FACTORS IN CHRONIC CHAGAS
CARDIOMYOPATHY

J. Antonio Marín-Neto (1) , Anis Rassi Jr (2) y Anis Rassi (2).

(1) Division of Cardiology, Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Brazil.

(2) Anis Rassi Hospital, Goiânia, Brazil.

The Authors declare not to have any conflicts of interest related to the article

RESUMEN

Patogenia y elementos de pronóstico en la
cardiomiopatía chagásica

Durante la fase crónica de la enfermedad de Chagas se establece un equilibrio entre el parásito y el sistema inmune del huésped. La mayoría de los pacientes permanecen de por vida con la forma indeterminada, sin signos clínicos, radiológicos o electrocardiográficos de la enfermedad, a excepción de las pruebas serológicas persistentemente positivas basadas en la presencia de anticuerpos circulantes convencionales contra antígenos del parásito. Hay evidencia de que durante toda la fase crónica hay un grado bajo pero constante de miocarditis focal, relacionada con la persistencia del parásito y de la reacción inflamatoria mediada por anticuerpos que también depende de la presencia del parásito. Estos dos mecanismos patogénicos se cree que son esenciales para el daño miocárdico progresiva de la fase crónica. Aunque las alteraciones autonómicas cardíacas y los trastornos microvasculares se detectan en la mayoría de los pacientes, éstos actúan probablemente como factores auxiliares en la miocardiopatía chagásica crónica. Además, a pesar de que las reacciones autoinmunes se han descrito en algunos pacientes y modelos experimentales de la infección por *T. cruzi*, su papel como causa de las lesiones miocárdicas crónicas no es evidente. La inmunopatología de la miocardiopatía chagásica crónica también se ve influida por los polimorfismos genéticos del huésped, que modulan la expresión de moléculas inhibitorias inmunes y pueden alterar el equilibrio entre el huésped y parásito.

El pronóstico suele ser bueno para los pacientes chagásicos crónicos, siempre y cuando su electrocardiograma de 12 derivaciones sea normal. Los predictores más consistentes de la mortalidad en los pacientes con miocardiopatía chagásica son clase funcional III o IV (NYHA), cardiomegalia en la radiografía de tórax, el deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo, y la taquicardia ventricular no sostenida en 24 h (Holter).

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. Cardiomiopatía chagásica. Pronóstico. *Trypanosoma cruzi*. Sistema nervioso autónomo. Enfermedad coronaria. Inmunología. Patología. Polimorfismo genético. Miocarditis.

ABSTRACT

During the chronic phase of Chagas disease a balance between the parasite and the host immune system is established, and most patients remain for life with the indeterminate form, without any clinical, radiological and electrocardiographic signs of disease, except for the persistently positive serological tests based on the presence of circulating conventional antibodies against parasite antigens. There is evidence that throughout the chronic phase a low-grade but virtually incessant focal myocarditis occurs, mostly related to the parasite persistence and the immune-mediated inflammatory reaction that is also predominantly parasite-driven. These two pathogenic mechanisms are believed to be essential for the progressive myocardial damage seen in the chronic phase. Although cardiac autonomic impairment and microvascular derangements are detected in most patients, these abnormalities act probably as ancillary pathogenic factors in chronic Chagas cardiomyopathy. Also, despite autoimmune reaction being described in some patients and experimental models of *T. cruzi* infection, its role in causing the chronic myocardial lesions of Chagas disease is much less clearly established. Immunopathology in chronic Chagas cardiomyopathy is also influenced by genetic polymorphisms of the host, thus modulating the expression of immune inhibitory molecules and potentially altering the equilibrium between host and parasite.

Prognosis is usually good for chronic chagasic patients, as long as their 12-lead ECG is normal. The most consistent predictors of mortality for patients with Chagas cardiomyopathy are (NYHA) functional class III or IV, cardiomegaly on chest radiography, impaired left ventricular systolic function, and nonsustained ventricular tachycardia on 24-h Holter monitoring.

Keywords: Chagas disease. Chagas cardiomyopathy. Prognosis. *Trypanosoma cruzi*. Autonomic Nervous System. Coronary disease. Immunology. Pathology. Genetic polymorphism. Myocarditis.

Correspondence

Professor J. Antonio Marín-Neto MD, PhD,
FACC Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Brazil.
Avenida Bandeirantes 3900 – Campus Universidade de São Paulo,
Ribeirão Preto, CEP 14048-900 – Brazil
Tel : +55-16-3602-2599
Fax: + 55-16-3602-1504
e-mail : marin_netto@yahoo.com

PATHOGENESIS OF CHAGAS HEART DISEASE

Chagas heart disease has two phases, acute and chronic, usually separated by several decades.

Pathogenic alterations in acute Chagas disease

Organ damage during the acute phase occurs as a result of high-grade parasitemia, intense direct tissue parasitism, and the immunoinflammatory response to the parasite. Several experimental models of *T. cruzi* infection show that any organ may harbor the parasites, but the most typically affected sites include the muscle system in the heart, esophagus and colon, and the central nervous system^{1,2,3}. A recent study using an “in vitro” experimental model to observe *T. cruzi* passage through the vascular barrier showed that the parasite does not necessarily cause disruption of the endothelial monolayer, but uses a special transmigration process that is facilitated by bradykinin and CCL2 chemokine⁴. Histopathology demonstrates intense tissue parasitism, with prominent inflammatory changes in the vicinity of ruptured infected cells^{5,6}. Myocarditis is intense and diffuse with myocyte necrosis, interstitial edema, vasculitis and capillary dilation, and mononuclear and polymorphonuclear infiltration^{1,2,3,5,6}. Lymphadenopathy and splenomegaly are markers of widespread immunologic reaction leading to control the active parasite multiplication but also probably exacerbating tissue damage. Various host innate mechanisms act to detect and control parasite tissue invasion, a powerful reaction that involves the activation of CD4⁺, CD8⁺ T, and B cells that induce direct antitrypanosoma cytotoxicity, as well as the cytokine secretion and production of specific antibodies against the parasite⁷.

The neuronal depopulation of the Meissner and Auerbach plexuses and nerve degeneration that occur in esophageal and colon tissues during the acute phase are a key factor favoring the appearance of megaesophagus and megacolon in the chronic phase^{8,9}. Direct damage of smooth muscle may also be a contributory factor, but this has been much less studied in humans and experimental models of Chagas disease.

Chronic Chagas Cardiomyopathy (CCC)

The pathogenic mechanisms responsible for the development of cardiac lesions during the chronic phase of Chagas disease have not been completely elucidated. Four mechanisms are postulated to contribute to the pathogenesis of chronic Chagas heart disease: neurogenic disturbances; microvascular derangements; parasite-dependent inflammation; and immune-mediated injury¹⁰.

The first two mechanisms probably play only an ancillary role in the development of the cardiac lesions and clinical complications observed in patients with CCC, as opposed to the other two mechanisms, that most investigators now believe to be critically dependent on a previously neglected, but that is in fact a crucial factor for the installation and progression of chronic myocarditis: the parasite persistence.

Disturbances of the autonomic cardiac control

There is ample evidence of impaired cardiac autonomic function and neuronal depopulation in patients with Chagas disease^{8,11,12}. Parasympathetic dysfunction is detected even in the early phases of Chagas disease and in many patients precede left ventricular dysfunction^{11,12,13}.

On the basis of the systematic studies carried out in the 1950s, using standardized methods of counting intramural neurons that showed a strikingly diminished number of parasympathetic cardiac ganglion cells in chagasic hearts, a neurogenic (“parasympathicopriva”) theory was postulated¹⁴. According to this theory, a long-lasting autonomic imbalance would lead to a catecholamine-induced cardiomyopathy characterized by myocardial hypertrophy and cardiac dilation. In fact, because of the dysautonomia, chagasic patients are deprived of the tonic inhibitory action normally exerted by the parasympathetic system on the sinus node and they also lack the vagally mediated mechanism to respond to transient changes in blood pressure or venous return by using quick-onset bradycardia or tachycardia¹⁵. However, several conceptual obstacles and clinical findings have challenged the meaning of the neurogenic theory¹⁰. These include, for example, the subtleness and variability of the intensity of cardiac denervation in CCC patients. Also, there is no correlation between the severity of the autonomic derangement and the extent of left ventricular dysfunction and no correlation has been found between the degree of autonomic impairment and any prognostic indicator¹⁶. Moreover, sympathetic denervation has also been shown at the sinus node level and in myocardial regions during the early stages of disease^{10,17}. In addition, more recently, impaired sympathetic innervation has been implicated in the genesis of complex ventricular arrhythmia exhibited by patients with CCC¹⁸.

Nevertheless, it has been hypothesized that parasympathetic dysautonomia may trigger malignant arrhythmia and sudden death, disturb control of the coronary microcirculation, and/or exacerbate the mechanical consequences of ventricular dys-synergy¹⁰. Although this hypothesis has never been properly tested, in chagasic

patients with only mild left ventricular dysfunction, the detection of sustained ventricular tachycardia was associated with larger areas of viable but adrenergically denervated myocardium identified by using MIBG-I123 scintigraphy¹⁸. Another study reported that the extent of cardiac sympathetic denervation correlates quantitatively with the occurrence of repetitive ventricular arrhythmias of different degrees of severity, and also with abnormalities of ventricular repolarization in patients with CCC¹⁹.

A pathophysiological link between impaired parasympathetic regulation and abnormal neuroimmunomodulatory mechanism has been recently suggested on the basis of the protective effects of pyridostigmine, a cholinesterase inhibitor, in a murine model of chronic experimental *T. cruzi* infection. A reduction of myocardial inflammation, fibrosis and hypertrophy was described, accompanied by a decrease in serum levels of IFN-gama, and no change in IL-10 levels, following the cholinergic stimulation treatment; it was concluded that the autonomic dysregulation caused by *T. cruzi* infection could abolish the normal neuroimmunomodulatory anti-inflammatory role normally played by the parasympathetic nervous system²⁰.

Microvascular derangements

Several coronary microvascular abnormalities, including increased platelet activity, microthrombi, microvascular spasm and endothelial dysfunction have been reported in animal models of *T. cruzi* infection²¹ and also in pathological and clinical studies in humans^{22,17,23,24}.

These phenomena could be explained by vascular endothelial cell damage caused either by *T. cruzi* or immune effector cells directly, or could result from the underlying inflammatory process^{21,24}.

It has been suggested that endothelin-1, a potent vasoconstrictor, which is also a pro-inflammatory cytokine, may be involved in causing the microvascular dysfunction²⁵. Abnormal reactivity to vasodilating and vasoconstricting stimuli has also been reported in the epicardial coronary arteries of chagasic patients, but the role of such disturbance in causing myocardial damage has not been determined²⁶.

Nevertheless, it is possible that microvascular derangements contribute to the exacerbation of myocardial cell ischemic damage and fibrosis and participate in the genesis of ischemic-like symptoms, electrocardiographic changes and perfusion defects described in chagasic patients with angiographically normal coronary arteries^{22,27}. In support to this theory is the longitudinal observation in CCC patients using Tc-99m-Sestamibi myocardial perfusion scans that showed that the deterioration of LV systolic function over time was associated with both the presence of reversible ischemic defects at the initial assessment and an increase in the extent of irreversible perfusion defects during long-term follow-up²³. It is also an interesting hypothesis that coalescent micro-infarctions may evolve into the typical Chagas disease-related ventricular aneurysms occurring in watershed coronary areas²⁸. Overall, on the basis of the above described evidence regarding microcirculatory derangements producing ischemic myocardial damage²⁷, it is plausible to expect that current ongoing research employing therapeutic interventions to antagonize the microvascular abnormalities, may positively impact on the natural history of Chagas cardiomyopathy²⁹.

Parasite-dependent inflammation

CCC is an acquired cardiomyopathy characterized by sparse inflammatory in-

filtrates, minimal parasitemia, low-grade tissue parasitism, and intense and extensive reparative and reactive fibrosis³⁰. Classical histologic techniques usually fail to detect the parasite but *T. cruzi* antigens have been identified, using immunohistochemistry and PCR based methods, in inflammatory foci in biopsy and autopsy specimens of patients with chronic Chagas disease^{31,32}. Hence, a consensus is now emerging, that parasite persistence directly causing cell death and parasite-driven immune response play a pivotal role in the development of chronic cardiomyopathy^{33,34,35}. Additional evidence supporting this viewpoint can be summarized as follows: 1) a good correlation has been found between tissue parasite burden and inflammatory intensity in experimental models of *T. cruzi* infection³⁶; 2) reinfection or continued exposure (due to continued residence in areas of active transmission) seems to increase the parasite load and disease severity in experimental models and in human cases^{37,38}; 3) interventions that lessen the parasite burden, such as etiological treatment with benznidazole or nifurtimox, attenuate the cardiomyopathy in experimental animals^{39,40} and reduce the progression of clinical disease in humans^{41,42}; 4) *T. cruzi* genetic material has been observed consistently in cardiac specimens from patients with chronic Chagas cardiomyopathy, but not in cardiac specimens from seropositive patients who died without clinical signs of cardiac disease⁴³; 5) *T. cruzi* DNA was detectable by PCR in the peripheral blood of 86% subjects with well-defined CCC⁴⁴.

It is noteworthy that a marked phenotype and genotype diversity occurs among the various *T. cruzi* strains, comprising TcI to TcVI classes based on their discrete typing units⁴⁵. This may be responsible for the remarkable differences detected in the pathological and clinical manifestations of Chagas disease (e.g

virtual absence of gastrointestinal disease, or discrepant incidence of sudden death) in various geographical regions⁴⁶. *T. cruzi* genetic diversity may also be a cause for the inconsistent response to several trypanocidal therapies in experimental and clinical studies⁴⁷.

Immune-mediated tissue injury

Findings from experimental and clinical investigations indicate that immune mediated cardiac injury by infiltrating mononuclear cells and release of damaging cytokines plays a decisive role for the development of CCC; myocardial damage through this mechanism is mostly triggered by parasite-driven immunopathology^{2,7,10,33,34,35,48}.

Autoimmunity mechanisms, involving polyclonal activation, molecular self-mimicry by parasite antigens or cryptic epitopes shared by the host and parasites have also been described, in experimental models and human cases of Chagas disease, and postulated to contribute to, or aggravate myocardial damage^{49,50,51}. However, this hypothesis remains controversial and difficult to validate, since data supporting the direct involvement of either molecular mimicry or polyclonal activation in the pathogenesis of myocardial lesions ascribed to *T. cruzi* infection are sparse and inconclusive^{52,53}. Thus, although anti-self responses are encountered in *T. cruzi* infection, the nature of anti-self antibodies in experimental and human chronic Chagas disease is heterophilic, with a poor correlation with the heart lesions (i.e., there is no direct and definitive evidence that the immune reactions against the mimicked auto-antigens are actually pathogenic)^{34,52}.

Another possible mechanism for autoimmune response in the absence of parasites was recently suggested by the observation that mitochondrial DNA

from *T. cruzi* is capable of insertion into the genome of a chicken model system in which infection was induced at the egg stage, but parasite persistence was precluded⁵¹.

In summary, despite the evidence from those studies, the role, relative contribution and clinical relevance of autoimmunity in triggering myocardial degeneration in the chronic phase of Chagas disease remains to be determined⁴⁸.

In contrast, following on the evidence provided by early investigators in the field^{54,55}, it is now believed that immune pathological responses are directly dependent on parasite persistence and constitute a crucial mechanism for the development of CCC⁴⁸.

I should be emphasized that the immune-mediated pathology of CCC is a rather complex process, probably involving several interactive factors. This complexity starts from the paradox finding that natural or iatrogenic immunosuppressive conditions usually lead to exacerbation of *T. cruzi* parasitemia and may aggravate the inflammatory process^{56,57}. This epitomizes the double-edged sword type of immune response to the parasite, because the inflammatory lesions found in the myocardium of patients and animals chronically infected with the *T. cruzi* exhibit the typical composition of macrophages and a predominant profile of CD8+ over the CD4+ Th1 cells⁵⁸. The pathogenic picture is further compounded by the enhanced expression of genes responsible for an increased release of several pro-inflammatory cytokines and chemokines, especially INF- γ and TGF- α ⁵⁹, and, simultaneously, a reduced production of Treg cells and their related cytokines IL-10 and IL-17. This shows the occurrence of an immunological imbalance related to up-regulation of Th-1 cells, and deficient

suppressor activity of regulatory T cells that otherwise would act to control myocardial inflammation⁶⁰.

Immunopathology in chronic Chagas cardiomyopathy is also influenced by genetic polymorphisms of the host, thus modulating the expression of immune inhibitory molecules and potentially altering the equilibrium between host and parasite. For example, alleles, genotypes and haplotypes associated with enhancement of the regulatory CTLA-4 system expression have been shown to predominate in patients with the indeterminate form of Chagas disease, probably averting the development of cardiomyopathy⁶¹. In contrast, a genetic and proteomic study in chagasic patients who were asymptomatic or had CCC, documented that polymorphism in the alfa cardiac actin-1 gene (ACTC1) was associated with an increased susceptibility to maintain an inflammatory status, possibly by modulating transcription factor binding to ACTC1 promoter regions⁶². These results and others from several investigators confirm previous evidence of familial aggregation of cases with CCC, and may explain why only around one third of infected patients develop the clinical complications of the disease, based on a genetic component that confers susceptibility to disease after the infection⁶³.

Finally, corroborating the observation from the murine models of *T. cruzi* infection, that complete elimination of the parasite has never been reported, an interesting hypothesis was developed to explain why the immune system is not capable of sterilizing the human host: instead of a inherently deficient immune response, it is possible that the parasite could escape the cytotoxic CD8+ cells killing effects due to his ability to remain unnoticed within myocardial and other harboring structural cells⁶⁴.

PROGNOSTIC FACTORS IN CHRONIC CHAGAS CARDIOMYOPATHY PATIENTS

It is estimated that some 50% of patients chronically infected with the *T. cruzi* remain with the indeterminate form throughout their lives. By definition, despite having positive serological tests for *T. cruzi* antigens, these patients are asymptomatic and with a normal physical examination; in addition, their 12-lead ECG is normal, as well as the basic radiologic examination of the chest, esophagus and colon. A substantial proportion of these patients exhibit several subtle abnormalities on several more sensitive laboratory exams (e.g. exercise test, transthoracic echocardiography, radionuclide angiography, myocardial perfusion scintigraphy, cardiac catheterization, endomyocardial biopsy), but no prognostic value has ever been ascribed to any of those abnormalities¹⁶.

Although patients with the indeterminate form (including those with any abnormality on highly sensitive tests) have in general a good prognosis (as long as they maintain a normal 12-lead ECG), epidemiological studies in endemic areas show that, in 1–3% of them each year, the disease evolves to the determinate forms (mainly cardiac)^{65,66,67}. Whether the subtle structural or functional abnormalities detectable with more sophisticated methods are a reliable early marker of disease progression or represent innocent bystanders is not known⁴⁶.

Patients with CCC typically have conduction defects (especially right bundle branch block with or without left anterior hemiblock) or mild segmental wall motion abnormalities, or both; some develop severe symptoms of heart failure, thromboembolic phenomena, and multiple disturbances of rhythm; and others die suddenly and unexpectedly in the

absence of previous cardiac symptoms. Sudden death is the main cause of death, accounting for nearly two-thirds of all deaths, followed by refractory heart failure (25–30%) and thromboembolism⁶⁸. Sudden death is usually associated with ventricular tachycardia and fibrillation or, more rarely, with asystole due to complete atrioventricular block or sinus node dysfunction.

Improved evaluation of prognostic factors in Chagas disease has recently helped clinicians to identify patients' risk of death, and to choose appropriate treatment. A landmark study used a rigorous multivariate analysis to develop a risk score for predicting mortality in a development cohort of 424 non-selected outpatients with chronic Chagas disease from a single institution in Goiânia, Brazil, and followed the patients for a mean follow-up of 7.9 years⁶⁹. The risk score was simultaneously validated by the same investigators, using an external cohort of 153 chagasic patients from a community hospital in Rio de Janeiro, Brazil⁶⁹. In addition, it was subsequently validated by independent investigators from Belo Horizonte, Brazil, using a third cohort of hospital-based patients⁷⁰. To compose the risk score several demographic, clinical,

and non-invasive variables were tested in the models: six were independent predictors of mortality and from 2 to 5 points were assigned according to the strength of their statistical association with the outcome (all cause death). From adding the points to provide the risk score, patients could be classified into low (up to 6 points), intermediate (7-11 points), and high risk groups (≥ 12 points).

Two systematic reviews^{71,72} integrated the results from all previous studies of multivariable regression models of prognosis, and analyzed a clearly defined outcome (all-cause mortality, sudden cardiac death, or cardiovascular death). According to these reviews, the strongest and most consistent predictors of mortality were New York Heart Association (NYHA) functional class III or IV, cardiomegaly on chest radiography, impaired (regional or global) left ventricular systolic function on echocardiogram or contrast cineventriculography, and nonsustained ventricular tachycardia on 24-h Holter monitoring. On the basis of these findings, a risk stratification model for mortality that can help clinicians identify the best treatment for patients with the cardiac form was developed (table 1).

Table 1
Risk of death associated with Chagas heart disease and recommended treatment

Risk of Death	Risk Factor			Recommended Treatment
	NYHA class III or IV	LV systolic dysfunction (echo) and/or cardiomegaly (chest X-ray)	Nonsustained VT (24-h Holter)	
Very High	Present*	Present	Present	ACE inhibitor, espirolactone, amiodarone, diuretics, digitalis, betablockerT, cardiac transplant E, ICD?
High	Absent	Present	Present	ACE inhibitor, amiodarone, diureticT, betablockertT, ICD?
Intermediate	Absent	Present	Absent	ACE inhibitor, betablockert, diuretic E, Antiparasitic drug?
	Absent	Absent	Present	Amiodarone, Antiparasitic drug?
Low	Absent	Absent	Absent	Antiparasitic drug?

ACE= angiotensin-converting enzyme; echo= echocardiogram; ICD=implantable cardioverter-defibrillator; LV=left ventricular; NYHA=New York Heart Association; VT=ventricular tachycardia. *Nearly 100% of patients with Chagas heart disease in NYHA class III or IV also have LV systolic dysfunction on echo and nonsustained VT on 24-h Holter monitoring. T if clinically tolerated. E for selected patients.

Source: Rassi Jr et al. Lancet 2010; 375: 1388-402

BIBLIOGRAPHY

- Okumura, M, Brito, T, Silva, LHP, Silva AC, Netto AC. The pathology of experimental Chagas' disease in mice. I. Digestive tract changes with special reference to necrotizing arteritis. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1960; 2:17.
- Teixeira AR, Teixeira ML, Santos-Buch CA. The immunology of experimental Chagas' disease. IV. Production of lesions in rabbits similar to those of chronic Chagas' disease in man. Am J Pathol. 1975; 80:163.
- Andrade ZA, Andrade SG, Correa R, Sadigursky M, Ferrans VJ. Myocardial changes in acute Trypanosoma cruzi infection. Ultrastructural evidence of immune damage and the role of microangiopathy. Am J Pathol. 1994; Jun;144(6):1403.
- Coates BM, Sullivan DP, Makanji MY, Du NY, Olson CL, Muller WA, et al. Endothelial Transmigration by Trypanosoma cruzi. PLoS ONE. 2013;8(12): e81187.
- Laranja FS, Dias E, Miranda A, Nobrega G. Chagas' disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study. Circulation. 1956;14:1035.
- Kumar R, Kline IK, Abelman WH. Experimental Trypanosoma cruzi myocarditis: relative effects upon the right and left ventricles. Am J Pathol. 1969; 57:31.
- Tarleton RL, Koller BH, Latour A, Postan M. Susceptibility of β 2-microglobulin-deficient mice to Trypanosoma cruzi infection. Nature. 1992; 356(6367):338.
- Köberle F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. Adv Parasitol. 1968;6:63.
- Meneghelli UG. Chagas' disease: a model of denervation in the study of digestive tract motility. Braz J Med Biol Res. 1985;18:255.

10. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115:1109.
11. Amorim DS, Manço JC, Gallo L Jr, Marin Neto JA. Chagas' heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. *Mayo Clin Proc*. 1982; 57 Suppl:48.
12. Soares Barreto-Filho JA, Consolim-Colombo FM, Ferreira Lopes H, Martins Sobrinho CR, Guerra-Riccio GM, Krieger EM. Dysregulation of peripheral and central chemoreflex responses in Chagas' heart disease patients without heart failure. *Circulation*. 2001; 104:1792.
13. Ribeiro ALP, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J*. 2001; 141:260.
14. Köberle F. *Cardiopathia parasymphaticopriva*. *Munch Med Wochenschr*. 1959;101:1308.
15. Marin-Neto JA, Gallo L Jr, Manco JC, Rassi A, Amorim DS. Mechanisms of tachycardia on standing: studies in normal individuals and in chronic Chagas' heart patients. *Cardiovasc Res*. 1980;14:541.
16. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Maciel BC, Simoes MV, Schmidt A. Chagas heart disease. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ, eds. *Evidence-based Cardiology*. 3rd ed. Chapter 51; 2010. p. 823-841.
17. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000;86:975-81.
18. Miranda CH, Figueiredo AB, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-meta-iodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 2011; 52:504.
19. Miranda CH, Gadioli LP, Pintya AO, Figueiredo AB, Maciel BC, Schmidt A, et al. The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy. *Am J Nucl Med*. (in press).
20. Cuba MB, Machado MPR, Farnesi TS, Alves AC, Martins LA, Oliveira LF, et al. Effects of Cholinergic Stimulation with Pyridostigmine Bromide on Chronic Chagasic Cardiomyopathic Mice. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:475946 .
21. Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. *Am Heart J*. 1990; 120:233.
22. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo Jr L, Maciel BC, Bellina CR, et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol*. 1992; 69:780.
23. Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2:164.
24. Rossi MA, Tanowitz HB, Malvestio LM, Celes MR, Campos EC, Blefari V, et al. Coronary microvascular disease in chronic Chagas cardiomyopathy including an overview on history, pathology, and other proposed pathogenic mechanisms. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Aug 31;4(8).
25. Freeman BD, Machado FS, Tanowitz HB, Desruisseaux MS. Endothelin-1 and its role in the pathogenesis of infectious diseases. *Life Sci*. 2014 Nov 24;118(2):110-119.
26. Torres FW, Acquatella H, Condado JA, Dinsmore R, Palacios IF. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. *Am Heart J*. 1995; 129:995.
27. Marin-Neto JA, Simões MV, Rassi JR A. Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013; *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013 Sep-Oct;46(5):536-41.
28. Sambiase NV, Higuchi ML, Benvenuti LA. Narrowed lumen of the right coronary artery in chronic Chagasic patients is associated with ischemic lesions of segmental thinnings of ventricles. *Invest Clin*. 2010 Dec;51(4):531.
29. Macedo LGR, Lemos DC, Lago IM, Figueiredo GL, Lima Filho MO, Schmidt A, et al. Desenho de Estudo. Base racional e plano de estudo prospectivo para avaliar o efeito de terapêutica antiplaquetária e vasodilatadora microcirculatória em pacientes com cardiopatia chagásica crônica e

- distúrbios microvasculares coronários. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2012;20(1):82.
30. Rossi MA. The pattern of myocardial fibrosis in chronic Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 1991;30:335.
31. Bellotti G, Bocchi EA, de Moraes AV, Higuchi ML, Barbero-Marcial M, Sosa E, et al. In vivo detection of *Trypanosoma cruzi* antigens in hearts of patients with chronic Chagas' heart disease. *Am Heart J*. 1996;131:301
32. Higuchi, ML, De Brito, T, Reis MM, Barbosa A, Bellotti G, Pereira-Barreto AC, et al. Correlation between *T.cruzi* parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical findings. *Cardiovasc Pathol*. 1993; 2:101.
33. Tarleton RL. *Trypanosoma cruzi* and Chagas disease: cause and effect. In: *World class parasites: American trypanosomiasis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher; 2003 (vol. 7) p.107.
34. Kierszenbaum F. Mechanisms of pathogenesis in Chagas disease. *Acta Parasitol*. 2007;52:1.
35. Bonney KM, Engman DM. Chagas heart disease pathogenesis: one mechanism or many? *Curr Mol Med*. 2008;8:510.
36. Zhang L, Tarleton RL. Parasite persistence correlates with disease severity and localization in chronic Chagas' disease. *J Infect Dis*. 1999; 180:480.
37. Bustamante JM, Rivarola HW, Fernández AR, Enders JE, Fretes R, Palma JA, et al. *Trypanosoma cruzi* reinfections in mice determine the severity of cardiac damage. *Int J Parasitol*. 2002;32:889.
38. Storino R, Auger S, Caravello O, Urrutia MI, Sanmartino M, Jörg M. Chagasic cardiopathy in endemic area versus sporadically infected patients. *Rev Saude Publica*. 2002;36:755.
39. Andrade SG, Stocker-Guerret S, Pimentel AS, Grimaud JA. Reversibility of cardiac fibrosis in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*, under specific chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1991;86:187.
40. Garcia S, Ramos CO, Senra JF, Vilas-Boas F, Rodrigues MM, Campos-de-Carvalho AC, et al. Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1521.
41. Viotti RJ, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144:724.
42. Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED, Bizai ML, del Barco M, Amicone NA. Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe city (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: parasitological, serological and clinical evolution. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40:1.
43. Jones EM, Colley DG, Tostes S, Lopes ER, Vnencak-Jones CL, McCurley TL. A *Trypanosoma cruzi* DNA sequence amplified from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. *Trans Assoc Am Physicians*. 1992; 105:182.
44. Salomone OA, Juri D, Omelianiuk MO, Sembaj A, Aguerri AM, Carriazo C, et al. Prevalence of circulating *Trypanosoma cruzi* detected by polymerase chain reaction in patients with Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000; 85:1274.
45. Zingales B, Miles MA, Campbell DA, Tibayrenc M, Macedo AM, Teixeira MMG, et al. The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: rationale, epidemiological relevance and research applications. *Infect Genet Evol*. 2012 May; 12: 240.
46. Rassi A Jr, Rassi A, Marín-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375:1388.
47. Zingales B, Miles MA, Moraes CB, Luquetti A, Guhl F, Schijman AG, et al. Drug discovery for Chagas disease should consider *Trypanosoma cruzi* strain diversity. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014 Aug 22;0:0.
48. Marín-Neto JA, Rassi Jr A, Maciel BC. Pathology and pathogenesis of Chagas disease. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/pathology-and-pathogenesis-of-chagas-disease>.
49. Minoprio P. Parasite polyclonal activators: new targets for vaccination approaches? *Int J Parasitol*. 2001; 31: 588.
50. Cunha-Neto E, Bilate AM, Hyland KV, Fonseca SG, Kalil J, Engman DM. Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: a case for molecular mimicry. *Autoimmunity* 2006 Feb;39(1):41. Review.
51. Teixeira AR, Gomes C, Nitz N, Sousa AO, Alves RM, Guimaro MC, et al. *Trypanosoma cruzi* in the chicken model: Chagas-like heart disease in the ab-

- sence of parasitism. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Mar 29;5(3):e1000.
52. Tarleton RL. Chagas disease: a role for autoimmunity? *Trends Parasitol*. 2003;19:447.
53. Tarleton RL, Zhang L. Chagas disease etiology: autoimmunity or parasite persistence? *Parasitol Today*. 1999;15:94-9.
54. Tarleton RL, Zhang L, Downs MO. "Autoimmune rejection" of neonatal heart transplants in experimental Chagas disease is a parasite-specific response to infected host tissue. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:3932.
55. Soares MB, Pontes-De-Carvalho L, Ribeiro-Dos-Santos R. The pathogenesis of Chagas' disease: when autoimmune and parasite-specific immune responses meet. *An Acad Bras Cienc*. 2001;73:547.
56. Rassi A, Amato Neto V, de Siqueira AF, Doles J, Leite MS, Silva OQ, et al. The influence of corticoids, in chronic Chagas disease, administered in virtue of associated disorders. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1997;30:93.
57. Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, Braz LM, Oliveira OC Jr, Gakiya E, et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol*. 2007;101:31.
58. Dutra WO, Gollob KJ. Current concepts in immunoregulation and pathology of human Chagas disease. *Current Opinion Infect Dis*. 2008;21(3):287.
59. Ferreira LRP, Frade AF, Baron MA, Navarro IC, Kalil J, Chevillard C, et al. Interferon- γ and other inflammatory mediators in cardiomyocyte signaling during Chagas disease cardiomyopathy. *World J Cardiol*. 2014;6(8):782.
60. Nogueira LG, Santos RH, Fiorelli AI, Mairena EC, Benvenuti LA, Bocchi EA, et al. Myocardial Gene Expression of T-bet, GATA-3, Ror- γ t, FoxP3, and Hallmark Cytokines in Chronic Chagas Disease Cardiomyopathy: An Essentially Unopposed TH1-Type Response. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:914326.
61. Dias FC, Medina Tda S, Mendes-Junior CT, Dantas RO, Pissetti CW, Rodrigues Junior V, et al. Polymorphic sites at the immunoregulatory CTLA-4 gene are associated with chronic chagas disease and its clinical manifestations. *PLoS One*. 2013 24;8(10):e78367.
62. Frade AF, Teixeira PC, Ianni BM, Pissetti CW, Saba B, Wang LH, et al. Polymorphism in the alpha cardiac muscle actin 1 gene is associated to susceptibility to chronic inflammatory cardiomyopathy. *PLoS One*. 2013 19;8(12):e83446.
63. Cunha-Neto E, Chevillard C. Chagas disease cardiomyopathy: Immunopathology and Genetics. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:683230.
64. Álvarez JM, Fonseca R, Borges da Silva H, Marinho CR, Bortoluci KR, Sardinha LR, et al. Chagas Disease: Still Many Unsolved Issues. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:912965.
65. Dias JCP. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease: a clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1989;22:147.
66. Storino R, Milei J, Manzullo E, Darraidou M. Evolución natural y estudios longitudinales. En: *Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires, Doyma Argentina Editorial; 1994. p. 593.
67. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VM, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component Ten-year incidence of Chagas cardiomyopathy among asymptomatic Trypanosoma cruzi-seropositive former blood donors. *Circulation*. 2013;127:1105.
68. Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi AG, Rassi A. Sudden death in Chagas disease. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76:75.
69. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355:799.
70. Rocha MO, Ribeiro AL. A risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355:2488 (letter).
71. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007;115:1101.
72. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104 (suppl 1):152.

PONENCIA

EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA DE LA TRANSMISIÓN ORAL
DE *TRYPANOSOMA CRUZI**

Oscar Noya González (1, 2, 3), Raíza Ruiz Guevara (2), Zoraida Díaz Bello (1) y Belkisyolé Alarcón de Noya (1, 2).

- (1) Instituto de Medicina Tropical, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela,
- (2) Cátedra de Parasitología, Escuela de Medicina “Luis Razetti”, Facultad de Medicina, UCV.
- (3) Centro para Estudios sobre Malaria, Instituto de Altos Estudios “Dr. Arnoldo Gabaldón”, Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, Caracas, Venezuela.

* Este estudio ha recibido financiación del proyecto FONACIT 2012001295.

RESUMEN

La Enfermedad de Chagas es una zoonosis parasitaria causada por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi*. Es una de las pocas parasitosis originaria de América, donde existen aproximadamente 8 millones de personas infectadas en 21 países. El principal mecanismo de transmisión es cutáneo luego de la picadura y deyección de heces y orina de triatominos infectados. Sin embargo, en la última década se han incrementado los brotes con infecciones agudas en humanos tras la ingesta de alimentos contaminados con *T. cruzi*. El primer brote de transmisión oral de Enfermedad de Chagas se conoció en Brasil en 1967, y desde entonces han ocurrido numerosos episodios principalmente en el área amazónica brasileña. Sin embargo, el mayor episodio de transmisión oral conocido afectó 103 integrantes de una escuela en Caracas en 2007. Los brotes orales han sido reportados en Bolivia, Brasil, Colombia, Guyana Francesa y Venezuela. Se han incriminado en la transmisión por vía oral *Triatoma tibiamaculata*, *T. sordida*, *T. brasiliensis* y *Panstrongylus lutzi* en Brasil. *Panstrongylus geniculatus* y *Rhodnius pallescens* en Colombia y *P. geniculatus* en Venezuela. Jugos artesanales de frutas (“açai,” guayaba y mango entre otros) se han asociado como fuentes de infección. La sintomatología varía entre casos asintomáticos a los fatales, presentándose fiebre alta prolongada, decaimiento, edema facial, anasarca, mialgias, exantema y miocarditis. Las tasas promedio de mortalidad por país oscilan entre 0 y 13,8% de los brotes orales publicados en América. La rápida evolución y severidad de los casos agudos adquiridos por vía oral, deben tratarse como emergencias médicas.

Palabras clave: *Trypanosoma cruzi*. Enfermedad de Chagas. Transmisión.

ABSTRACT

**Epidemiology and Clinical Aspects of
Trypanosoma Cruzi Acquired by the Oral
Route**

Chagas disease is a parasitic zoo-anthroposes caused by the flagellate protozoan *Trypanosoma cruzi* and one of the few original parasitosis of America, where about 8 million people are infected in 21 countries. The main transmission mechanism is through the skin after the bite and dejections of infected triatomines. However, outbreaks with acute infections in humans after ingestion of food contaminated with *T. cruzi*, have increased in the last decade. The first outbreak of oral transmission of Chagas disease was diagnosed in Brazil in 1967, and since then numerous episodes have occurred mainly in the Brazilian Amazon area. However, the largest known episode of oral transmission affected 103 members of a school in Caracas in 2007. Oral outbreaks have been reported in Bolivia, Brazil, Colombia, French Guiana and Venezuela. *Triatoma tibiamaculata*, *T. sordida*, *T. brasiliensis* and *Panstrongylus lutzi* are the incriminated vectors in Brazil. *P. geniculatus* and *Rhodnius pallescens* in Colombia and *P. geniculatus* in Venezuela. Artisanal fruit juices (“açai,” guava and mango among others) have been associated as a source of infection. Symptoms range from asymptomatic to fatal cases, presenting prolonged high fever, weakness, facial edema, anasarca, myalgias, rash and myocarditis. The average mortality rates by country ranged from 0 to 13.8% of oral outbreaks published in America. The rapid evolution and severity of acute orally acquired Chagas Disease outbreaks should be treated as medical emergencies.

Keywords: *Trypanosoma cruzi*. Chagas Disease. Transmission.

Correspondencia

Oscar Noya González y Belkisyolé Alarcón de Noya
Instituto de Medicina Tropical
Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela
Los Chaguaramos, Zona Postal 1041-A
Caracas, Venezuela
Tel/fax: 00-58-212-6930454
Correo electrónico: noyao@yaho.com, belkisuole@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Trypanosoma cruzi, el agente causal de la Tripanosomiasis americana ó Enfermedad de Chagas (ECh) es un patógeno excepcional y esta aseveración se basa en las siguientes características: tiene una larga co-evolución con sus hospederos vertebrados infectando 150 especies de 24 familias de mamíferos, definiéndose como parásito heteroxeno^{1,2}. Posee una gran inespecificidad no sólo de reservorios y vectores, sino también de tejidos pues invade, se multiplica y produce patología en cualquier órgano o sistema. *T. cruzi* exhibe complejos mecanismos de evasión permitiéndole sobrevivir a la respuesta inmune de sus hospedadores y logrando mantenerse toda la vida en la mayoría de los casos en su hospedador vertebrado, generando formas crónicas de esta entidad nosológica. Por su condición de cronicidad se ha observado un agotamiento de la respuesta inmunitaria celular específica, con pérdida gradual de las funciones de los linfocitos T permitiendo así el daño directo del parásito a los tejidos especialmente el cardíaco³.

Habitualmente la transmisión es metaxénica por diversas especies de triatominos los cuales infectan por contaminación de piel, mucosas ó excoriaciones con orina y excrementos contentivos del parásito⁴. *Trypanosoma cruzi* utiliza otros mecanismos de transmisión, como la oral a través de alimentos y bebidas contaminadas con tripomastigotes metacíclicos; verticalmente de la madre al hijo, por transfusiones sanguíneas, trasplantes y accidentes de laboratorio. La diversidad genética de al menos seis DTUs (Discrete Typing Units) condicionantes de diferentes formas clínicas en distintos ecosistemas y su respuesta a la quimioterapia, enriquecen la complejidad de esta parasitosis⁵. La suma de todos los factores mencionados, determinan diversos patrones epidemiológicos y clínicos, los cuales

se han modificado con el tiempo, revelando la capacidad adaptativa del parásito y de los vectores. Una de las consecuencias de estos cambios ha sido el aumento de los casos agudos de ECh en su mayoría debidos a la transmisión oral⁶.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS DE TRANSMISIÓN ORAL (ECHO)

Brasil, Colombia, Venezuela, Guyana Francesa y Bolivia son los países latinoamericanos donde se han reconocido los brotes orales de ECh⁷⁻⁴⁷ (Tablas 1 y 2). Los focos más importantes de transmisión oral corresponden al área amazónica brasileña, en la cual la mayoría de los casos han sido ocasionados por el consumo de los frutos de la palma *Euterpe oleracea*, cuyo fruto en Brasil se denomina “açai” y en Venezuela “manaca”, esta palma es habitualmente colonizada por triatominos⁴⁸. El consumo del jugo de esta fruta ó del extracto de la caña de azúcar molida contaminados con excrementos o con los propios triatominos es la forma más frecuente de infección^{27,48}. En Brasil se han documentado 503 casos (Tabla 1), pero es probable que sean muchos más pues las fuentes de información no siempre son accesibles (tesis, reportes locales) y valiosas revisiones de casos agudos incluyen personas de brotes orales ya registrados²⁵. En comunicación personal (2014), Valente estima la ocurrencia de 196 brotes de transmisión oral en Brasil.

En Colombia se reconocen 7 brotes vehiculizados por jugo de naranja y vino de palma con 94 casos y la mayor mortalidad por país, 13,8% (Tabla 2). En Venezuela, se han diagnosticado 247 pacientes en 10 brotes en el período 2007-2014 en los cuales se asocian otras frutas tropicales como guayaba, mango y pumarosa (Tabla 2). En Bolivia y Guyana Francesa se describe un solo brote oral en cada

Tabla 1
Distribución por estado de los casos de Enfermedad de Chagas transmitidas por la vía oral en Brasil

Estado	Localidad	Fecha	Vehículo	N° de afectados	Mortalidad	Bibliog.
Acre	Colônia Plácido de Castro	1988	Desconocido	1	0 (0)	6
Amazonas	Tefé	2004	Açaí	9	0 (0)	7
	NM	2006	Desconocido	96	NM	8
	Coari	2007	Jugo de açaí	25	0 (0)	9
	NM	2007	Desconocido	88	NM	10
	Rio Negro	2010	Açaí	17	0 (0)	11
Pará	Belém (Canudos)	1968	Alimentos compartidos	4	1 (25,0)	12
	Abaetetuba	1998	Jugo o pasta de açaí	13	0 (0)	13
	Pau D'Arco	1999	Jugo de bacaba*	10	NM	14
	Belém	2000	Desconocido	11	0 (0)	15
	Santarém	2006	Jugo de bacaba*	17	1 (5,9)	16
	Barcarena	2006	Jugo o pasta de açaí	11	0 (0)	17
	Belém (?)	2006	Açaí	4	0 (0)	18
	Breves e Bagre	2007	Jugo o pasta de açaí	25	0 (0)	19
	Belém	2014	Açaí	10	NM	20
Amapá	Macapá	1984	Desconocido	8	0 (0)	21
	Mazagão	1996	Jugo o pasta de açaí	17	0 (0)	22
	Igarape da Fortaleza	2004	Jugo de açaí	27	0 (0)	23
Maranhão	Tutóia	2006	Jugo de Bacaba*	2	NM	24
Ceará	Redenção	2006	Cilantro y cebollín guiso	8	0 (0)	25
Paraíba	Catolé da Rocha	1986	Jugo de caña	26	1 (3,8)	26
Bahía	Riacho de Santana	1976	Desconocido	20	0 (0)	27
	Macaúbas	2006	Agua/Bebida artificial	7	2 (28,6)	28
	Ibipitanga	2006	Jugo de caña	6	0 (0)	29
Santa Catarina	Navegantes	2005	Jugo de caña	24	5 (20,8)	30
Rio Grande do Sul	Teutônia	1968	Alimentos compartidos	17	6 (35,3)	31
Total aproximado		503	16 (3,18)	...

NM = No mencionado; *Bacaba = Açaí blanco.

país asociados a la ingestión de jugo de la palma de majo⁴⁶ y de “comou”⁴⁷, respectivamente.

Otras formas de transmisión oral han sido postuladas, la contaminación de alimentos por deyecciones de *Didelphis marsupialis*^{49,50} y dos mecanismos controversiales, a través de la lactancia materna y el consumo de animales de cacería⁵¹.

La mayor morbilidad en la transmisión oral se debe al éxito de la interacción parásito hospedero de un inóculo probablemente mayor al vectorial y a su composición genética. Se han identificado varios genotipos de *T. cruzi* aislados de pacientes con ECh adquirida por vía oral predominando el genotipo TcI (TcIa, Tc Ib, TcIc y TcId) en Venezuela⁵² y Colombia. Otros genotipos han sido

Tabla 2
Casos de Enfermedad de Chagas transmitidas por la vía oral en América
excepto Brasil

País	Estado	Localidad	Fecha	Vehículo	N° de afectados	Mortalidad n (%)	Bibliog.
Colombia	Norte de Santander	Tibú	1992	Desconocido	14	NM	32
	Magdalena	Guamal	1999				
	Santander	Bucaramanga	2003	Vino de palma	13	5 (38,5)	33
	Santander	Lebrija	2008	Desconocido	3	3 (100)	34
	Antioquia	Turbo	2010	Jugo de naranja	10	2 (20)	35
	César	Aguachica	2010	Comida compartida	11	1 (9,1)	36
	Casanare	Paz de Ariporo	2014	Desconocido	12	1 (8,3)	37
				Desconocido	31	1 (3,2)	38
Total			94	13(13,8)	...
Venezuela	Caracas	Chacao	2007	Jugo de guayaba	103	1 (1)	39
	Caracas	San José	2008	Desconocido	3	0 (0)	IMT-NP
	Vargas	Chichiriviche	2009	Jugo de guayaba	88	5 (5,5)	40
	Caracas	Antímano	2010	Jugo de parchita	21	1 (4,8)	41
	Táchira	Rubio	2010	Desconocido	7	1 (14,3)	42
	Caracas	Coche	2012	Desconocido	4	0 (0)	43
	Mérida	El Bordo	2012	Desconocido	5	1 (20,0)	44
	Falcón	Mirimire	2013	Jugo de mango	8	1 (12,5)	IMT-NP
	Miranda	El Guapo	2014	Jugo de pomarosa	3	0 (0)	IMT-NP
	Táchira	San Cristóbal	2014	Desconocido	5	0 (0)	IMT-NP
Total			247	10 (4)	...
Bolivia	Guayara-merín	Beni	2010	Jugo de majo	14	0 (0)	45
Total			14	0(0)	...
Guyana Francesa	Iracoubo	Iracoubo	2005	Jugo de "comou"	9	NM	46
	Total		9	NM	...

IMT-NP: Instituto de Medicina Tropical de la UCV-Datos No Publicados.

demostrados en Colombia Tc IV⁵² y Tc II y Tc VI en los brotes brasileños⁵⁴.

De 125 especies de triatominos descritas en América, se han incriminado en la transmisión por vía oral *Panstrongylus geniculatus* y *Rhodnius pallescens* en Colombia³⁵, *P. geniculatus* en Venezuela⁵¹ y *Triatoma tibiamaculata*, *T. sordida*, *T. braziliensis*, y *P. lutzi* en Brasil⁵⁵.

Otro aspecto resaltante de los cambios epidemiológicos ocurridos con esta parasitosis es el incremento de la transmisión urbana. En el pasado la transmi-

sión era principalmente rural asociada a viviendas precarias⁵⁶. En Brasil, 41,2% de los casos agudos de ECh son de origen urbano²⁵. De los 10 brotes orales ocurridos en Venezuela, 6 son urbanos y 4 rurales.

Vectores silvestres como *P. geniculatus* llegan con frecuencia a las viviendas y eventualmente se domicilian⁵⁷ estableciéndose un nuevo patrón de transmisión favorecido por la perturbación de las áreas boscosas periurbanas por nuevos desarrollos urbanísticos, incremento de la luminosidad como factor de atracción

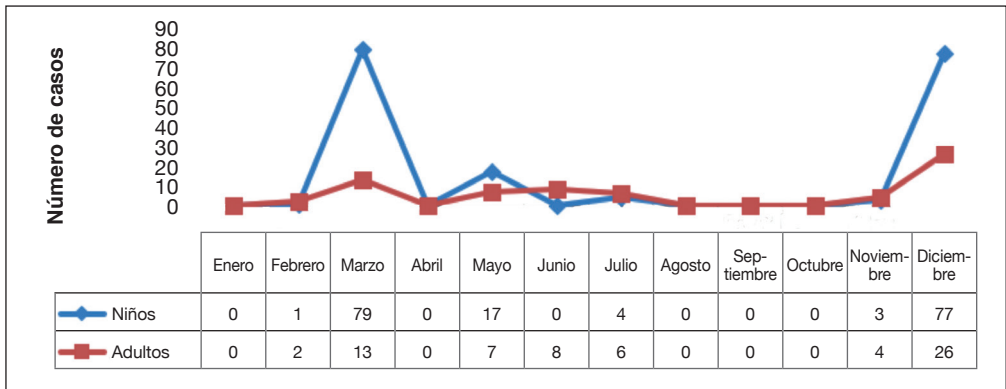
de triatomíneos, abundantes reservorios urbanos como ratas y perros constituyéndose en fáciles fuentes de alimentación y la falta de barreras físicas a la penetración de triatomíneos en viviendas no protegidas. Estos factores han incidido en la adaptación de un vector originalmente silvestre como *P. geniculatus*, la especie más extendida en América, a las viviendas en diferentes áreas geográficas⁵⁷⁻⁶⁰.

Los brotes orales ocurridos en Venezuela han correspondido a la época seca de noviembre a mayo (Figura 1), coincidente con el período de mayor invasión de *P. geniculatus* a los domicilios (marzo y mayo)^{60,61}. El período de mayor frecuencia de casos de transmisión oral en Brasil se ha ubicado también durante el verano entre los meses de junio a noviembre⁵⁵. Con el incremento de la domesticación de este vector y la presencia

constante de estadios ninfales en las viviendas, es posible que este patrón estacional esté variando a un patrón permanente de transmisión a lo largo de todo el año.

Sumado a los factores relativos al acercamiento de triatomíneos a las viviendas, hay factores del comportamiento humano facilitadores del incremento de la transmisión oral como son el consumo de jugos de frutas artesanales, el incremento de comedores escolares, las ventas ambulantes de alimentos y bebidas, el transporte de frutas y vegetales contaminados y su consumo a distancia⁶³. El incremento de los casos por transmisión oral ha condicionado que la ECh de ser considerada principalmente una enfermedad metaxénica, en la actualidad haya sido incorporada como una de las Enfermedades Transmitidas por Alimentos

Figura 1
Distribución mensual del número de casos según grupo etario de Enfermedad de Chagas infectados por vía oral, en los diez brotes reportados en Venezuela (2007-2014)



(ETA)⁶³. Comparando la importancia de *Trypanosoma cruzi* con respecto a otros veintitrés parásitos, el mismo se ubicó en el décimo lugar⁶⁴. Por el hecho de que la transmisión oral requiera la presencia de los triatomíneos, su distribución geográfi-

ca hasta ahora está limitada al continente americano, a diferencia de otras formas de transmisión (transfusional, congénita, transplantes y accidentes de laboratorio) registrados en otros continentes⁶⁵.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LA FASE AGUDA DE LA TRANSMISIÓN ORAL

Las manifestaciones clínicas de los casos agudos por transmisión oral de *T. cruzi* se presentan como una nueva entidad clínica diferente a las producidas por otros mecanismos de transmisión, en particular por la forma clásica transcutánea, no sólo por no dejar evidencias de signos de puerta de entrada, sino por la frecuencia e intensidad del cuadro clínico agudo. Los períodos de incubación en la transmisión oral y en la vectorial son comparables, 3-22 días y 4-15 días respectivamente siendo ambos más cortos que en la transmisión transfusional, 30-112⁵⁵. Las formas clínicas severas son más frecuentes en la transmisión oral (34,4% en el brote de Chacao vs 5-10% en los casos vectoriales)^{40,55}, así como las tasas de mortalidad en la fase aguda, 4-13,8% en promedio de los brotes orales en América vs 5-10% de los casos sintomáticos vectoriales⁶⁶.

La mayor morbi-mortalidad probablemente se deba no sólo a la mayor eficiencia en la penetración a nivel de la mucosa gástrica, sino también posiblemente por tratarse habitualmente de inóculos mayores a aquellos que puedan penetrar por las deyecciones a través de la piel. En los alimentos licuados se oferta la totalidad de los tripomastigotes presentes en el contenido intestinal de los triatominos, los cuales pueden llegar en *Triatoma infestans* a 684.000 tripomastigotes⁶⁷, suficientes para infectar más de un centenar de personas por vía oral en el caso de que sea un solo triatominos contaminante. Comparativamente, en una simple deyección de un triatominos se estima entre 3.000 a 4.000 tripomastigotes meta-cíclicos por microlitro de heces⁶⁷, los cuales se enfrentan a la barrera de la piel y probablemente el número de parásitos sobrevivientes que penetran es mucho menor.

En el brote venezolano de Chacao, 92,7% de los casos confirmados cursaron con sintomatología⁴⁰, en contraste con la declaración de manifestaciones clínicas en 1 de 30 infectados a través de la vía cutánea que los motiven a recurrir a los servicios de salud⁵⁵.

La **Tabla 3** resume las principales manifestaciones clínicas de dos brotes en Venezuela (Chacao⁴⁰ y Chichiriviche), una compilación de brotes del Brasil²⁵ y dos de Colombia^{36,38}, los cuales ilustran la predominancia de casos sintomáticos. Como síntomas y signos clínicos característicos de esta forma de infección destacan: la ausencia de signos de puerta de entrada cutánea, la alta frecuencia de síndrome febril prolongado 80 a 100%, la presencia de edema facial (28 a 59%), asociado o no a edema en miembros inferiores y anasarca (5 a 58%), cefalea (25 a 93%), mialgias (11 a 86%), disnea (11 a 50%) y palpitaciones (14-32%). En otros grupos de pacientes evaluados en Brasil se han observado síndromes íctero-hemorrágicos y mayor afectación hepática⁵⁵ que los brotes estudiados en Venezuela. Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes son exantema maculo-papular, petequias, eritema nodoso y manifestaciones cardíacas, tales como derrame pericárdico, derrame pleural e ictericia son más frecuentes comparativamente en la infección por vía cutánea⁵⁵.

En los protocolos de diagnóstico diferencial de estas patologías se debe sospechar EChO⁵¹ ya que esta entidad clínica puede confundirse con dengue, hepatitis viral, malaria, fiebre de Chikungunya, mononucleosis, entre otras entidades infecciosas.

Las alteraciones electrocardiográficas son frecuentes presentándose cambios del ST T en 100% de los casos en Ibitanga-Bahía, Brasil³⁰ y 37,8% en Cha-

Tabla 3
Frecuencia (%) de manifestaciones clínicas en brotes de Enfermedad de Chagas oral de Venezuela, Brasil y Colombia

Signos y síntomas	País y/o Localidad				
	Venezuela		Venezuela	Colombia	
	Chacao n: 103	Chichiriviche n: 88	n: 181	Cesar n: 12	Lebrija n:10
Fiebre	87,5	87,5	100	83	80
Cefalea	41,7	25	93,4
Edema facial	47,9	28,4	59,1	50	70
Dolor abdominal	38,5	21,6	45,3	50	50
Nauseas/Vómitos	27,1	15,9
Palpitaciones	32,3	13,6
Disnea	27,1	11,3	56,9	50	30
Mialgias/Artralgias	44,8	11,3	85,6
Dolor torácico	11,5	11,3	60
Anasarca	3,1	...	13,8
Astenia	72,9	10,2
Adenopatías	...	7,9	11
Hiporexia	...	7,9
Nódulos dolorosos	1	...	15,5
Tos	24	6,8
Edema miembros inferiores	24	4,5	57,5	41,6	30
Hepatomegalia	...	2,2	21	...	20
Esplenomegalia	11
Exantema	29,8
Diarrea	15,6	2,2	6,6	...	30
Ictericia	2,8	...	20
Pérdida de peso	...	1,1
Palidez	71,8
Bibliografía	39	IMT-NP*	24	37	35

* IMT-NP: Instituto de Medicina Tropical de la UCV. Datos no publicados.

cao, Venezuela⁶⁸. El bloqueo de la rama derecha se presentó en 40% en Lebrija, Colombia³⁶, 25% en Brasil³⁰, 8,3% en Paraíba, Brasil³⁰ y 1,9% en Chacao, Venezuela⁶⁸. La fibrilación auricular o ventricular se presentó en 20% en Lebrija,

Colombia³⁶, 8,3% en Ibipitanga-Bahía, Brasil³⁰ y 3% en Chacao, Venezuela⁶⁸. En el brote de Chichiriviche, Venezuela, se realizó ecocardiograma sistemáticamente a todos los pacientes sintomáticos o no (n=88) y se encontró hipertrofia del

ventrículo izquierdo en 14,6% y derrame pericárdico en 71,9% de los casos.

Los resultados de los exámenes de laboratorio son en general inespecíficos. En el primer brote en Venezuela, sólo se practicaron exámenes de laboratorio en los pacientes hospitalizados en quienes la troponina estuvo elevada en 73%. En el segundo brote se realizó exámenes de laboratorio a la mayoría de los pacientes (43 a 87 personas de 88 afectadas). Entre los resultados destacables se observó 78% de anemia, 50,6% de elevación de la troponina, 69% de leucocitosis (>10.000), 26% de aumentos en la AST, 51,6% ALT y 2,3% de creatinina.

Los fallecimientos han ocurrido en la mayoría de los casos por miocarditis con arritmias severas, derrame pericárdico y cardiomegalia asociada a insuficiencia cardíaca. Un caso autopsiado en Chichiriviche mostró afectación multi-sistémica y derrame pericárdico asociado a insuficiencia cardíaca congestiva global, hidrotórax moderado; hepatoesplenomegalia, congestión pasiva crónica hepática (hígado con aspecto “en nuez de moscada”), congestión esplénica; adenopatías múltiples peritraqueales; peribronquias, mesentéricas y periaórticas⁶⁹.

La severidad clínica parece depender del tiempo de evolución del brote. Cuando comparamos las dos microepidemias escolares ocurridas en Venezuela (Chacao y Chichiriviche) observamos que la severidad clínica basada en tasa de hospitalización (20 vs 66%) y mortalidad (0,97 vs 4,5%) fue mayor en el segundo brote que en el primero aunque a juzgar por la mayor frecuencia de personas con IgM específica obtenida en Chichiriviche, pareciera que este abordaje fue más temprano que el primero. Probablemente esta diferencia se deba al mayor período transcurrido entre el diagnóstico y la aplicación del tratamiento anti-parasi-

tario en el segundo caso. Otros factores condicionantes de la severidad pudieran atribuirse a la virulencia de la cepa, tamaño del inóculo, grupo étnico de las personas, condición socioeconómica, etc.

CONSIDERACIONES FINALES

Hasta ahora la transmisión de la ECh estaba condicionada a la presencia de vectores eficientes de un limitado número de especies y mayoritariamente domiciliados (*Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* y *T. dimidiata*) cuyo mecanismo de transmisión predominante al humano pareciera ser la vía cutánea. Los rociamientos intradomiciliarios y mejoramiento de las casas rurales disminuyeron la infestación de las viviendas por estos triatominos y en consecuencia la prevalencia de la ECh a nivel rural⁷⁰. Un fenómeno general en América es la inversión de la distribución geográfica de la población. En Brasil la población rural pasó de 70,5% en 1950 a 15% en 2013 y de 68,7% a 11,2% en Venezuela, en el mismo período de tiempo⁷¹. Estos procesos migratorios si bien han permitido el alejamiento de la población de las condiciones de transmisión intradomiciliaria por los vectores clásicos, ocasionaron alteraciones ecológicas debido a deforestación en las periferias de las ciudades, forzando la domiciliación de vectores previamente silvestres como *P. geniculatus*, siendo éste el vector más involucrado en la contaminación de alimentos⁵⁹.

Desde el punto de vista clínico, la creciente prevalencia de la transmisión oral nos enfrenta a una nueva entidad de mayor severidad y mortalidad, verdadera emergencia médica de la cual desconocemos desde mecanismos fisiopatológicos explicativos de algunos signos y síntomas, como el edema facial y anasarca, hasta cual sería el impacto de la severidad de la fase aguda en la evolución a largo plazo de estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Muchas han sido las enseñanzas derivadas de las observaciones y discusiones de los brotes orales de la ECh con colegas, pacientes, sus familiares, autoridades, etc. A todos infinitas gracias por sembrarnos con sus dudas y razonamientos. A todo el personal de la Sección de Inmunología sobre cuyos hombros recae la mayor responsabilidad de la atención y seguimiento a estos grupos. A la Sección de Biohelmintiasis por su permanente apoyo. A los Dres. Elida Cabrera y Néstor Martínez por reunir la casuística de Chichiriviche aún sin publicar.

BIBLIOGRAFÍA

- Guhl F, Aguilera G, Pinto N, Vergara D. Actualización de la distribución geográfica y ecoepidemiológica de la fauna de triatomíneos (Reduviidae: Triatominae) en Colombia. *Biomedica* 2007; 27:143-162.
- Schofield CJ. *Trypanosoma cruzi* -The Vector-parasite Paradox. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2000; 95: 535-544.
- Tarleton RL, Albareda MC, Laucella SA. La respuesta inmune celular mediada por linfocitos T en la enfermedad de Chagas crónica. En "Enfermedad de Chagas. Un enfoque práctico basado en la investigación médica". 2014. Eds. Rodolfo Viotti y Carlos Vigliano. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 103-113.
- Brenière SF, Aznar C, Hontebeyrie M. Vector Transmission. En: *American Trypanosomiasis Chagas Disease*. Eds: Jenny Tellería & Michel Tybairenc. Amsterdam: Elsevier; 2010. p.525-533.
- Zingales B, Andrade SG, Briones MR, Campbell DA, Chiari E, Fernandes, O, et al. A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104: 1051-1054.
- Andrade DV, Gollob KJ, Dutra WO. Acute Chagas Disease: New global challenges for an old neglected disease. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(7): e3010.doi:10.1371/journal.pntd.0003010
- Barata JMS, Rocha, RM, Rodrigues, Ferraz Filho NA. Primeiro caso autóctone de tripanossomíase americana do estado do Acre (Brasil) e sua correlação com as cepas isoladas do caso humano e de triatomíneos silvestres da área. *Rev Saúde Pú* 1988; 22: 401- 410.
- Medeiros MB, Guerra JAO, Lacerda MVG. Meningoencephalitis in a patient with acute Chagas disease in the Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41: 520-521.
- Aspectos epidemiológicos—Casos de doença de Chagas aguda, 2000–2010. Brasil: *Secretaria de Vigilância em Saúde*; 2011.
- Surto de Doença de Chagas agudo (DCA) em Coari/Amazonas. Brasil: *Secretaria de Vigilância em Saúde*; 2007. Nota Técnica 11/05/2007.
- Doença de Chagas Aguda. Brasil: *Secretaria de Vigilância em Saúde*; 2007. Nota Técnica 9/10/2007.
- Souza-Lima RC, Barbosa MG, Coura JR, Archanjo ARL, Nascimento AS, Ferreira JMBB, et al. Outbreak of acute Chagas disease associated with oral transmission in the Rio Negro region, Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013; 46 (4): 510-514.
- Shaw JJ, Lainson R, Frahia H. Epidemiology of the first autochthonous cases of Chagas' disease recorded in Belém, Pará, Brazil. *Rev Saúde Pú* 1969; 3: 153-157.
- Pinto AYN, Harada GS, Valente VC, Abud JEA, Gomes FS, Souza GCR, et al. Acometimento cardíaco em pacientes com doença de Chagas aguda em microepidemia familiar, em Abaetetuba, na Amazônia brasileira. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34: 413-419.
- Valente SAS, Pimentel OS, Valente VC, Pinto AYN, Souza GCR, Carvalho LS. Microepidemia familiar de doença de Chagas em Santarém. Primeiro registro no oeste do Pará. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34 (Supl I): 19-20.
- Pinto AYN, Valente SAS, Valente VC. Microepidemia familiar de doença de Chagas aguda urbana. Relato de casos. Belém, Pará. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34 (Supl I): 19.
- Surto de doença de Chagas agudo em Santarém/Pará. Brasil: *Secretaria de Vigilância em Saúde*; 2006. Nota Técnica 29/06/2006.
- Nóbrega AA, García MH, Tatto E, Obara MT, Costa E, Sobel J, et al. Oral transmission of Chagas disease by consumption of açai palm fruit, Brazil. *Emer Infect Dis* 2009; 15: 653-655.

19. Pinto AYN, Valente VC, Valente SAS, Figueiras ACM. Congenital Chagas disease due to acute maternal *Trypanosoma cruzi* infection transmitted by the oral route. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2011; 1: 89-94.
20. Beltrão HBM, Cerroni MP, Freitas DRC, Pinto AYN, Valente VC, Valente SA, et al. Investigation of two outbreaks of suspected oral transmission of acute Chagas disease in the Amazon region, Pará State, Brazil, in 2007. *Tropical Doctor* 2009; 39: 231-232.
21. Aumenta para 10 o número de casos de doença de Chagas no Tenoné. *Globo*, Brasil. 2014 Nov 17. Disponível em: <http://g1.globo.com/pa/para/noticia/2014/11/aumenta-para-10-o-numero-de-casos-de-doenca-de-chagas-no-tenone.html>
22. Rodrigues IRC, Souza AA, Terceros R, Valente S. Doença de Chagas na Amazônia I. Registro de 8 casos autóctonos em Macapá. *Rev Soc Bras Med Trop* 1988; 21: 193-197.
23. Valente SAS, Valente VC, Pinto AYN, César MJB, Santos MP, Miranda COS, et al. Analysis on an acute Chagas disease outbreak in the Brazilian Amazon: human cases, triatomines, reservoir, mammals and parasites. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2009; 103: 291-297.
24. Surto de Chagas no Amapá, em Dezembro último. Brasil: Secretaria de Vigilância em Saúde; 2008. Nota Técnica 16/02/2008.
25. Pinto AYN, Valente SA, Valente VC, Ferreira AG, Coura JR. Fase aguda da doença de Chagas na Amazônia brasileira. Estudo de 233 casos do Pará, Amapá e Maranhão observados entre 1988 e 2005. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41: 602-614.
26. Cavalcanti LPG, Rolim DB, Pires-Neto RJ, Vilar DCLF, Nogueira JOL, Pompeu MML, et al. Microepidemics of acute Chagas' disease by oral transmission in Ceará. *Cadernos Saúde Coletiva* 2009; 17(4): 911-921.
27. Shikanai-Yasuda MA. Surto epidêmico de doença de Chagas aguda em Catolé do Rocha, Paraíba. *Rev Soc Bras Med Trop* 1987; 20 (Supl. 2): M14-M16.
28. Maguire JH, Hoff R, Sleigh AC, Mott KE, Ramos NB, Sherlock IA. An outbreak of Chagas' disease in southwestern Bahia, Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35: 931-936.
29. Dias JP, Bastos C, Araújo E, Mascarenhas AV, Netto EM, Grassi F, et al. Acute Chagas disease outbreak associated with oral transmission. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41: 296-300.
30. Bastos CJC, Aras R, Mota G, Reis F, Dias JP, Jesus RS, et al. Clinical outcomes of thirteen patients with acute Chagas disease acquired through oral transmission from two urban outbreaks in Northeastern Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4 (6): e711
31. Steindel M, Kramer Pacheco L, Scholl D, Soares M, de Moraes MH, Eger I, et al. Characterization of *Trypanosoma cruzi* isolated from humans, vectors, and animal reservoirs following an outbreak of acute human Chagas disease in Santa Catarina State, Brazil. *Diag Microb Inf Dis* 2008; 60: 25-32.
32. Nery-Guimarães F, Silva NN, Calusell DT, Mello AL, Rapone T, Snell T, et al. Um surto epidêmico de doença de Chagas de provável transmissão digestiva, ocorrido em Teutônia (Estrela, Rio Grande do Sul). *O Hospital* 1968; 73: 1767-1804.
33. Bohórquez RMB, Blanco M, Nicholls S, Hernández C, Gualdrón L. Estudio de una epidemia de carditis aguda en población adulta. *Acta Med Col* 1992; 17: 4.
34. Cáceres D, Nicholls RS, Corredor A, Gualdrón L, Slait E, Dib J, et al. Investigación de un brote de síndrome febril con miocarditis aguda en Guamal, Magdalena, 7 a 11 de junio de 1999. *Inf Quinc Epidemiol Nac* 1999; 4: 170-178.
35. Rueda K, Trujillo JE, Carranza JC, Vallejo GA. Transmisión oral de *Trypanosoma cruzi*: una nueva situación epidemiológica de la enfermedad de Chagas en Colombia y otros países suramericanos. *Biomédica* 2014; 34: 631-641.
36. Hernández LM, Ramírez A, Cucunubá Z, Zambrano P. Brote de Chagas agudo en Lebrija, Santander, 2008. *Rev Obs S Pub San*. 2009; 4: 28-36.
37. Ríos JF, Arboleda M, Montoya AN, Alarcón EP, Parra-Henao GJ. Probable outbreak of oral transmission of Chagas disease in Turbo, Antioquia. *Biomédica* 2011; 31: 185-195.
38. ProMED 2010. Enfermedad de Chagas, oral, brote - Colombia (Cesar). *ProMED-mail 13 Jun 2010*: 20050327.0884. Disponível em: <http://www.promedmail.org>
39. ProMED. Enfermedad de Chagas - Colombia (CAS): Transmisión oral, brote. *ProMED-mail 01 May*: 20140502.407851. Cited 29 Jul 2014. Disponível em: <http://www.promedmail.org>
40. Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Colmenares

- C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, Zavala-Jaspe R, et al. Large urban outbreak of orally-acquired acute Chagas disease, at a school in Caracas, Venezuela. *J Infect Dis* 2010; 201: 1308-1315.
41. Alarcón de Noya B, Martínez J. Transmisión oral de la Enfermedad de Chagas en Venezuela: un segundo brote escolar. *Salus* 2009; 13: 11-20.
42. ProMED-mail 2010. Enfermedad de Chagas, aguda, vía oral: probable - Venezuela (CCS). ProMED-mail 05 May: 20100508.1507. Cited 14 May 2014. Disponible en: <http://www.promedmail.org>
43. Benítez JA, Araujo B, Contreras K, Rivas M, Ramírez P, Guerra W, et al. Urban outbreak of acute orally acquired Chagas disease in Táchira, Venezuela. *J Infect Dev Ctries* 2013; 7: 638-641.
44. ProMED 2012. Enfermedad de Chagas oral, brote, trabajadores de mercado de alimentos - Venezuela (Caracas). ProMED-mail 28 Mar 2012: 20120328.247260. Disponible en: <http://promed-mail.org>
45. Añez N, Crisante G, Rojas A, Dávila D. Brote de enfermedad de Chagas agudo de posible transmisión oral en Mérida. *Bol Mal Salud Amb* 2013; 53: 1-11.
46. Santalla-Vargas S, Oporto P, Espinosa E. Primer brote reportado de la Enfermedad de Chagas en la Amazonia Boliviana: reporte de 14 casos agudos por transmisión oral de *Trypanosoma cruzi* en Guayaramerín, Beni-Bolivia. *Biofarbo* 2011; 19: 52-58.
47. Organización Panamericana de la Salud. Editor. Informe final de la 5ª Reunión de la Iniciativa Intergubernamental de Vigilancia y Prevención de la Enfermedad de Chagas en la Amazonía (AMCHA), MPPS, OPS/OMS, AECI, 28-30 octubre de 2008, Caracas, Venezuela. Montevideo: OPS; 2009. (OPS/HSD/CD/548-09)
48. Valente SAS, Valente VC, Fraiha Neto H. Considerations on the epidemiology and transmission of Chagas disease in the Brazilian Amazon. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94 (Suppl. 1): 395-398.
49. Deane MP, Lenzi HL, Jansen A. *Trypanosoma cruzi*: vertebrate and invertebrate cycle in the same mammal host, the opossum *Didelphis marsupialis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1984; 79: 513-515.
50. Shikanai-Yasuda MA, Marcondes CB, Guedes LA, Siqueira GS, Barone AA, Dias JC, et al. Possible oral transmission of acute Chagas' disease in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1991; 33: 351-357.
51. Alarcón de Noya B, Díaz Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, Muñoz-Calderón et al. Update on oral Chagas disease outbreaks in Venezuela: epidemiological, clinical and diagnostic approaches. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. En prensa 2013.
52. Díaz-Bello Z, Thomas MC, López MC, Zavala-Jaspe R, Noya O, Alarcón de Noya B, et al. *Trypanosoma cruzi* genotyping supports a common source of infection in a school-related oral outbreak of acute Chagas disease in Venezuela. *Epidem Infect* 2013; 142: 156-162.
53. Ramírez JD, Montilla M, Cucunuba Z, Florez AC, Zambrano P, Guhl P. Molecular epidemiology of human oral Chagas disease outbreaks in Colombia. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2041.
54. Andrade SG, Campos RF, Steindel M, Guerreiro ML, Magalhaes JB, Almeida MC, et al. Biological, biochemical and molecular features of *Trypanosoma cruzi* strains isolated from patients infected through oral transmission during a 2005 outbreak in the State of Santa Catarina, Brazil: its correspondence with the new *T. cruzi* taxonomy consensus. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; 106: 948-956.
55. Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB. Oral transmission of Chagas disease. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (6): 845-852.
56. Briceño-León R. La Casa Enferma: Sociología de la Enfermedad de Chagas. 1ª edición Caracas: Fondo Editorial Acta Científica Venezolana, Consorcio de Ediciones Capriles en Caracas; 1990 .
57. Reyes M, Rodríguez-Acosta A. Domiciliation of the sylvatic Chagas disease vector *Pastronygylus geniculatus* Latreille, 1811 (Triatominae: Reduviidae) in Venezuela. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2000; 94: 508.
58. Schofield CJ, Diotaiuti L, Dujardin JP. The process of domestication in Triatominae. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94: 375-378.
59. Reyes M. *Panstrongylus geniculatus* Latreille 1811 (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae), vector de la enfermedad de Chagas en el ambiente domiciliario del centro-norte de Venezuela. *Rev Biomed* 2009; 20: 180-205.
60. Feliciangeli MD, Carrasco H, Patterson JS, Suarez B, Martínez C, Medina M. Mixed domestic infestation *Rhodnius prolixus* Stal, 1859 and

Panstrongylus geniculatus Latreille, 1811, vector incrimination, and seroprevalence for *Trypanosoma cruzi* among inhabitants in El Guamito, Lara State, Venezuela. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 71: 501-505.

61. Reyes M. ¿Qué ha pasado en Venezuela cuando el ambiente urbano invade el hábitat natural de los triatominos vectores de la Enfermedad de Chagas? *Vitae* 2011. Disponible en: <http://vitae.ucv.ve/?module=articulo&n=4385>

62. Xavier SCdC, Roque ALR, Bilac D, de Araújo VAL, Neto SFdC, da Silva LFC, et al. Distantiae transmission of *Trypanosoma cruzi*: A new epidemiological feature of acute Chagas Disease in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(5): e2878. doi:10.1371/journal.pntd.0002878

63. Pereira KS, Labello Barbosa R, Corrêa Passos LA, Sousa de Aguiar F, Rogez H, Alarcón de Noya B, Noya González O. *Trypanosoma cruzi*. En: *Foodborne Protozoan*. Oslo, Nova Biomedical; 2013. p. 189-216.

64. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Multicriteria-based ranking for risk management of foodborne parasites. Report of a joint FAO/WHO expert meeting, Rome, Italy. 2012 Oct. Disponible en:

http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/agns/news_events/Parasite%20report%20final%20draft-25October2012.pdf

65. Gascón J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop*. 2010; 115: 22-27.

66. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. 2010. Chagas disease. *Lancet* 2010; 375: 1388-1402.

67. Shaub GA. *Trypanosoma cruzi*: quantitative studies of development of two strains in small intestine and rectum of the vector *Triatoma infestans*. *Exp Parasitol* 1989; 68: 260-273.

68. Marques J, Mendoza I, Noya B, Acquatella H, Palacios I, Marques-Mejias M. ECG manifestations of the biggest outbreak of Chagas Disease due to oral infection in Latin-America. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101: 249-254.

69. Suárez J, de Suárez CB, Alarcón de Noya B, Espinosa R, Chiurillo MA, Villaroel PA, et al. Enfermedad de Chagas sistémico en fase aguda por transmisión oral: diagnóstico integral de un caso autopsiado. *Gac Méd Caracas* 2010; 118: 212-222.

70. Guía para vigilancia, prevención, control y manejo clínico de la enfermedad de Chagas aguda transmitida por alimentos. Rio de Janeiro: Organización Panamericana de la Salud; 2009. Serie de Manuales Técnicos n° 12 (PAHO/HSD/CD/539.09).

71. World Bank 2013. Disponible en: <http://data.worldbank.org>.

PONENCIA**CARDIOPATÍA CHAGÁSICA AVANZADA Y TRASPLANTE EN ZONA NO-ENDÉMICA****Francesca F. Norman.**

Medicina Tropical y Parasitología Clínica. Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS

RESUMEN

La enfermedad de Chagas es una de las principales enfermedades tropicales desatendidas (ETDs). La enfermedad de Chagas sigue siendo una causa importante de mortalidad en varios países de América Latina y como resultado de los flujos migratorios recientes, se ha convertido en un problema de salud pública potencial en países no endémicos. Alrededor del 30 % de las personas afectadas se desarrollará daño cardíaco. La afectación cardíaca es la principal causa de mortalidad, pero su diagnóstico sigue basándose en criterios no específicos con poca sensibilidad. La identificación precoz de los pacientes con afectación cardíaca es deseable, ya que el tratamiento temprano puede mejorar el pronóstico. Sin embargo, un gran número de personas infectadas están aún sin diagnóstico y por lo tanto sin tratamiento antiparasitario específico. Entre los pacientes que ya están en la etapa de la enfermedad de Chagas crónica cardíaca, el trasplante de corazón puede ser el único tratamiento que puede alterar la esperanza de vida en la etapa final de la miocardiopatía chagásica. Para valorar de forma adecuada a estos pacientes es preciso el conocimiento de las guías actualizadas y de la opinión de expertos.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. *Trypanosoma cruzi*. Cardiopatía chagásica. Trasplante. Inmunosupresión.

ABSTRACT**End-Stage Chagas Cardiomyopathy and Transplantation in a Non-Endemic Area**

Chagas disease is one of the main neglected tropical diseases (NTDs). Chagas disease remains a major cause of mortality in several countries of Latin America and has become a potential public health problem in non-endemic countries as a result of recent migratory flows. Around 30% of affected people will develop cardiac damage. Cardiac involvement represents the main cause of mortality, but its diagnosis is still based on nonspecific criteria with poor sensitivity. Early identification of patients with cardiac involvement is desirable, since early treatment may improve prognosis. However, a large number of infected people are still without diagnosis and therefore without specific antiparasitic treatment. Among patients already in the chronic cardiac chagas disease stage, heart transplantation may be the only therapy which may alter life expectancy in the end-stage of Chagas cardiomyopathy. The management of these patients may be complex and should be based on updated guidelines and expert opinion.

Keywords: Chagas disease. *Trypanosoma cruzi*. Chagas cardiomyopathy. Transplant. Immunosuppression.

Correspondencia

Dra. F. F. Norman
Medicina Tropical y Parasitología Clínica. Servicio de Enfermedades Infecciosas Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS.
Ctra. de Colmenar Km 9. Madrid 28034 Spain
Tel: + 34 91 336 8108; Fax: + 34 91 336 8792
ffnorman@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La infección por el protozoo *Trypanosoma cruzi*, enfermedad de Chagas, es una de las principales enfermedades tropicales desatendidas y una enfermedad emergente en zonas no endémicas. Se ha estimado que actualmente >10% de la carga sanitaria global relacionada con la enfermedad ocurre en zonas no endémicas¹. Con la integración de inmigrantes de zona endémica para la infección en la sociedad del país receptor cualquier profesional sanitario podría verse involucrado en el cuidado de pacientes con enfermedad de Chagas y en algunos casos el diagnóstico y manejo de esta infección podrían suponer un reto. En la mayoría de los casos los pacientes estarán asintomáticos, en la fase crónica indeterminada, pero aproximadamente un 30-40% de los infectados, tras una fase latente de 10-30 años, desarrollarán afectación cardíaca o digestiva, o ambas².

En algunos pacientes con afectación cardíaca avanzada el trasplante cardíaco es la única terapia que podría modificar la esperanza de vida de la enfermedad en su fase terminal y el manejo de estos pacientes, antes y después del trasplante, es complejo.

CASO CLÍNICO

Mujer de 52 años, natural de Guayaquil, Ecuador, que residía en España desde el año 2001. Refería visualización del vector en la infancia durante estancia en zonas rurales y no se identificaron otros factores de riesgo de adquisición de la infección por el *T. cruzi* (no transfusiones ni antecedentes familiares conocidos de enfermedad de Chagas). Diagnosticada de cardiopatía chagásica en 2002 tras episodios repetidos de disnea secundarios a insuficiencia cardíaca. Finalmente fue receptora de trasplante cardíaco en diciembre del 2003 por miocardiopatía

dilatada chagásica en otro centro y solicitó valoración en nuestro hospital para seguimiento en el 2008.

En el momento de la valoración mantenía tratamiento con micofenolato mofetilo, prednisona, tacrolimus, pravastatina, y atenolol. No recibió tratamiento pre-trasplante con benznidazol, ni estaban disponibles los resultados de PCR de *T. cruzi* en sangre pre-trasplante. La paciente recibió tratamiento con benznidazol en el 2004 durante 45 días (suspendido antes de completar la pauta recomendada de 60 días por neuropatía periférica). Posteriormente ha permanecido clínicamente estable, sin evidencia de reactivación parasitológica, con PCR *T. cruzi* repetidamente negativa, ni clínica. En la última revisión por cardiología presentaba datos de trasplante cardíaco normofuncionante.

DISCUSIÓN

Este caso clínico presenta varios aspectos para su discusión.

Realización de cribado universal para *T. cruzi* a todo paciente Latinoamericano o cribado dirigido según factores de riesgo y presentación clínica.

En primer lugar, ni la zona de origen ni los riesgos epidemiológicos de la paciente son los habituales para los pacientes diagnosticados con infección por *T. cruzi* en España. En Ecuador las tasas de seroprevalencia de infección por *T. cruzi* entre donantes de sangre oscilan entre el 0,1 y el 0,2%³, aunque algunos estudios de seroprevalencia en provincias rurales han encontrado tasas de seroprevalencia cercanas al 6%⁴. La paciente había vivido en un entorno principalmente urbano, aunque sí que refería estancias en zonas rurales y visualización del vector. Este caso resalta la importancia de realizar

cribado para *T. cruzi* a todas las personas de países endémicos, aunque se consideren de riesgo más bajo, y especialmente si presentan algún factor epidemiológico relevante, patología sugestiva de cardiopatía chagásica como la miocardiopatía dilatada, o ambos.

Cribado de infección por *T. cruzi* en posibles donantes y receptores de órgano sólido y valoración de posibles contraindicaciones al trasplante.

En zonas no-endémicas se recomienda el cribado de posibles donantes y receptores de órganos si existen factores de riesgo para *T. cruzi*. En el caso del posible receptor infectado por *T. cruzi* algunos autores recomiendan su exclusión como receptor de órganos si tiene cardiomiopatía avanzada (grado 2 o 3 de la clasificación de Kuschner) y/o afectación gastrointestinal avanzada (megaesófago o megacolon) salvo en el caso de que sea un posible candidato a trasplante cardiaco por cardiopatía avanzada por enfermedad de Chagas⁵. Previamente la indicación de trasplante cardiaco en pacientes con cardiopatía chagásica avanzada era controvertida por la posibilidad de reactivación de la enfermedad y de un mayor número de episodios de rechazo graves. Sin embargo, el trasplante cardiaco actualmente se considera una opción válida para los pacientes con cardiopatía avanzada⁶. Además existen estudios en zona endémica que sugieren una mayor supervivencia en pacientes trasplantados por cardiopatía chagásica comparado con los trasplantados de corazón por otra patología cardiaca no relacionada con la enfermedad de Chagas^{7,8}. Una revisión sistemática reciente encontró una incidencia similar en el número de episodios de rechazo en pacientes trasplantados cardiacos con enfermedad de Chagas comparado con los que no tenían esta enfermedad. Además los episodios de reactivación de *T. cruzi* se asociaron

con una tasa de mortalidad baja⁷. Esta tendencia/opción ha hecho que este tipo de cardiopatía se convierta en la tercera causa de trasplante en algunas zonas endémicas por detrás de la cardiopatía isquémica y la miocardiopatía dilatada no chagásica^{6,9}.

Valoración de realización de tratamiento específico o profilaxis pre-trasplante con benznidazol o nifurtimox.

Otro aspecto a discutir sería la realización de tratamiento o profilaxis pre-trasplante específica con benznidazol o nifurtimox antes del trasplante. Esta paciente no recibió tratamiento anti-parasitario específico antes del trasplante y se realizó tratamiento con benznidazol después del trasplante durante 45 días. El tratamiento con benznidazol o nifurtimox en la fase crónica se podría considerar puesto que algunos estudios han demostrado que este tratamiento podría afectar la progresión de la enfermedad¹⁰. Sin embargo, algunos expertos consideran la cardiopatía avanzada como una contraindicación para este tratamiento dados los posibles riesgos asociados a esta terapia y los dudosos beneficios en este tipo de pacientes. En cuanto a la administración de tratamiento como profilaxis pre-trasplante, los datos disponibles actualmente indican que la administración pre-operatoria de benznidazol antes del trasplante cardiaco no previene necesariamente la reactivación post-trasplante y los protocolos que recomiendan benznidazol tanto antes como inmediatamente después del trasplante no han demostrado claros beneficios^{6, 11}. Esta estrategia probablemente debería ser valorada de forma individualizada. Dados la posible toxicidad del tratamiento con benznidazol/nifurtimox algunos autores recomiendan tratar solamente a los posibles receptores con parasitemia detectable⁵. Los pacientes con infección

crónica que han recibido tratamiento siguen teniendo riesgo de reactivación en el periodo post-trasplante dada la baja eficacia de los fármacos en la fase crónica y por lo tanto deberían tener un seguimiento adecuado post-trasplante⁹.

Valoración de profilaxis específica post-trasplante universal o tratamiento dirigido en caso de reactivación.

La mayoría de autores no recomiendan la profilaxis específica en el periodo post-trasplante y se debería iniciar tratamiento específico con benznidazol o nifurtimox según las pautas habituales si se evidencia reactivación de la infección^{5,9}. El riesgo de reactivación es mayor en el primer año post-trasplante coincidiendo con el periodo de mayor inmunosupresión y en trasplantados cardiacos oscila entre el 20-50% pero puede ser más elevado según la serie^{6,12}. Algunas pautas con altas dosis de ciclosporina y corticoides se han asociado con mayor riesgo de reactivación. La respuesta al tratamiento en los casos de reactivación suele ser favorable. No queda claramente establecida la indicación de profilaxis secundaria tras un episodio de reactivación.

Monitorización post-trasplante

En cuanto a la monitorización post-trasplante, esta paciente fue valorada en nuestro centro cinco años después del trasplante y no había presentado datos clínicos de reactivación. Las recomendaciones de seguimiento incluyen la realización de pruebas microbiológicas (PCR y microscopía) semanales durante los dos primeros meses post-trasplante, posteriormente cada 2 semanas hasta los seis primeros meses y después con carácter mensual^{13,14}. Se deberían realizar pruebas adicionales en caso de fiebre y/o datos de rechazo para descartar una posible reactivación. Las biopsias realizadas por protocolo en el periodo post-trasplante

también deberían ser examinadas para descartar la reactivación. Si se intensifica la inmunosupresión se recomienda reanudar la monitorización semanal. Se consideraría que existe reactivación si hay parasitemia detectable, aun en la ausencia de síntomas. Una PCR de *T. cruzi* en sangre en un paciente con infección crónica no se considera criterio de reactivación aunque si habría que valorar la posibilidad de reactivación si se detecta un aumento de la parasitemia circulante mediante PCRs cuantitativas seriadas^{9,12}. No está claramente establecida la periodicidad de estas pruebas en receptores cardiacos con estabilidad clínica y analítica más de 10 años post-trasplante, como en este caso.

Este caso es representativo de las dificultades que puede presentar la cardiopatía chagásica en cuanto a su diagnóstico, tratamiento y manejo en el periodo post-trasplante especialmente en una zona no-endémica. Para valorar de forma adecuada a estos pacientes es preciso el conocimiento de las guías actualizadas y de la opinión de expertos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13 (4): 342-8.
2. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas Disease. *Lancet.* 2010; 375 (9723): 1388-402.
3. Schmunis GA, Cruz JR. Safety of the blood supply in Latin America. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18: 12-29.
4. Black CL, Ocaña-Mayorga S, Riner DK, Costales JA, LAscano MS, Arcos-Terán L, et al. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* in rural Ecuador and clustering of seropositivity within households. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 81 (6): 1035-40.
5. Pinazo MJ, Miranda B, Rodriguez-Villar C, Altclas C, Brunet Serra M, Cañas García-Otero E, et al. Recommendations for management of Chagas disease in organ and hematopoietic tissue trans-

plantation programs in nonendemic areas. *Transplant Rev. (Orlando)* 2011; 25: 91-101.

6. Fiorelli AI, Santos RH, Oliveira JL Jr, Lourenço-Filho DD, Dias RR, Oliveira As, et al. Heart transplantation in 107 cases of Chagas' disease. *Transplant Proc.* 2011; 43: 220-4.

7. Bestetti RB, Theodoropoulos TA. A systematic review of studies on heart

transplantation for patients with end-stage Chagas' heart disease. *J Card Fail.* 2009; 15: 249-55.

8. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71: 1833-8.

9. Bern C. Chagas disease in the immunosuppressed host. *Curr Opin Infect. Dis* 2012; 25: 450-7.

10. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Morillo CA, Avézum A, Connolly SJ, Sosa-Estani S et al. Rationale and design of a randomized placebo-controlled

trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: the Benznidazole valuation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J.* 2008; 156: 37-43.

11. De Carvalho VB, Sousa EF, Vila JH, da Silva JP, Caiado MR, Araujo SR et al. Heart transplantation in Chagas' disease 10 years after the initial experience. *Circulation.* 1996; 94: 1815-17.

12. Diez M, Favaloro L, Bertolotti A, Burgos JM, Vigliano C, Lastra MP et al. Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow-up in heart transplantation. *Am J Transplant.* 2007; 7: 1633-40.

13. Martinez-Perez A, Norman FF, Monge-Maillo B, Perez-Molina JA, López-Vélez R. An approach to the management of *Trypanosoma cruzi* infection (Chagas disease) in immunocompromised patients. *Expert rev Anti Infect Ther.* 2014; 12 (3): 357-73.

14. Miro JM, Blanes M, Norman F, Martín-Dávila P. Infections in solid organ transplantation in special situations: HIV-infection and immigration. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012; 30(Suppl 2): 76-85.

PONENCIA**CO-INFECCIÓN POR *TRYPANOSOMA CRUZI* Y VIH: REPORTE DE UN CASO DE MENINGOENCEFALITIS EN COCHABAMBA, BOLIVIA.**

Faustino Torrico (1), Enrique Gonzalo Rojas Salazar (1), Roberto Israel Caero Suarez (1), Mary Cruz Torrico Rojas (1), Tatiana Téllez León (1) y María del Rosario Castro Soto (2).

(1) Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia.
(2) Hospital Clínico Viedma, Cochabamba, Bolivia.

RESUMEN

La co-infección de la enfermedad de Chagas con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) puede ser frecuente en países donde las dos enfermedades son endémicas. En pacientes muy inmunodeprimidos, la infección crónica por *Trypanosoma cruzi* (*T.cruzi*) representa una infección oportunista responsable de una alta morbilidad y mortalidad. Alrededor del 70 % de los casos de Chagas crónico se reactivan en los pacientes infectados con VIH con menos de 200 CD4, dando con mayor frecuencia lesiones a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC). El tratamiento antiparasitario específico (Benznidazol o Nifurtimox) de estos casos de reactivación de la infección por (*T. cruzi*) es una urgencia para disminuir el alto riesgo de mortalidad. Presentamos, en un paciente varón, un caso de reactivación de una infección crónica de Chagas, la cual se presenta como un cuadro de meningoencefalitis confirmada por la demostración del parásito en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre periférica, cuatro meses después del inicio de un tratamiento específico para el VIH.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. VIH. Meningoencefalitis.

ABSTRACT**Co-Infection by *Trypanosoma Cruzi* and HIV: Report of a Case of Meningoencephalitis in Cochabamba, Bolivia.**

The co-infection of Chagas disease with Human Immunodeficiency Virus (HIV) can be a common feature in countries where both diseases are endemic. In HIV-infected patients, chronic infection by *Trypanosoma cruzi* (*T.cruzi*) behaves as an opportunistic infection in severely immunosuppressed patients and is responsible for high morbidity and mortality. Around 70% of cases of chronic Chagas reactivated in patients infected with HIV with less than 200 CD4, giving more frequently Central nervous System (CNS) lesions. The treatment of these cases of Chagas disease reactivation with a specific antiparasitic drug (Benznidazole or Nifurtimox) is an urgency due to the high risk of mortality. We present a clinical case of a male patient, with a reactivation of chronic Chagas infection that suffered a meningoencephalitis, who was confirmed by the demonstration of the parasite in the Cerebral Spinal Fluid (CSF) and in peripheral blood, four months after the onset of the specific HIV therapy.

Keywords: Chagas disease. HIV. Meningoencephalitis.

Correspondence

Faustino Torrico
Universidad Mayor de San Simón
Facultad de Medicina "Dr. Aurelio Meleán"
Avenida Aniceto Arce # 371
Cochabamba - Bolivia
Correo electrónico: foxtorrico@yahoo.com
Teléfono - Fax: 591-4-4230009

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas conocida también como tripanosomiasis americana es causada por un protozooario flagelado a la vez sanguíneo y tisular el *Trypanosoma cruzi*, que pertenece al orden Kinetoplastida¹. En las personas que sufren alguna forma de inmunodepresión severa con menos de 200 CD4, diversos estudios han descrito la reactivación de la infección por *T. cruzi*, que puede ser demostrada por la presencia de formas tripomastigotes del parásito en sangre periférica u otros fluidos por métodos parasitológicos directos como la observación de los parásitos en una gota fresca, en un frotis, gota gruesa o Strout²⁻⁶. La reactivación de la enfermedad de Chagas en Pacientes co-infectados por el VIH puede ser asintomática o presentar serios problemas a nivel del sistema nervioso central (SNC), cardíacos y dérmicos^{4,7,8}.

En Bolivia, actualmente se calcula que un 10% de la población adulta del país está infectada por *T. cruzi* es decir aproximadamente un millón de bolivianos ya han contraído la enfermedad de Chagas, este porcentaje es muy variable de acuerdo a las diferentes regiones del país y también a la situación económica y social de la población, siendo las poblaciones marginales, rurales, pobres y con mala calidad de vivienda las más afectadas, en otras palabras las mismas poblaciones que también tienen mayor riesgo de adquirir el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{4,9}.

Hasta el año 2013, el número total de casos de VIH/SIDA reportados en Bolivia se aproximan a los 16.000. El diagnóstico de esta infección es a menudo tardía, con aproximadamente 50 % de los casos que están en la fase SIDA de la infección en el momento de su diagnóstico. Para el año 2012 ONUSIDA posiciona a

Bolivia en la posición 84 sobre 103 países con una prevalencia global estimada de infectados con VIH de 0.3% (0.1% - 0.4%)¹⁰.

El sistema de vigilancia de VIH/SIDA muestra una epidemia predominantemente joven ya que 67% de los casos notificados fueron en las edades menores de 35 años, principalmente en la población masculina encontrándose un razón de masculinidad de 1,8 es decir que por cada 10 mujeres existen 18 hombres con VIH/SIDA.

La distribución geográfica da cuenta que los casos se concentran en los departamentos de mayor proporción poblacional en lo que se denominan las ciudades del eje: La Paz, Santa Cruz y Cochabamba que en conjunto representan 71% de la población total del país y 90% de los casos notificados de VIH/sida que a su vez se distribuyen principalmente en las capitales y ciudades intermedias de los mencionados departamentos; sin embargo en los últimos años entre 15% y 20% de los casos son referidos del área rural¹⁰.

Desde 1990 cuando se describió el primer caso de Chagas cerebral en un paciente con VIH/SIDA, la enfermedad de Chagas ha sido reconocida como una infección oportunista en pacientes infectados por el VIH; la co-infección Chagas-VIH es común en áreas donde ambas enfermedades son endémicas^{11,12}.

En pacientes con VIH la reactivación de la enfermedad de Chagas crónica ha sido descrita en varios países tanto endémicos como no endémicos. Esta reactivación de la infección crónica que en los hechos significa una reagudización de la infección por *T. cruzi* con presencia de importante cantidad de parásitos circulantes y/o en los fluidos infectados, se observa en pacientes con un importante compromiso de la inmunidad celular

y cuyo recuento de linfocitos CD4 está por debajo de 200 cel./ μ l, la reactivación ocurre en aproximadamente un 30 % de los pacientes co- infectados con *T. cruzi* y VIH¹³.

Aproximadamente el 75% de los pacientes con VIH que reactivan la enfermedad de Chagas crónico presentan uncompromiso del SNC bajo la forma clínica de masas cerebrales ocupantes denominadas chagomas, o la meningoencefalitis aguda difusa y 25%–50% de los pacientes también pueden presentar miocarditis o daño digestivo. La reactivación de la enfermedad de Chagas en pacientes con co-infección por el VIH, representa un evento grave, con una letalidad importante.

En el presente trabajo se describe el caso de un paciente varón infectado por el VIH y que tuvo una reactivación de la infección crónica por *T. cruzi* desarrollando un cuadro neurológico en dos oportunidades pese a un tratamiento específico adecuado.

PRESENTACIÓN DEL CASO

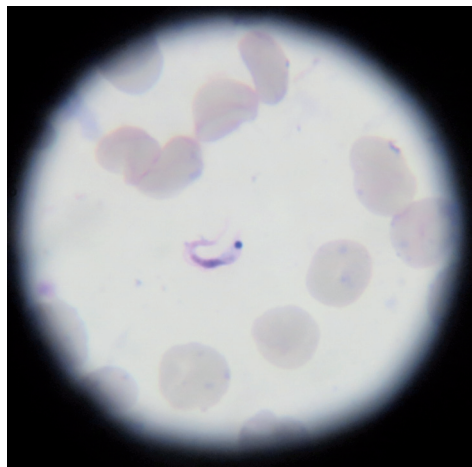
En el mes de diciembre del 2012, un paciente varón de 41 años de edad fue llevado al Hospital Viedma, al haber sido encontrado en la vía pública con alteración del estado de conciencia y sin respuesta a estímulos verbales ni dolorosos. En emergencias se observa un paciente en mal estado general, estuporoso, afásico, sin respuesta a estímulos verbales, con rigidez de nuca y signos meníngeos y el mismo día de su hospitalización presenta en tres oportunidades convulsiones tónico clónicas generalizadas de aproximadamente 5 minutos de duración, que se repetirán en los días posteriores pese a la medicación específica.

Se solicita un examen para VIH que es reportado positivo tanto en la prueba

ELISA como la prueba confirmatoria de Wester Blot y el paciente es transferido al Servicio de Infectología del mismo hospital. Las pruebas que se le realizan en este servicio dan los siguientes resultados: Linfocitos T CD4 1 cél / μ l, carga viral 214.207 copias de RNA viral de VIH -1/ml.

El estudio del LCR mostró un líquido incoloro, transparente con una glucosa de 67 mg/dl, proteínas 25 grs/dl, Glóbulos blancos 50 cél./ μ l con predominancia de linfocitos. La prueba de tinta china y la tinción de Ziehl-Neelsen fueron negativas, ADA de 5 UI/litro y la tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo (LCR) reporta la presencia de tripomastigotes de *T. cruzi*, (figura 1). La prueba del Micrométodo y un cultivo específico con sangre periférica también fueron positivos para *T.cruzi*. La gota gruesa de sangre periférica negativa.

Figura 1
Tripomastigote de *T. cruzi* en un extendido de LCR

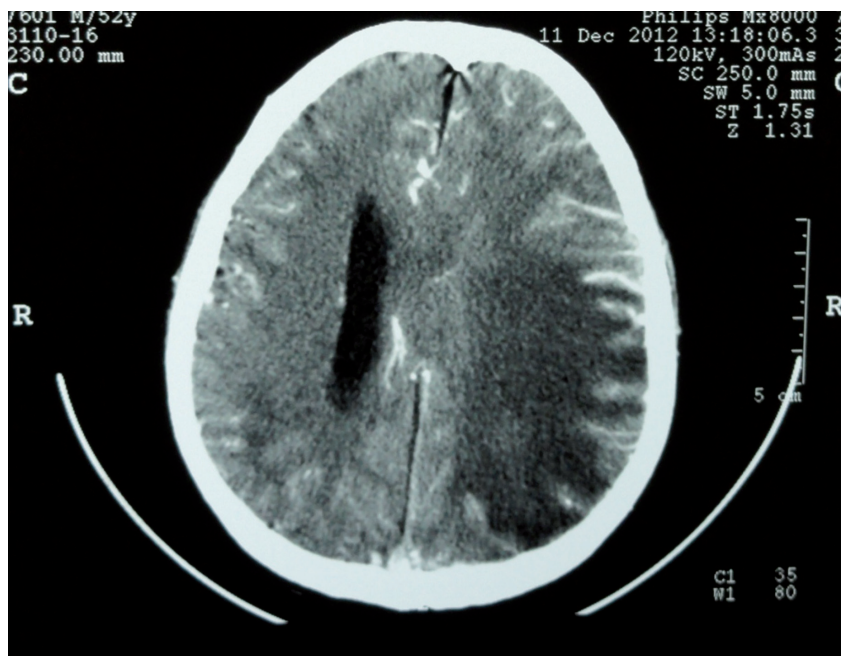


Una Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cráneo con contraste reporta un edema parenquimatoso temporal, pa-

rietal y occipital del hemisferio izquierdo (figura 2). Otras pruebas realizadas incluyeron serología para toxoplasmosis

(IgG) positiva, serología para Chagas positiva, y un ECG que muestra una bradicardia de 52 latidos por minuto.

Figura 2
Tomografía Axial Computarizada con contraste que muestra un extenso edema parenquimatoso temporal, parietal y occipital del hemisferio izquierdo en ocasión de la primera hospitalización del paciente



Con el diagnóstico de infección por VIH y meningoencefalitis chagásica, por reactivación de una infección crónica, se inicia tratamiento con TEL (Tenofovir, Efavirenz y Lamivudina) y Benznidazol (BNZ) a una dosis de 5 mg/kg/d, en dos tomas diarias durante 60 días. A la semana de tratamiento el paciente está consciente, despierto, activo y reactivo a estímulos externos y verbales, y se observa una hemiparesia derecha. A los 25 días de tratamiento el paciente vuelve a presentar un cuadro de confusión, desorientación y no responde correctamente a estímulos verbales. Este deterioro

de su estado general se relaciona con una suspensión del tratamiento con BNZ durante 6 días debido a una falla en la provisión del fármaco. Reiniciada la terapia con BNZ, lentamente el paciente va mejorando y es dado de alta al cumplir los 60 días de tratamiento en buen estado general y estado neurológico normal, recomendándole que siga el tratamiento antirretroviral. Al alta, el estudio del LCR es normal y no se observan parásitos. Sin embargo no es posible hacer una TAC o RMN debido a la falta de recurso del paciente y sus familiares.

Cuatro meses más tarde el paciente es nuevamente hospitalizado con un cuadro clínico de 3 días de evolución caracterizado por presentar limitación funcional y pérdida de sensibilidad facio-braquiocrural derecha, alteración del lenguaje y del estado de alerta, por lo que es llevado a urgencias. El cuadro clínico se acompaña de astenia, adinamia, hiporexia, disuria, polaquiuria y visión borrosa. Además el paciente explicaba deposiciones frecuentes (7 veces/d), líquidas, amarillentas y sensación de fiebre no termometrada. Sus familiares informan que el paciente toma el tratamiento ARV con TEL con irregularidad.

Las pruebas realizadas muestran un estudio físico y cito-químico de LCR normal, con observación directa, tinción de Giemsa y tinta china de LCR negativos. Un estudio copro-parasitológico

muestra la presencia de trofozoitos de *Giardia Lamblia*. Una TAC muestra una importante lesión ocupante en hemisferio izquierdo, con dilatación de los ventrículos laterales (figura 3). Con el diagnóstico de una reactivación de la infección por *T. cruzi* y una probable toxoplasmosis cerebral se inicia tratamiento específico para ambas enfermedades durante 50 días y de igual manera se instaura un tratamiento con metronizazol para la giardiasis. Después de dos meses de tratamiento y con buena evolución el paciente es dado de alta sin la posibilidad de efectuar un control tomográfico de la lesión cerebral.

DISCUSIÓN

La inclusión de la reactivación de la enfermedad de Chagas en la lista de enfermedades marcadoras de VIH/SIDA

Figura 3
Tomografía Axial computarizada que muestra una importante lesión ocupante en hemisferio izquierdo, con severa dilatación de los ventrículos laterales



permitió un aumento de los casos descritos y estudiados y en la actualidad se han descrito casos de reactivación especialmente en Brasil y Argentina y casos esporádicos en otros países¹⁴.

Las lesiones cerebrales expansivas con o sin meningoencefalitis constituyen la forma neurológica más frecuente de la reactivación de la enfermedad de Chagas en pacientes con VIH¹⁵. Las manifestaciones clínicas y radiológicas de la reactivación con daño cerebral de la infección chagásica, son inespecíficas y en general poco diferenciadas de otras enfermedades oportunistas como la toxoplasmosis, la criptococosis, linfomas o tuberculosis, por lo que en áreas endémicas para la infección por *T. cruzi* o en pacientes migrantes procedentes de estas áreas un detallado estudio epidemiológico y/o las pruebas de laboratorio son las que sugieren o confirman el diagnóstico¹⁵.

Las pruebas que se recomiendan para diagnosticar una meningoencefalitis chagásica son el examen directo, la tinción de Gram o de Giemsa del sedimento del LCR, el cultivo del LCR en medio específico y de igual manera pueden contribuir al diagnóstico de reactivación los estudios parasitológicos directos de sangre que en general son negativos en el Chagas crónico y pueden ser positivos en las reactivaciones. Las pruebas de biología molecular como la PCR en el LCR contribuyen de enorme manera al diagnóstico específico de estos cuadros¹³.

Debido a su importante letalidad, el diagnóstico de la meningoencefalitis chagásica debe ser encarada con rapidez y si los métodos directos no dan resultados concluyentes se debe proceder si necesario a métodos invasivos como la biopsia cerebral¹⁴.

El tratamiento específico de la reactivación de la infección por *T. cruzi* en

pacientes con VIH debe ser instaurado rápidamente ya que la elevada mortalidad observada en los casos descritos (70-80%) puede disminuir si el tratamiento antiretroviral y parasiticida se implementa rápidamente ya sea con Benznidazol o con Nifurtimox^{3,16}.

En los casos tratados se ha observado hasta un 30% de recaídas post tratamiento específico, sobre todo si no se observa una buena recuperación de los linfocitos T CD4, en estos casos algunos autores han recomendado que se efectúe una profilaxis secundaria con Benznidazol 200 mg/día tres veces por semana, al menos hasta que los linfocitos T CD4 alcancen a 200 cél/ μ l¹³.

BIBLIOGRAFIA

1. Pinto Dias JC. [Natural history of Chagas disease]. *Arq Bras Cardiol*. 1995; 65(4):359-366.
2. Pinazo MJ, Espinosa G, Cortes-Lletget C, Posada EJ, Aldasoro E, Oliveira I et al. Immunosuppression and Chagas disease: a management challenge. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(1):e1965.
3. Almeida EA, Ramos Junior AN, Correia D, Shikanai-Yasuda MA. Co-infection Trypanosoma cruzi/HIV: systematic review (1980-2010). *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011; 44(6):762-770.
4. Sartori AM, Caiaffa-Filho HH, Bezerra RC, do S Guilherme, Lopes MH, Shikanai-Yasuda MA. Exacerbation of HIV viral load simultaneous with asymptomatic reactivation of chronic Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2002; 67(5):521-523.
5. Sartori AM, Lopes MH, Benvenuti LA, Caramelli B, di Pietro A, Nunes EV et al. Reactivation of Chagas' disease in a human immunodeficiency virus-infected patient leading to severe heart disease with a late positive direct microscopic examination of the blood. *Am J Trop Med Hyg*. 1998; 59(5):784-786.
6. Sartori AM, Neto JE, Nunes EV, Braz LM, Caiaffa-Filho HH, Oliveira OC, Jr. et al. Trypanosoma cruzi parasitemia in chronic Chagas disease: comparison between human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients. *J Infect Dis*. 2002; 186(6):872-875.

7. Sartori AM, Shikanai-Yasuda MA, Amato N, V, Lopes MH. Follow-up of 18 patients with human immunodeficiency virus infection and chronic Chagas' disease, with reactivation of Chagas' disease causing cardiac disease in three patients. *Clin Infect Dis.* 1998; 26(1):177-179.
8. Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, Braz LM, Oliveira OC, Jr., Gakiya E et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol.* 2007; 101(1):31-50.
9. Hotez PJ, Dumonteil E, Woc-Colburn L, Serpa JA, Bezek S, Edwards MS et al. Chagas disease: "the new HIV/AIDS of the Americas". *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(5):e1498.
10. ONUSIDA America Latina Bolivia. 2012. Ref Type: Report
11. del Castillo M, Mendoza G, Oviedo J, Perez Bianco RP, Anselmo AE, Silva M. AIDS and Chagas' disease with central nervous system tumor-like lesion. *Am J Med.* 1990; 88(6):693-694. 12. Verdu J, De Paz F, Castano V, Torrus D, Reus S. Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement: peripheral blood smear evidence. *Int J Infect Dis.* 2009; 13(6):e527-e528.
13. Perez-Molina JA, Rodriguez-Guardado A, Soriano A, Pinazo MJ, Carrilero B, Garcia-Rodriguez M et al. Guidelines on the treatment of chronic coinfection by *Trypanosoma cruzi* and HIV outside endemic areas. *HIV Clin Trials.* 2011; 12(6):287-298.
14. Madalosso G, Pellini AC, Vasconcelos MJ, Ribeiro AF, Weissmann L, Oliveira Filho GS et al. Chagasic meningoencephalitis: case report of a recently included AIDS-defining illness in Brazil. *Rev Inst Med Trop. Sao Paulo* 2004; 46(4):199-202.
15. Corti M. AIDS and Chagas' disease. *AIDS Patient Care STDS* 2000; 14(11):581-588.
16. Almeida EA, Lima JN, Lages-Silva E, Guariento ME, Aoki FH, Torres-Morales AE et al. Chagas' disease and HIV co-infection in patients without effective antiretroviral therapy: prevalence, clinical presentation and natural history. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010; 104(7):447-452.

PONENCIA**SITUACIÓN ACTUAL DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN SANTIAGO DEL ESTERO, ARGENTINA****Oscar Ledesma Patiño.**

Dirección de Enfermedades Transmisibles por Vectores. Ministerio de Salud de Santiago del Estero. Belgrano (s) 2050. Santiago del Estero (4200). Argentina.

RESUMEN

La Tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas es una zoonosis endémica de América Latina, que actualmente afecta a alrededor 8-10million personas. Casi 60 millones de personas viven en zonas con riesgo de transmisión vectorial y se estima que la enfermedad causa 14.000 muertes anuales. La enfermedad de Chagas es considerada uno de los problemas más importantes para la salud pública en América Latina.

Las especies domésticas de insectos triatomínicos (Hemiptera, Reduviidae) participan en la transmisión de *Trypanosoma cruzi*, agente causal de la enfermedad. En América Latina, el control de vectores se han ampliado enormemente en los últimos 15 años. Una estrategia de control de *T. infestans* estructurada horizontalmente se desarrolló en la Provincia de Santiago del Estero entre 1985-1989 y 1991-1992 con buenos resultados, aunque a partir del año 2000 se observó de nuevo un aumento de los casos agudos de la enfermedad debido al abandono de los programas.

En el año 2005, la provincia de Santiago del Estero (Argentina) decidió reformular su estrategia para el control de la enfermedad de Chagas, dando más importancia a las variables socio-económicas que influyen en la persistencia de este problema de salud. Se fijó como objetivo eliminar la transmisión vectorial en todo el territorio provincial en el año 2017.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. Argentina.

ABSTRACT**Current Status of Chagas Disease in Santiago del Estero, Argentina**

American trypanosomiasis or Chagas disease is a zoonosis endemic to Latin America that currently affects around 8–10million people. Nearly 60 million people live in areas with vector-borne transmission risk and the disease causes an estimated 14,000 deaths per year. Chagas disease is considered one of the most severe burdens for public health in Latin America. The domestic species of triatomine bugs (Hemiptera, Reduviidae) are involved in the transmission of *Trypanosoma cruzi*, the causal agent of the disease. In Latin America, vector control have greatly expanded in the last 15 years. An horizontally-structured control strategy of *T. infestans* was developed in the Province of Santiago del Estero between 1985-1989, and 1991-1992 with good results. However due to the abandonment of control programs, since the year 2000 an increase of acute cases of Chagas disease was observed. In 2005, the province of Santiago del Estero (Argentina) decided to reformulate its strategy for the control of Chagas disease, giving more importance to the socio-economic variables that influence the persistence of this health problem. It has set a target to eliminate the vector transmission throughout the province in 2017.

Keywords: Chagas disease. Argentina.

Correspondencia

Oscar Ledesma Patiño
Dirección General de Enfermedades Transmitidas por Vectores
Ministerio de Salud de Santiago del Estero.
Belgrano (s) 2050. Santiago del Estero (4200). Argentina.
Tel: 0385-4225562 / 4228725
chagas@msaludsgo.gov.ar

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas es una de las endemias más expandidas en América Latina. Las estimaciones de la Organización Panamericana de la Salud indican que en el continente hay entre seis y ocho millones de personas infectadas y que cada año se producen 28.000 nuevos casos¹.

En la Argentina, el área endémica para la enfermedad de Chagas está definida por la presencia de *Triatoma infestans* (vector de la transmisión), cuya distribución afecta en términos generales todas las provincias, de norte a sur y hasta la costa y el oeste de Chubut².

La región de mayor endemicidad histórica se encuentra en el Noroeste y Centro de Argentina, con una superficie que abarca 1.045.087 km² y comprende a 13 de los 19 estados provinciales endémicos respecto a la presencia del vector³. Según las estimaciones del Programa Nacional de Chagas (PNCh), en el país hay 1.350.000 infectados y 337.500 enfermos⁴.

En 2005 el PNCh definió que el área de alto riesgo de transmisión vectorial, comprendía a las provincias de Chaco, Formosa, Santiago del Estero, San Juan, Mendoza y Córdoba, debido a que presentaban una reemergencia de la enfermedad, consecuencia principalmente de un aumento de la infestación domiciliar y de una alta seroprevalencia en grupos vulnerables³.

LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN SANTIAGO DEL ESTERO

La provincia de Santiago del Estero, ubicada en el Noroeste de la República Argentina, posee una extensión de 136.351 km² (algo menos del 4 % del total del país). Su población actual es cercana a las 800.000 habitantes, y es la

provincia con mayor porcentaje de pobladores rurales de la Argentina⁵.

La vida de los pobladores rurales santiagueños conforma un universo con identidad propia, con costumbres, tradiciones y saberes profundamente arraigados. Quizás por eso, históricamente, Santiago del Estero fue la provincia de más difícil abordaje para los programas de control. Así lo demuestran los indicadores revelados en 1980 que indicaban una prevalencia serológica para *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) en niños menores de 5 años del 6%; prevalencia serológica para *T. cruzi* en embarazadas del 33,78%; prevalencia serológica para *T. cruzi* en banco de sangre del 22% y una infestación intradomiciliar del vector del 47,78%. Ese año se notificaron 140 casos agudos⁶.

PROGRAMA PARA EL CONTROL DE LA TRANSMISIÓN VECTORIAL

Con estos antecedentes y la caracterización realizada por el Ministerio de Salud de la Nación a través de su Programa de Chagas, en el año 2005 la provincia de Santiago del Estero decidió reformular sus estrategias y operativas para dotar a su programa provincial de herramientas capaces de revertir la tendencia observada. En este marco, con el objetivo general de interrumpir la transmisión del *T. cruzi* y reducir la morbimortalidad por enfermedad de Chagas y su impacto socioeconómico, el control de la transmisión mediada por vectores comprende acciones de (i) investigación entomológica y epidemiológica, (ii) rociamiento de viviendas con insecticidas de acción residual y (iii) vigilancia entomológica (detección y eliminación de reinfestaciones y focos residuales de vectores) e intervención clínico-epidemiológica (diagnóstico precoz y tratamiento de casos agudos). Las acciones deben tener continuidad tem-

poral para evitar reinfestaciones-rebrotes y contigüidad geográfica, cubriendo todas las zonas de riesgo.

Las acciones de control deben tener cobertura, continuidad y contigüidad espacial para poder disminuir los índices de infestación y, finalmente, el riesgo de transmisión vectorial en un área. Bajo el precepto se incorporaron los primeros 12 vehículos y 68 agentes de campo. En esa primera etapa se pasó de 1.047 viviendas tratadas en el 2005 a 17.961 en el 2006, para llegar a 20.755 en el 2013.

Con el objetivo de lograr la movilización social y participación comunitaria para potenciar y lograr la sustentabilidad de las acciones del programa se:

(a) elaboró un plan de comunicación social y participación comunitaria a fin de socializar los conocimientos, fomentar la vigilancia comunitaria-participativa, promover la práctica de hábitos saludables en la población y facilitar el diagnóstico y tratamiento de la infección;

(b) capacitó a la comunidad en prevención y promoción de la salud;

(c) incorporó la temática de la enfermedad de Chagas en el currículum de los niveles primario y secundario mediante convenio con el Ministerio de Educación de la Provincia.

Luego de 9 años de incesante labor y de incremento sostenido de la capacidad operativa provincial hasta los 42 vehículos actuales y 140 agentes de campo, Santiago del Estero logró interrumpir la transmisión vectorial en 6 de los 27 departamentos; status que ha sido homologado por la Organización Panamericana de la Salud.

Desde su descubrimiento, la enfermedad de Chagas fue vinculada a la vivien-

da precaria hecha de barro y paja, con múltiples grietas, en la que cohabitan personas, perros, gatos y aves de corral. El paisaje general de las áreas chagásicas está caracterizado por un patrón de pobreza, por la falta de desarrollo rural y de organización política y social⁷.

La vivienda rancho, construida con materiales localmente disponibles y con el saber constructivo del poblador (transmitido de generación en generación), es el principal factor determinante de la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas en Santiago del Estero^{8,9}.

Por eso, complementariamente a las acciones directas de control del vector y diagnóstico y tratamiento de pacientes se han iniciado programas de sustitución de viviendas-rancho, electrificación rural, mejoramiento de la red caminera y de la provisión de agua potable.

CONCLUSIONES

Tradicionalmente se intentó proponer una explicación de base biológica a una situación social de carencia, atraso y falta de desarrollo. Mientras haya viviendas rancho, habrá vectores, y habrá población expuesta.

Por eso se propuso romper definitivamente con el abordaje hegemónico del Chagas desde el paradigma positivista de la ciencia y desde la concepción biomédica de la enfermedad. En la enfermedad de Chagas más que en ninguna otra, los elementos de naturaleza biológica se articulan a las dinámicas históricas y sociales de los espacios donde se presentan.

El Programa de Chagas de Santiago del Estero con su abordaje integral de la problemática de la enfermedad y estrategias definidas y metas a ser cumplimentadas, se ha fijado como objetivo

eliminar la transmisión vectorial en todo el territorio provincial en el año 2017.

BILBIOGRAFÍA

1. Organización Panamericana de La Salud. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Americas. Organización Panamericana de la Salud, Montevideo, Uruguay. OP5/HDM/CD/425-0G, 2006. Disponible en: <http://www.bvsops.org.uy/pdf/chagas19.pdf>.
2. Abrahan LB, Gorla DE, Catalá SS. Dispersal of *Triatoma infestans* and other Triatominae species in the arid Chaco of Argentina: flying, walking or passive carriage? **The importance of walking females.** Mem Inst Oswaldo Cruz. 2011;106(2):232-9.
3. Spillmann C, Burrone S., Coto H. Análisis de la situación epidemiológica de la enfermedad de Chagas en la Argentina. Rev Arg Salud Publica. 2013; 4 (15): 40-44.
4. Coto, H. Situación de las enfermedades transmitidas por vectores en la Argentina. IV Jornadas Internacionales sobre Enfermedades Transmisibles por Vectores; 22-24 de octubre de 2014; Santiago del Estero.
5. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Buenos Aires: Instituto Nacional de Estadística y Censos; octubre de 2012. Serie B N° 2. Disponible en: http://www.estadistica.sanluis.gov.ar/estadisticaWeb/Contenido/Pagina148/File/LIBRO/censo2010_tomo1.pdf
6. Control, Seguimiento e Informe Anual. Buenos Aires: Programa Nacional de Chagas; 1980. Publicación Interna.
7. Pinto Dias JC. Aspectos socio-culturales y económicos relativos al vector de la enfermedad de Chagas. En: Factores biológicos y ecológicos en la enfermedad de Chagas. Buenos Aires, Ministerio de Salud y Acción Social; 1985.(2)p. 289-304.
8. Wisnivesky-Colli, C., Ruiz, A., Ledesma, O., Gütler, R, Lauricella, M., Salomon, O., Sdarz, N. y Segura, E. (1987). Ecología doméstica de la tripanosomiasis americana: perfil alimentario de *Triatoma infestans* en un área rural de la provincia de Santiago del Estero Rev Soc Bra. Med Trop. 1987; 20 (1): 31-39.
9. Wisnivesky-Colli C, Ruiz AM, Gurtler RE, Sollarz ND, Lazzari J, Ledesma O, Bujas MA, de Risio AM, Marteleur A, Segura EL. Dynamics of transmission of *Trypanosoma cruzi* in a rural area of Argentina. IV. Serologic, parasitologic and electrocardiographic study of the human population. Medicina (B. Aires).1989; 49 (4): 341-50.

PONENCIA**ESTRATEGIAS PARA UNA VACUNA CONTRA *TRYPANOSOMA CRUZI***

Cecilia Pérez Brandán (1), Fernando Sánchez Valdéz (1) y Juan Manuel Bustamante (2).

(1) Instituto de Patología Experimental - CONICET. Universidad Nacional de Salta, Salta, Argentina.

(2) ISGlobal, Instituto de Salud Global de Barcelona, (CRESIB), Hospital Clinic - Universitat de Barcelona, Barcelona, 08036, España

RESUMEN

Trypanosoma cruzi es el agente etiológico de la Enfermedad de Chagas, una afección desatendida que se está convirtiendo en una problemática de salud global, que afecta a 8-10 millones de personas en el mundo. Imposible de erradicar por su carácter zoonótico y con un tratamiento de eficacia limitada, otras estrategias son necesarias para limitar sus efectos en las personas. Debido a la ausencia de vacunas efectivas contra este parásito causante de la Enfermedad de Chagas, ya sean profilácticas o terapéuticas, resulta crucial evaluar todas las alternativas que puedan llevar al desarrollo exitoso de tal formulación. Las vacunas basadas en parásitos vivos atenuados parecieran ser muy eficientes en inducir protección. Sin embargo, se plantean serios problemas relacionados a la seguridad de dichas vacunas vivas. Los recientes avances en el desarrollo de herramientas de manipulación genética mejoradas para protozoarios han sido de gran ayuda para aumentar la seguridad de estas vacunas vivas. En este artículo, hacemos un repaso sobre los desafíos y las perspectivas para el desarrollo de una vacuna efectiva contra la Enfermedad de Chagas, haciendo énfasis especialmente en el desarrollo de una vacuna basada en parásitos vivos atenuados.

Palabras clave: Chagas. *Trypanosoma cruzi*. Vacunas. Seguridad. Inmunología.

ABSTRACT**Strategies for Vaccine Development against *Trypanosoma Cruzi***

Trypanosoma cruzi is the etiological agent of Chagas disease, a neglected tropical affection, which is now becoming a global health challenge that currently affects about 8-10 million people. Ineradicable by its zoonotic character and with a treatment of limited effectiveness, other strategies are needed to limit its effects. In the absence of any highly effective prophylactic or therapeutic vaccine candidates against *Trypanosoma cruzi*, it remains crucial to seek all the alternatives that may lead to the successful development of such a formulation. Parasite live vaccines are likely to be more efficient in inducing protection, but safety issues linked with their use have been raised. Indeed, the advances in the development of improved protozoan genetic manipulation tools have helped to increase the safety of live vaccines. In this article, the authors review the challenges and perspectives for the development of an effective vaccine against Chagas disease, especially those based on live whole-parasites.

Keywords: Chagas. *Trypanosoma cruzi*. Vaccines. Safety. Immunology.

Correspondencia

Juan Bustamante
Teléfono: 93 227 5400
juan.bustamante@cresib.cat

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Chagas, es una zoonosis causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi* (*T.cruzi*) y es transmitida a hospedadores mamíferos por insectos hematófagos de la familia Reduviidae. Existen otras vías de transmisión tal como la transfusión sanguínea y el trasplante de órganos infectados, la transmisión congénita y la ingesta de alimentos contaminados¹. La búsqueda y desarrollo de vacunas para el control de la Enfermedad de Chagas se ve alentada por las limitaciones del tratamiento quimioterapéutico, un control vectorial ineficiente, la persistencia del parásito en el hospedador y el hecho de que ésta enfermedad afecta a individuos de bajos recursos en países no desarrollados.

VACUNAS PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Por más de 60 años se han desarrollado diversas estrategias con el fin de producir una vacuna efectiva contra la Enfermedad de Chagas²⁻⁴. La primera generación de vacunas fue basada en una preparación de parásitos completos, ya sean vivos o inactivados. Los trabajos de Pizzi⁵ y Menezes⁶, se describieron la primera cepa de *T. cruzi* utilizada como una vacuna viva experimental. Estos ensayos revelaron que los tripomastigotes inoculados protegían a los ratones contra un posterior desafío⁷.

En trabajos previos evaluamos como vacuna viva la cepa atenuada TCC de *T. Cruzi*⁸. Los parásitos TCC son capaces de inducir una respuesta tipo Th2 con producción de IL-10 e IL-4;⁹ sin embargo, no se encontraron anticuerpos líticos¹⁰, parasitemia o efectos inmunopatológicos en animales inmunocompetentes^{11,12}. Por lo tanto, la determinación de la infección requirió el uso de técnicas más sensibles. La inmunización de ratones con epimas-

tigotes TCC induce una fuerte respuesta inmune protectora a largo plazo (~1 año) contra un desafío virulento con la cepa Tulahuén, observándose un descenso en la parasitemia y mortalidad^{11,13,14}. Adicionalmente, la respuesta protectora de TCC fue exitosamente extendida a experimentos de campo empleando cobayos y perros^{14,15}.

Otras vacunas, denominadas de segunda generación, emplean proteínas inmunogénicas de *T. cruzi*, ya sea en forma nativa o recombinantes. Varios antígenos fueron evaluados como vacunas, como por ejemplo la proteína paraflagelar rod y antígenos excretorios-secretorios de tripomastigotes¹⁶⁻¹⁸. La proteína recombinante KMP11, la glicoproteína de membrana GP82, las proteínas transialidasas y otras mostraron una fuerte respuesta inmunoprotectora en animales de experimentación¹⁹⁻²³. En adición, la inmunización con cruzipaína, una proteasa altamente inmunogénica de *T. Cruzi*²⁴ si es co-administrada con MALP-2, un lipopéptido activador de macrófagos, puede mejorar la respuesta protectora²⁵. Sin embargo, la principal respuesta inmune obtenida por este enfoque es una buena producción de anticuerpos específicos pero una respuesta celular limitada. Los anticuerpos por si solos, no son eficientes para controlar la infección, ya que *T. cruzi* puede persistir dentro de las células hospedadoras, evitando el contacto directo con los anticuerpos. En este escenario, una respuesta celular que detecte y elimine las células infectadas resultaría más apropiada para controlar la infección.

Una tercera estrategia incluye vacunas de ADN, organismos vivos modificados no patogénicos (vectores virales y bacterianos) y parásitos genéticamente atenuados²⁶⁻³⁰. Las vacunas de ADN presentan varias ventajas, como ser su fácil producción, su administración masiva y

el hecho de no requerir cadena de frío para su distribución. Varios candidatos antigénicos han sido evaluados en vectores de ADN como ser ASP-1/2, TSA-1, Tc24, TcVac-1/2 y cruzipaina^{25,28,31,32}. A pesar de desarrollar una fuerte respuesta tipo Th1, no se ha reportado una inmunidad estéril completa utilizando estos enfoques.

Los enfoques heterólogos en donde se realiza una primera inmunización con vacunas de ADN seguido de un refuerzo con virus modificados genéticamente, como ser MVA (Modified Vaccinia Ankara) y el virus de la fiebre amarilla, han dado resultados prometedores³³. Recientemente, el empleo de *Salmonella* como un sistema de entrega de vectores de ADN conteniendo el polipéptido Tc52 de *T. cruzi*, resultó en una respuesta predominante de tipo Th1²⁹.

VACUNAS BASADAS EN PARÁSITOS VIVOS ATENUADOS GENÉTICAMENTE

Para la generación de vacunas basadas en organismos vivos se empleaban diversos mecanismos para inducir la atenuación de los parásitos. Por ejemplo, los mismos pueden ser sujetos a períodos prolongados de cultivo *in vitro* o pueden ser tratados con agentes químicos o físicos. Este tipo de vacunas vivas deben ser seguras, de baja persistencia, incapaces de revertir a un fenotipo virulento, y capaces de inducir una respuesta inmune protectora. Varias vacunas vivas comerciales, como aquellas para la poliomielitis, tuberculosis, fiebre amarilla y sarampión cumplen con estas características. Las vacunas vivas ofrecen varias ventajas, como ser el hecho de simular el típico curso de infección con una respuesta protectora duradera³⁴. También proveen del repertorio completo de epítopes antigénicos nativos y moléculas inmunes estimuladoras. Son capaces de inducir una infección

transiente con un bajo y autocontrolado nivel antigénico^{35,36}. Además son fáciles de modificar genéticamente y con bajo costo de producción.

A pesar de las ventajas generadas por las vacunas vivas, ciertas incertidumbres persisten en relación a la seguridad, ya que la conversión a un fenotipo virulento fue observada al inocular ratones inmunodeficientes con cepas atenuadas de cultivo³⁷. Por otra parte, la excesiva atenuación puede llevar a la generación de una respuesta protectora débil. Además, la persistencia del parásito en el hospedador debería ser limitada, principalmente para evitar una posible reactivación en hospedadores inmunosuprimidos.

Recientemente, han surgido diversas estrategias útiles aplicables a la generación de nuevas vacunas promisorias. Las técnicas de transfección estable en tripanosomatídeos permitieron la caracterización de genes esenciales y responsables del desarrollo del parásito. Estos organismos transfectados proveen de una nueva percepción de los mecanismos relacionados a la expresión génica, a las interacciones parásito-hospedador y a la identificación de nuevos blancos quimioterapéuticos. La electroporación ha sido una de las herramientas más eficientes, ya que permitió la expresión de genes foráneos, así como también la delección o interrupción de genes específicos. La delección de genes por recombinación homóloga ha permitido el uso de parásitos mutantes para el análisis funcional de genes específicos y para su uso alternativo como vacunas vivas atenuadas. La modificación genética introducida en estos organismos genera una población homogénea con un mecanismo de seguridad adicional, que es transmisible de generación en generación.

T. CRUZI ATENUADOS GENÉTICAMENTE COMO VACUNA VIVA CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Existe amplia evidencia a favor de la efectividad de parásitos atenuados genéticamente empleados como vacunas contra la malaria y la leishmaniasis³⁸⁻⁴⁰. Aproximadamente una docena de genes han sido deletados en *T. Cruzi*⁴¹⁻⁵² y las características biológicas de unas pocas mutantes han sido evaluadas *in vivo*. Una de ellas es la cepa de *T. cruzi* carente de los genes codificantes para las enzimas enoil-coA hidratasa (ECH1/2) involucradas en la oxidación de ácidos grasos, un proceso esencial para el metabolismo energético de amastigotes. Su administración oral en animales induce una infección muscular sistémica y una respuesta potente de células T CD8⁺ específicas para *T. Cruzi*⁴⁵. Después de la administración oral de 3 dosis espaciadas de estos mutantes se desafiaron los ratones inmunizados con una dosis letal de tripomastigotes de una cepa fluorescente de *T. Cruzi*⁵³. La carga parasitaria fue monitoreada *in vivo* mediante la determinación *in vivo* de la intensidad de la fluorescencia en el sitio de infección. Los ratones inmunizados presentaron una reducción considerable en los niveles de fluorescencia, indicando una menor carga parasitaria en el sitio de infección en comparación con ratones no inmunizados⁴⁵.

Otra cepa bien estudiada por nuestro grupo fue la mutante TCC de *T. cruzi* carente de un alelo del gen codificante para el enzima dihidrofolato reductasa-timidilato sintasa (DHFR-TS). Esta enzima está involucrada en la síntesis de timidina, por consiguiente en la síntesis de ADN. Ratones infectados con la mutante *dhfr-ts*^{-/-} mostraron una menor proporción de células T CD8⁺ específicas en comparación con ratones infectados con

TCC wild type⁵¹. Sin embargo, el nivel de protección conferido contra un posterior desafío, fue similar utilizando con ambas cepas utilizadas. Estos resultados sugieren que la delección de un alelo del gen DHFR-TS no afecta la capacidad inmunogénica original de esta cepa, pero si aumenta un mecanismo de seguridad adicional ya que la misma no pudo ser recuperada fácilmente de animales inmunosuprimidos^{51,54}. La baja proporción de células T CD8⁺ específicas encontrada en ratones inmunizados con TCC *dhfr-ts*^{-/-} se encuentra probablemente asociada a la tasa de propagación más lenta de esta cepa y por consiguiente a una baja disponibilidad antigénica presentada por las células dendríticas. Estos resultados son los opuestos a los obtenidos para la mutante ECH, en donde se observa una correlación directa entre el grado de protección obtenido y el número de células T CD8⁺ activadas. Estos resultados están de acuerdo con trabajos previos que demuestran que las células T CD8⁺ específicas para un antígeno en particular contribuyen al control de la infección aguda pero no son esenciales para la evolución de la resistencia inmune⁵⁵. Otros mecanismos inmunes o poblaciones celulares específicas para otros antígenos alternativos podrían estar jugando un rol importante en el desarrollo de la protección adquirida.

Recientemente, desarrollamos otra mutante monoalélica sobre la cepa TCC de *T. cruzi* la cual carece de un alelo del gen de calreticulina (CRT). Calreticulina es una proteína involucrada en la activación de las vías clásicas y de lectinas del Sistema del Complemento⁵⁵. De este modo, *T. cruzi*, a través de CRT, ha desarrollado un mecanismo para evadir la acción lítica del complemento en el sistema sanguíneo del hospedador y es ahora considerada un importante factor de virulencia. Esta mutante presentó una alta susceptibilidad a la actividad

lítica del Complemento en comparación a parásitos TCC wild type⁵². Además se observó una pérdida estable de la virulencia ya que los mismos no pudieron ser recuperados de animales infectados incluso después de la inmunosupresión. Animales inmunizados con la mutante TCC *crt*⁺ mostraron estar protegidos contra una posterior infección por un aislado virulento de *T. cruzi*. En los ratones inmunizados se observó una respuesta inflamatoria reducida y una reducción significativa en el índice esplénico de animales vacunados versus no vacunados⁵⁷. Los resultados descriptos refuerzan la posibilidad de generar vacunas transgénicas basadas en organismos vivos que combinen la inmunogenicidad y la seguridad de la manipulación genética.

COMENTARIOS FINALES

T. cruzi es un parásito con un ciclo de vida complejo que ha co-evolucionado con los humanos desde tiempos prehistóricos. Por consiguiente, los intentos en intervenir esta fuerte adaptación con nuevas vacunas y drogas contra *T. cruzi*, sin afectar al hospedador, pueden ser un gran desafío. La actual ausencia de vacunas efectivas y las limitaciones en el tratamiento quimioterapéutico son una clara evidencia de esta situación. Debido al amplio espectro de especies vertebradas susceptibles a esta infección, la erradicación de este parásito es extremadamente difícil. Es importante acompañar las campañas de vacunación con sistemas de control vectorial eficientes, ya que triatomíneos silvestres podrían estar siendo incorporados al ciclo de transmisión doméstico⁵⁸.

Varios enfoques han sido desarrollados con el objeto de desarrollar una vacuna contra *T. cruzi*. Sin embargo, hasta la fecha, la mejor protección obtenida, es aquella conferida por la inmunización con parásitos vivos. Muy pocas mutantes

de *T. cruzi* han sido evaluadas como posibles inmunógenos, en comparación a lo realizado en *Leishmania*, *Trypanosoma brucei* y *Plasmodium*, debido principalmente a una mayor eficiencia en cuanto a la manipulación genética en estos organismos. Una vacuna ideal debería disparar y mantener una respuesta inmune tan robusta y eficiente como la inducida por la infección virulenta con *T. cruzi*. Las vacunas vivas genéticamente atenuadas deberían ser incapaces de producir los efectos patogénicos provocados por la persistencia del parásito. En este sentido, la atenuación inducida debería ser cuidadosamente analizada ya que la delección génica introducida podría llevar a una pérdida de la inmunidad protectora deseada ya que los parásitos modificados genéticamente podrían no estar expresando epítopes esenciales necesarios para inducir una respuesta inmune eficiente. Las vacunas basadas en parásitos vivos deberían tener el tiempo suficiente en el hospedador de modo tal de activar completamente su sistema inmune. En este contexto, es importante evaluar el tiempo requerido por cada vacuna en particular para desarrollar una respuesta potente.

El desarrollo de parásitos vivos de *T. cruzi* atenuados genéticamente como posible vacuna experimental debe superar ciertos desafíos antes de ser empleada en ensayos clínicos. En este sentido, hay que definir varios puntos a: i) la seguridad y reversión hacia un fenotipo virulento o a la expresión de genes; ii) el desarrollo de un test rápido que permita evaluar la estabilidad del locus mutado y la reversión a la virulencia; iii) rutas y regímenes de inoculación adecuados para la inducción de una respuesta eficiente; iv) inhabilidad de las mutantes de *T. cruzi* de ser transmitidas por el insecto vector, v) producción de cultivos de parásitos a gran escala en medios de cultivo libres de sustancias tóxicas. Los ensayos de vacuna-

ción en campo en perros son mucho más probables de ser evaluados antes que los ensayos en humanos, debido al alto riesgo de infección de estos animales y su rol como reservorios domésticos de *T. cruzi*.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a todos los miembros del Instituto de Patología Experimental - CONICET por su continua colaboración en el estudio de la Enfermedad de Chagas. Los autores también agradecen al Dr. Rick Tarleton y a los miembros de su laboratorio por la contribución en la discusión científica de las investigaciones mencionadas en este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010 ; 17;375(9723):1388-402.
2. Cazorla S, Frank F, Malchiodi E. Vaccination approaches against *Trypanosoma cruzi* infection. *Expert Rev Vaccines*. 2009; 8:921-35.
3. Garg N, Bhatia V. Current status and future prospects for a vaccine against American trypanosomiasis. *Expert Rev Vaccines*. 2005; 4:867-80.
4. Quijano-Hernandez I, Dumonteil E. Advances and challenges towards a vaccine against Chagas disease. *Hum Vaccin*. 2011; 7.
5. Pizzi T, Prager R. Immunity to infection induced by culture of *Trypanosoma cruzi* of attenuated virulence; preliminary communication. *Bol Inf Parasit Chil*. 1952; 7:20-1.
6. Menezes H. The avirulence of the cultivated y strain of *Trypanosoma cruzi*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1971; 13:14-7.
7. Lima M, Jansen A, Rondinelli E, Gattass C. *Trypanosoma cruzi*: properties of a clone isolated from CL strain. *Parasitol Res*. 1991; 77:77-81.
8. Basombrío M, Besuschio S. *Trypanosoma cruzi* culture used as vaccine to prevent chronic Chagas' disease in mice. *Infect Immun*. 1982; 36:351-6.
9. Revelli S, Gomez L, Wietzerbin J, Bottasso O, Basombrío MA. Levels of tumor necrosis factor alpha, gamma interferon, and interleukins 4,6, and 10 as determined in mice infected with virulent or attenuated strains of *Trypanosoma cruzi*. *Parasitol Res*. 1999; 85:147-50.
10. Gomez LE, Nasser JR, Basombrío MA. Complete immunization against *Trypanosoma cruzi* verified in individual mice by complement-mediated lysis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1996; 91:55-61.
11. Basombrío MA, Besuschio S, Cossio PM. Side effects of immunization with liver attenuated *Trypanosoma cruzi* in mice and rabbits. *Infect Immun*. 1982; 36:342-50.
12. Revelli S, Basombrío MA, Valenti JL, Moreno H, Poli H, Morini JC. Evaluation of an attenuated *Trypanosoma cruzi* strain in rats. Analysis of survival, parasitemia and tissue damage. *Medicina (B Aires)*; 53:39-43.
13. Basombrío M, Segura M, Nasser J. Relationship between long-term resistance to *Trypanosoma cruzi* and latent infection, examined by antibody production and polymerase chain reaction in mice. *J Parasitol*. 2002; 88:1107-12.
14. Basombrío MA. *Trypanosoma cruzi*: partial prevention of the natural infection of guinea pigs with a killed parasite vaccine. *Exp Parasitol*. 1990; 71:1-8.
15. Basombrío MA, Arredes H, Uncos DA, Rossi R, Alvarez E. Field trial of vaccination against American trypanosomiasis (Chagas' disease) in domestic guinea pigs. *Am J Trop Med Hyg*. 1987; 37:57-62.
16. Luhrs KA, Fouts DL, Manning JE. Immunization with recombinant paraflagellar rod protein induces protective immunity against *Trypanosoma cruzi* infection. *Vaccine*. 2003 20; 21(21-22):3058-69.
17. Santori FR, Dorta ML, Juliano L, Juliano MA, da Silveira JF, Ruiz RC, et al. Identification of a domain of *Trypanosoma cruzi* metacyclic trypomastigote surface molecule gp82 required for attachment and invasion of mammalian cells. *Mol Biochem Parasitol*. 1996; 78:209-16.
18. Taibi A, Plumas-Marty B, Guevara-Espinoza A, Schoneck R, Pessoa H, Loyens M, et al. *Trypanosoma cruzi*: immunity-induced in mice and rats by trypomastigote excretory-secretory antigens and identification of a peptide sequence containing a T cell epitope with protective activity. *J Immunol*. 1993; 151:2676-89.
19. Araujo AF, de Alencar BC, Vasconcelos JR, Hiyane MI, Marinho CR, Penido ML, et al. CD8+

- T-cell-dependent control of *Trypanosoma cruzi* infection in a highly susceptible mouse strain after immunization with recombinant proteins based on amastigote surface protein 2. *Infect Immun.* 2005; 73:6017-25.
20. Giddings OK, Eickhoff CS, Sullivan NL, Hoft DF. Intranasal vaccinations with the trans-sialidase antigen plus CpG Adjuvant induce mucosal immunity protective against conjunctival *Trypanosoma cruzi* challenges. *Infect Immun.* 2010; 78:1333-8.
21. Hoft D, Eickhoff C, Giddings O, Vasconcelos J, Rodrigues M. Trans-sialidase recombinant protein mixed with CpG motif-containing oligodeoxynucleotide induces protective mucosal and systemic *Trypanosoma cruzi* immunity involving CD8⁺ CTL and B cell-mediated cross-priming. *J Immunol.* 2007; 179:6889-900.
22. Maranon C, Thomas MC, Planelles L, Lopez MC. The immunization of A2/K(b) transgenic mice with the KMP11-HSP70 fusion protein induces CTL response against human cells expressing the T. cruzi KMP11 antigen: identification of A2-restricted epitopes. *Mol Immunol.* 2001; 38:279-87.
23. Yoshida N, Araya JE, da Silveira JF, Giorgio S. *Trypanosoma cruzi*: antibody production and T cell response induced by stage-specific surface glycoproteins purified from metacyclic trypomastigotes. *Exp Parasitol.* 1993; 77:405-13.
24. Guinazú N, Pellegrini A, Carrera-Silva E, Aoki M, Cabanillas A, Gironés N, et al. Immunisation with a major *Trypanosoma cruzi* antigen promotes pro-inflammatory cytokines, nitric oxide production and increases TLR2 expression. *Int J Parasitol.* 2007; 37:1243-54.
5. Cazorla SI, Frank FM, Becker PD, Corral RS, Guzmán CA, Malchiodi EL. Prime-boost immunization with cruzipain co-administered with MALP-2 triggers a protective immune response able to decrease parasite burden and tissue injury in an experimental *Trypanosoma cruzi* infection model. *Vaccine.* 2008; 26:1999-2009.
26. Cazorla SI, Becker PD, Frank FM, Ebensen T, Sartori MJ, Corral RS, et al. Oral vaccination with *Salmonella enterica* as a cruzipain-DNA delivery system confers protective immunity against *Trypanosoma cruzi*. *Infect Immun.* 2008; 76:324-33.
27. Eickhoff CS, Vasconcelos JR, Sullivan NL, Blazevic A, Bruna-Romero O, Rodrigues MM, et al. Co-administration of a plasmid DNA encoding IL-15 improves long-term protection of a genetic vaccine against *Trypanosoma cruzi*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011; 5:e983.
28. Garg N, Tarleton RL. Genetic immunization elicits antigen-specific protective immune responses and decreases disease severity in *Trypanosoma cruzi* infection. *Infect Immun.* 2002; 70:5547-55.
29. Matos MN, Cazorla SI, Bivona AE, Morales C, Guzman CA, Malchiodi EL. Tc52 amino-terminal-domain DNA carried by attenuated *Salmonella enterica* serovar Typhimurium induces protection against a *Trypanosoma cruzi* lethal challenge. *Infect Immun.* 2014; 82:4265-75.
30. Rigato PO, de Alencar BC, de Vasconcelos JR, Dominguez MR, Araujo AF, Machado AV, et al. Heterologous Plasmid DNA Prime-Recombinant Human Adenovirus 5 Boost Vaccination Generates a Stable Pool of Protective Long-Lived CD8⁺ T Effector Memory Cells Specific for a Human Parasite, *Trypanosoma cruzi*. *Infect Immun.* 2011; 79:2120-30.
31. Gupta S, Garg NJ. Prophylactic efficacy of TcVac2 against *Trypanosoma cruzi* in mice. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010; 4:e797.
32. Quijano-Hernandez IA, Castro-Barcena A, Vazquez-Chagoyan JC, Bolio-Gonzalez ME, Ortega-Lopez J, Dumonteil E. Preventive and therapeutic DNA vaccination partially protect dogs against an infectious challenge with *Trypanosoma cruzi*. *Vaccine.* 2013; 31:2246-52.
33. Gupta S, Garg NJ. TcVac3 induced control of *Trypanosoma cruzi* infection and chronic myocarditis in mice. *PLoS ONE.* 2013; 8:e59434.
34. Foulds KE, Wu CY, Seder RA. Th1 memory: implications for vaccine development. *Immunol Rev.* 2006; 211:58-66.
35. Constant S, Pfeiffer C, Woodard A, Pasqualini T, Bottomly K. Extent of T cell receptor ligation can determine the functional differentiation of naive CD4⁺ T cells. *J Exp Med.* 1995; 182:1591-6.
36. Metz DP, Bottomly K. Function and regulation of memory CD4 T cells. *Immunol Res.* 1999; 19:127-41.
7. Leguizamón MS, Campetella OE, Orn A, Cappa SM. Reversion of culture-induced virulence-attenuation in *Trypanosoma cruzi*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1993; 88:161-2.
38. Chhajer R, Ali N. Genetically modified organisms and visceral leishmaniasis. *Front Immunol.* 2014; 5:213.
39. Khan SM, Janse CJ, Kappe SH, Mikolajczak SA. Genetic engineering of attenuated malaria para-

- sites for vaccination. *Curr Opin Biotechnol.* 2012; 23:908-16.
40. Saljoughian N, Taheri T, Rafati S. Live vaccination tactics: possible approaches for controlling visceral leishmaniasis. *Front Immunol.* 2014; 5:134.
41. Ajioka J, Swindle J. The calmodulin-ubiquitin (CUB) genes of *Trypanosoma cruzi* are essential for parasite viability. *Mol Biochem Parasitol.* 1996; 78:217-25.
42. Allaoui A, Francois C, Zemzoumi K, Guilvard E, Ouaiissi A. Intracellular growth and metacyclo-genesis defects in *Trypanosoma cruzi* carrying a targeted deletion of a Tc52 protein-encoding allele. *Mol Microbiol.* 1999; 32:1273-86.
43. Annoura T, Nara T, Makiuchi T, Hashimoto T, Aoki T. The origin of dihydroorotate dehydroge-nase genes of kinetoplastids, with special reference to their biological significance and adaptation to anaerobic, parasitic conditions. *J Mol Evol.* 2005; 60:113-27.
44. Caler EV, Vaena de Avalos S, Haynes PA, Andrews NW, Burleigh BA. Oligopeptidase B-dependent signaling mediates host cell invasion by *Trypa-nosoma cruzi*. *EMBO J.* 1998; 17:4975-86.
45. Collins MH, Craft JM, Bustamante JM, Tarleton RL. Oral Exposure to *Trypanosoma cruzi* Elicits a Systemic CD8⁺ T Cell Response and Protection against Heterotopic Challenge. *Infect Immun.* 2011; 79:3397-406.
46. Cooper R, de Jesus AR, Cross GA. Deletion of an immunodominant *Trypanosoma cruzi* surfa-ce glycoprotein disrupts flagellum-cell adhesion. *J Cell Biol.* 1993; 122:149-56.
47. de Souza FS, Rampazzo Rde C, Manhaes L, Soares MJ, Cavalcanti DP, Krieger MA, et al. Knock-out of the gene encoding the kinetoplast-associated protein 3 (KAP3) in *Trypanosoma cruzi*: effect on kinetoplast organization, cell proliferation and differentiation. *Mol Biochem Parasitol.* 2010; 172:90-8.
48. Gluenz E, Taylor MC, Kelly JM. The *Trypanoso-ma cruzi* metacyclic-specific protein Met-III associates with the nucleolus and contains independent amino and carboxyl terminal targeting elements. *Int J Parasitol.* 2007; 37:617-25.
49. MacRae JI, Obado SO, Turnock DC, Roper JR, Kierans M, Kelly JM, et al. The suppression of ga-lactose metabolism in *Trypanosoma cruzi* epimas-tigotes causes changes in cell surface molecular architecture and cell morphology. *Mol Biochem Parasitol.* 2006; 147:126-36.
50. Manning-Cela R, Cortes A, Gonzalez-Rey E, Van Voorhis WC, Swindle J, Gonzalez A. LYTI protein is required for efficient *in vitro* infection by *Trypanosoma cruzi*. *Infect Immun.* 2001; 69:3916-23.
51. Perez Brandan C, Padilla AM, Xu D, Tarleton RL, Basombrio MA. Knockout of the *dhfr-ts* gene in *Trypanosoma cruzi* generates attenuated parasites able to confer protection against a virulent challenge. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011; 5:e1418.
52. Sanchez Valdez FJ, Perez Brandan C, Zago MP, Labriola C, Ferreira A, Basombrio MA. *Trypano-soma cruzi* carrying a monoallelic deletion of the calreticulin (TcCRT) gene are susceptible to complement mediated killing and defective in their metacyclo-genesis. *Mol Immunol.* 2013; 53:198-205.
53. Canavaci AM, Bustamante JM, Padilla AM, Perez Brandan CM, Simpson LJ, Xu D, et al. *In vitro* and *in vivo* high-throughput assays for the testing of anti-*Trypanosoma cruzi* compounds. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010; 4:e740.
54. Perez Brandan C, Basombrio MA. Genetically attenuated *Trypanosoma cruzi* parasites as a potential vaccination tool. *Bioengineered.* 2012; 3.
55. Rosenberg CS, Martin DL, Tarleton RL. CD8⁺ T cells specific for immunodominant trans-sialida-se epitopes contribute to control of *Trypanosoma cruzi* infection but are not required for resistance. *J Immunol.* 2010; 185:560-8.
56. Labriola C, Cazzulo JJ, Parodi AJ. *Trypanosoma cruzi* calreticulin is a lectin that binds monoglucos-ylated oligosaccharides but not protein moieties of glycoproteins. *Mol Biol Cell.* 1999; 10:1381-94.
57. Sanchez-Valdez FJ, Perez Brandan C, Ramirez G, Uncos AD, Zago MP, Cimino RO, et al. A mono-allelic deletion of the TcCRT gene increases the attenuation of a cultured *Trypanosoma cruzi* strain, protecting against an *in vivo* virulent challenge. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8:e2696.
58. Gurtler RE. Sustainability of vector control strategies in the Gran Chaco Region: current challenges and possible approaches. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009; 104 Suppl 1:52-9.

COMUNICACIÓN ORAL**PERFORMANCE OF A RAPID IMMUNOCHROMATOGRAPHIC ASSAY FOR DIAGNOSIS OF CHAGAS DISEASE AT A SINGLE REFERENCE CENTRE, NORTHERN ITALY****Rendimiento de un ensayo rápido inmunocromatográfico para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas en un único centro de referencia, norte de Italia**

Andrea Angheben (1), Mariella Anselmi (2), Stefano Tais (3), Monica Degani (3), Stefania Bonafini (3), Valentina Marchese (4), Federico Gobbi (1), Fabio Formenti (3) and Zeno Bisoffi (1).

- (1) Centro per le Malattie Tropicali, Ospedale Classificato Equiparato “Sacro Cuore”, Negrar, Italy
- (2) Centro de Epidemiología Comunitaria y Medicina Tropical (CECOMET), Esmeraldas, Ecuador
- (3) Servizio di Epidemiologia e Laboratorio per le Malattie Tropicali, Ospedale Classificato Equiparato “Sacro Cuore”, Negrar, Italy
- (4) Scuola di Specialità in Malattie Infettive, Facoltà di Medicina, Università di Napoli 2, Napoli, Italy

Disclosure: All authors declare that they do not have any competing interest nor received funding support from any organization for the submitted work.

Background: Diagnosis of Chagas disease (CD) during the chronic phase relies principally on serological tests, as parasitological methods have insufficient sensitivity. The World Health Organization (WHO) suggests the combination of two tests for CD diagnosis in clinical context, in order to increase accuracy¹. Rapid diagnostic tests (RDTs) are immunochromatographic assays which permit a cheaper, rapid and easy processing; moreover they do not need experienced laboratory personnel. However, despite a good performance declared by manufacturers, RDTs do not reach the accuracy of ELISAs or other serological techniques (immunofluorescent-based tests or immunoblots)²⁻⁵.

Recently, a comparative evaluation of 11 commercially-available RDTs for CD was promoted by WHO, giving information on tests performance and reproducibility in endemic and non-endemic context². Chagas Quick Test™ (CQT™), Cypress Diagnostics, Belgium was one of the best in this multicenter evaluation. We analyzed its performance through a retrospective study on migrants or

travelers who underwent to CD screening at a single Tropical Medicine reference Centre, Northern Italy.

Methods: Specimens were obtained through active and passive CD screening activities at the Centre for Tropical Diseases during a 15-years period (1999-2014) and analyzed with the CQT™. All patients with epidemiological risk for CD were enrolled and all gave their consent. Only “Chagas characterized” sera were used, i.e. on which at least two other different tests for *T. cruzi* infection were done: a *T. cruzi* lysate-antigen enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (ELISA para Chagas III, BiosChile, Chile) plus a recombinant antigen-based ELISA (Bioelisa Chagas, Biokit, Spain). The concordance of the results by both ELISAs was considered the “gold standard”. Repeatedly discordant results were overcome through a third test based on escretory-secretory antigen (TESA-cruzi, Biomerieux, Brazil): 2 positive results, among 3, confirmed CD diagnosis. Data were analyzed through Epi-Info, version 7.1.4; kappa for test agreement was calculated through an open-access program⁶.

Correspondence

Andrea Angheben
andrea.angheben@sacrocuore.it
Tel +390456014641

Results: 419 individuals were screened, 70,4% were women; 93,6% Bolivians, 3,6% Italians, 1,4% Peruvians and the rest Ecuadorians, Venezuelans or Spanish. 157/419 samples (37,5%) were classified as Chagas positive. Sensitivity and specificity of the CQT™ was 83,4% and 99,6%, respectively. Test agreement was calculated: kappa was 0,814 between RDT and Bioelisa, 0,877 between RDT and Bioschile, 0,000 between RDT and TESA-cruzi (16 samples considered).

Conclusion: The CQT™ is a RDT with a good performance and high agreement with either recombinant or parasite lysate ELISAs. Nevertheless, it seems to have lower sensitivity in the context of screening, at least in our study population, which was unbalanced for country of origin and number of Chagas positive individuals.

We think that the role of RDTs in the setting of CD control in endemic and non-endemic context should be better defined, concerning their application to sero-surveys and other scopes as clinical diagnosis of CD, donor selection in transfusion medicine, screening of pregnant women.

Keywords: Chagas disease. Diagnostic Techniques and Procedures. Serology.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. Técnicas y procedimientos diagnósticos. Serología.

BIBLIOGRAPHY

1. WHO Expert Committee on the Control of Chagas Disease (2000 : Brasilia, Brazil). Control of Chagas disease: second report of the WHO expert committee. Geneva: World Health Organization, 2002.
2. Sanchez-Camargo CL, Albajar-Vinas P, Wilkins PP, Nieto J, Leiby DA, Paris L, et al. Comparative evaluation of 11 commercialized rapid diagnostic tests for detecting *Trypanosoma cruzi* antibodies in serum banks in areas of endemicity and nonendemicity. *J Clin Microbiol.* 2014; 52(7):2506-12.
3. Chappuis F, Mauris A, Holst M, Albajar-Vinas P, Jannin J, Luquetti AO, et al. Validation of a rapid immunochromatographic assay for diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection among Latin-American Migrants in Geneva, Switzerland. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(8):2948-52.
4. Flores-Chavez M, Cruz I, Nieto J, Garate T, Navarro M, Perez-Ayala A, et al. Sensitivity and specificity of an operon immunochromatographic test in serum and whole-blood samples for the diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection in Spain, an area of nonendemicity. *Clin Vaccine Immunol.* 2012; 19(9):1353-9.
5. Reithinger R, Grijalva MJ, Chiriboga RF, de Noya BA, Torres JR, Pavia-Ruz N, et al. Rapid detection of *Trypanosoma cruzi* in human serum by use of an immunochromatographic dipstick test. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(8):3003-7.
6. GraphPad Software [cited 2014 22/12/2014]. Available from: <http://graphpad.com/quickcalcs/kappa1.cfm>.

COMUNICACIÓN ORAL**ESTUDIO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL DE BENZNIDAZOL EN POBLACIÓN ADULTA CON ENFERMEDAD DE CHAGAS****Population Pharmacokinetics of Benznidazole In Adults Patients with Chagas Disease**

Dolors Soy (1,2,3), Edelweis Aldasoro (4,5), Laura Guerrero (3,6), Elizabeth Posada (4,5), Nuria Serret (4,5), Teresa Mejía (4,5), Julio A. Urbina (7) y Joaquim Gascón (4,5).

- (1) Servicio de Farmacia, Hospital Clinic Barcelona
- (2) Institut de Investigació Biomèdica Agustí Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona
- (3) CIBERES (CIBER de Enfermedades Respiratorias, 06/06/0028)
- (4) International Health Service, Hospital Clinic Barcelona
- (5) ISGlobal, Barcelona Ctr. Int. Health Res. (CRESIB), Barcelona
- (6) Laboratorio CELLEX. Universidad de Barcelona
- (7) Profesor Emérito, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Venezuela

Becas y ayudas. Este estudio ha recibido financiación desde Fundación Mundo Sano. El grupo de trabajo ISGLOBAL recibió fondos de l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR); ayuda nº 2014SGR26, y de la Red de Investigación Cooperativa en Enfermedades Tropicales (RICET), ayuda nº RD12/0018/0010.

Los autores no tienen conflictos de intereses a declarar.

Background: Benznidazole (BNZ) is considered the treatment of choice for chronic Chagas disease in adults. Giving the limited available data on BNZ human pharmacokinetics^{1,2}, population pharmacokinetic (popPK) modeling may play an important role in assessing the effect of demographic and physiological factors on drug exposure. It would allow one to (a) simulate credible responses to different drug dosing schemes and (b) customize dosage regimens to satisfy a specific criterion³.

The main aim of this study was to build a population pharmacokinetic (PopPK) model to characterize BNZ pharmacokinetics in adults with chronic Chagas disease.

Methods: Prospective, open-label, single-center clinical trial (EudraCT:2011-002900-34; CINEBENZ clinicaltrials.gov number:NCT01755403), approved by the local Ethics

Committee. Patients received 2.5 mg/kg/12h (Abarax®, Elea Laboratory, Argentina) for 60 days. Plasma BZN samples were taken at several times along the study and analyzed by HPLC-UV. The PopPK analysis was done with NONMEM v.7.3. Demographic and biological data were tested as covariates in the model. Intraindividual, interoccasion and residual variability were modeled. Internal and external validations were completed to assess the robustness of the final PopPK model. Later on, simulations were performed to generate the BNZ concentration-time course profile for different dosage regimens.

Results: A total of 358 plasma BZN concentrations from 39 patients were included in the analysis. A one-compartment PK model characterized by clearance (CL/F) and apparent volume of distribution (V/F) with first order

Correspondencia

Dolors Soy
Servicio de Farmacia, Hospital Clinic Barcelona
Villarroel, 170 – Esc 8, sótano, 08036 – Barcelona (España)
Telf: +34.932275479 / Fax: +34.932275457
dsoy@clinic.ub.es

absorption (K_a) and elimination, adequately described the data ($CL/F:1.73$ L/h; $V/F:89.6$ L; $K_a:1.15$ h⁻¹). No covariates were found to be significant for CL/F and V/F . Visual and numerical predictive checks demonstrated good predictive performance of the final pharmacokinetic model. Regarding the predictive performance of the model, median bias and precision for the MAP Bayesian estimates (IPRED) resulted in 0.76% and 9.04%, respectively. Results from stochastic simulations revealed that the dose of 2.5 mg/kg/12h may be overdosing patients.

Conclusion: A lower dose (i.e. 2.5 mg/kg/24h) would adequately keep BNZ trough concentrations within the recommended target concentrations for the majority of patients. Additional clinical trials in adults with this lower BNZ dose, looking for safety and mainly efficacy, might be warranted before recommending its use in Chagas disease treatment.

Keywords: Benzonidazole. Chagas disease. Pharmacokinetics.

Palabras clave: Benznidazole. Enfermedad de Chagas. Farmacocinética.

BIBLIOGRAPHY

1. Raafaub J, Ziegler WH. Single-dose pharmacokinetics of the trypanosomicide benznidazole in man. *Arzneimittelforschung*. 1979; 29: 1611-1614.
2. Raafaub J. Multiple-dose kinetics of the trypanosomicide benznidazole in man. *Arzneimittelforschung*. 1980; 30: 2192-2194.
3. Sheiner L, Wakefield J. Population modelling in drug development. *Stat. Methods Med. Res.* 1999; 8: 183-193.

COMUNICACIÓN ORAL

EVALUATION IN BRAZIL OF THE NEW BIO-FLASH® CHAGAS ASSAY ON BIOKIT'S BIO-FLASH® ANALYSER

Evaluación en Brasil de un nuevo ensayo Bio-Flash® Chagas en el analizador de Biokit, Bio-Flash®

S. Faraudo (1), N. López (1), B. Canela (1), A. Guimarães (2) y A. Sáez-Alquezar (2).

(1) Biokit Research & Development, Barcelona, Spain

(2) Programa Nacional de Controle de Qualidade (PNCQ), Rio de Janeiro, Brazil

Background: Biokit's **BIO-FLASH® Chagas** is a new fully automated chemiluminescent two-step immunoassay for the qualitative measurement of antibodies IgG and IgM to *Trypanosoma cruzi* in human serum or plasma on the **BIO-FLASH® instrument**. Two studies were conducted in Brazil. The aim of these two studies was to evaluate the specificity of the new reagent when using blood donor samples and its performance testing a well-characterized Samples Panel.

Methods: Assay specificity was evaluated among 3478 sera specimens from unselected routine blood donors in the COLSAN Blood Bank in São Paulo (Brazil), in comparison to ARCHITECT Chagas (Abbott Laboratories). Repeat reactive samples were tested by TESA-blot (biolab-Mérieux). In addition, a panel of 300 samples was evaluated in the PNCQ (Programa Nacional de Controle de Qualidade, Rio de Janeiro, Brazil), from which 191 were positive and 109 were negative for anti-*T. cruzi* antibodies, including positive samples for HIV, HTLV and HCV. The samples were from several areas of Brazil and Bolivia, and had been previously characterized in accordance with the ARCHITECT Chagas and TESA-blot results.

A precision study was performed using different levels of control materials. Four controls were run in duplicate, twice a day during 5 days on the BIO-FLASH® instrument.

Results: Of the 3478 samples tested, 7 were weakly reactive (range: 1.09 - 6.11 S/CO and 5 of them were < 2.00 S/CO) in the **BIO-FLASH® Chagas** and negative with the comparative test and also negative by TESA-blot. 1 sample was found to be positive for both methods and confirmed to be positive by TESA-blot. The specificity of the **BIO-FLASH® Chagas** assay was 99.8% when tested with random sera samples from blood donors.

The specificity and sensitivity of the **BIO-FLASH® Chagas** among the panel of 300 samples studied was found to be 100.0%. The new immunoassay showed reactive results in all positive samples (n=191) and non reactive results in all negative samples (n=109). There was not cross-reactivity for HCV, HTLV and HIV positive samples.

Routine Blood Donors from COLSAN Blood Bank, Sao Paulo		
n=3478	ARCHITECT Chagas	
BIO-FLASH Chagas	REACTIVE	NON REACTIVE
REACTIVE	1	7
NON REACTIVE	0	3470
BIO-FLASH Chagas Specificity: 99.8% (3470/3477)		

PNCQ Samples Panel, Rio de Janeiro		
n=300	ARCHITECT Chagas	
BIO-FLASH Chagas	REACTIVE	NON REACTIVE
REACTIVE	191	0
NON REACTIVE	0	109
BIO-FLASH Chagas Performance:		
SENSITIVITY (%)		100.0% (191/191)
SPECIFICITY (%)		100.0% (109/109)

Correspondencia

S. Faraudo,
sfaraudo@biokit.com
Tel: +34 93 860 90 00

The **BIO-FLASH® Chagas** exhibited a good repeatability and within-device reproducibility in quality control materials: CV (%) <5 for Negative Controls and <4 for Positive Controls.

Conclusion: In the present evaluation, the **BIO-FLASH® Chagas** system provides comparable results of specificity to those of other assays on the market in addition to an excellent sensitivity. Along with its robustness and easiness of use, it is an excellent choice for routine use both in blood banks and clinical laboratories.

Keywords: Chagas disease. Clinical evaluation. Diagnostic Techniques and Procedures

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. Evaluación Clínica. Técnicas y Procedimientos Diagnósticos.

BIBLIOGRAPHY

1. Iborra-Bendicho MA, Albert-Hernández M, Márquez-Contreras C, Segovia-Hernández M. ARCHITECT Chagas®: una nueva herramienta diagnóstica en la enfermedad de Chagas. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2012; 30(8): 463-465.
2. Amato Neto V, De Marchi CR, Ferreira CS, Ferreira AW. Observations on the use of TESA blot for the serological diagnosis of Chagas' disease. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2005; 38(6): 534-535.

COMUNICACIÓN ORAL**REPORT OF PANSTRONGYLUS GENICULATUS AND RHODNIUS ROBUSTUS NATURALLY INFECTED BY TRYPANOSOMA CRUZI IN THE TROPICS OF COCHABAMBA, BOLIVIA (*)****Reporte de *Panstrongylus geniculatus* y *Rhodnius robustus* infectados por *Trypanosoma cruzi* en el área tropical de Cochabamba, Bolivia.**

Mirko Rojas Cortez (1, 2), Maria-Jesus Pinazo(2, 3), Lineth Garcia (4), Mery Arteaga (1, 2), Liliana Uriona (1, 2), Seyla Gamboa (1, 2), Carolina Mejía (1, 2), Daniel Lozano (1, 2), Joaquim Gascon (2, 3) y Faustino Torrico (1, 2).

- (1) CEADES Salud y Medio Ambiente. Cochabamba, Bolivia.
- (2) Plataforma de atención integral al paciente adulto con enfermedad de Chagas, Cochabamba (Bolivia)-Barcelona (España).
- (3) ISGlobal, Barcelona Ctr. Int. Health Res. (CRESIB), Barcelona, Spain.
- (4) Universidad Mayor de San Simón, Facultad de Medicina, Cochabamba, Bolivia. Instituto de Investigaciones Médicas (IIBISMED). Cochabamba, Bolivia

(*)This work has been supported by the Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID) (Grant 10-COI-039).

Background: In the specific region of Villa Tunari municipality, in Bolivia, there are hardly any data available on the relationship between the parasite and the vector and there are no data regarding potential reservoirs involved in the natural transmission cycle^{1,2}. Our aim is to describe the report of *Panstrongylus geniculatus* and *Rhodnius robustus* naturally infected by *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) captured within dwellings in communities and the hospital of Villa Tunari municipality (tropics of Cochabamba, Bolivia).

Methods: Local families from communities in the tropics of Cochabamba carried out the capture of triatomine species according to a strategic methodology based on entomological surveillance with community participation developed by the National Chagas Program (Ministry of Health, Bolivia). The instruments designed to be used by family members in the entomological surveillance, consisting of an educational booklet with instructions to search for triatomines in their homes and containers identified for insects captured inside and outside the homes. The confirmation and the characterization of *P. geniculatus* and *R. robustus* infection by *T. cruzi* was carried out by multiplex PCR³.

Results: The flagellates found in the digestive tract of *P. geniculatus* and *R. robustus* belong to genetic lineages or DTUs Tc I and Tc III and DTUs TcI respectively⁴. The detection of these vectors infected by *T. cruzi* in dwellings and in the hospital of the most important municipality of the tropical area of Cochabamba, demonstrates the vulnerability of the human population not only to *T. cruzi* infection, but also for the oral transmission of the parasite to humans. Both transmission routes may contribute to the persistence of the parasite among the local population, which means not only an individual health risk, but also a public health risk.

Conclusion: The risk of Chagas disease transmission becomes important in a region where the disease was previously thought not to be endemic, and the tropics of Cochabamba should be considered for permanent entomological and epidemiological surveillance for Chagas disease.

Keywords: *Trypanosoma cruzi*. *Panstrongylus*. *Rhodnius*.

Palabras clave: *Trypanosoma cruzi*. *Panstrongylus*. *Rhodnius*.

Correspondencia

Mirko Rojas Cortez
C/ Rico Toro, 1054. Cochabamba (Bolivia)
Tf: (591) (4) (4451676)
e-mail: mirkorcortez@gmail.com

BIBLIOGRAPHY

1. Noireau F, Diosqui P, Jansen AM. *Trypanosoma cruzi*: adaptation to its vectors and its hosts. *Veterinary Res.* 2009; 40: 26.
2. Cortez MR, Avalos M, Gorla D. Distribución biogeográfica de los triatomos en Bolivia: Discriminación de la distribución de las especies en relación a variables ambientales. En: *Triatomos de Bolivia y la enfermedad de Chagas* editor. La Paz, Ministerio de Salud y Deportes, Programa Nacional de Chagas; 2007. p. 74-134.
3. Fernandes O, Santos SS, Cupolillo E, Mendonça B, Derrre R, Junqueira AC, *et al.* A mini-exon multiplex polymerase chain reaction to distinguish the major groups of *Trypanosoma cruzi* and *T. rangeli* in the Brazilian Amazon. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg.* 2001; 95 (1):97-9.
4. Zingales B, Miles MA, Campbell DA, Tibayrenc M, Macedo AM, Teixeira MM, *et al.* The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: rationale, epidemiological relevance and research applications. *Infect Genet Evol.* 2012 Mar; 12(2):240-53.

COMUNICACIÓN ORAL**¿PUEDE MEJORAR EL ACCESO AL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS UNA ACCIÓN COMUNITARIA DE “CRIBADO IN SITU”?****Are We Able To Improve Chagas Disease Diagnosis with an Active Surveillance Community Health Action?****Hakima Ouabarab Essadek (1), Isabel Claveria Guiu (1), Elena Sulleiro (2), Mateu Espasa (2), Estefa Choque (1), Miriam Navarro (3) y Jordi Gómez i Prat (1).**

- (1) Unitat Salut Internacional Drassanes. PROSICS Barcelona. Hospital Universitari Vall d'Hebron
- (2) Laboratori Unitat Drassanes. Servei Microbiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- (3) Fundació Mundo Sano.

Fundamentos: Hoy en día, la enfermedad de Chagas (EC) es un problema de salud pública a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud estima que afecta a unos 15 millones de personas, con una estimación de 28 millones en riesgo de contraerla; 42.500 nuevos casos y 12.500 muertes por año. En España se estima entre 40.000-65.000 infectados, concentrándose la mayor parte de ellos en las comunidades de Catalunya, Madrid, Valencia, Murcia y Andalucía. Hasta el año 2009, se habían diagnosticado 3.821 casos (0,218%, tasa prevalencia observada del 2,7 - 4,9% de la tasa de prevalencia esperada), representando un índice de infra diagnóstico del 92-95,2%¹. Diferentes estudios plantean la importancia de desarrollar intervenciones comunitarias para facilitar el acceso al diagnóstico²⁻⁶. El objetivo del estudio fue evaluar la efectividad de una acción comunitaria de “cribado in situ” para identificar nuevos casos de afectados en población boliviana durante un acto cultural.

Métodos: Estudio descriptivo de prevalencia de la EC en personas asistentes a la fiesta boliviana del 03/08/2014 en Barcelona. La muestra fue reclutada de forma aleatoria y voluntaria a través de agentes comunitarios de salud. Se realizó cuestionario para valorar criterios de inclusión y recogida de variables. Las muestras de sangre para serología de *T. cruzi* se obtuvieron en una unidad móvil del banco de sangre presente en el acto, previo consentimiento informado. Para notificar los resultados se contactó con las personas telefónicamente programando una visita

médica. A los que ya tenían cribado previo se les ofreció seguimiento. Los datos estadísticos se trabajarán con los programas SPSS 16.00 y STATA.

Resultados: Reclutadas 181 personas de las cuales 12 se excluyeron por no cumplir criterios. De las 169 restantes, 30 (17,8%) tenían cribado previo y de las 139 que nunca realizaron cribado, 129 aceptaron (56,6% mujeres y 43,4 hombres) participar. Las 10 personas que no aceptaron fue por diferentes motivos: 5 por miedo al pinchazo, 3 porque “estaban de fiesta” y 2 por otros motivos. La prevalencia de EC, utilizando dos pruebas serológicas fue del 24,5% (35/129).

Conclusiones: Los resultados de esta experiencia muestran que en la comunidad boliviana, sólo un pequeño porcentaje de personas (17,8%) se han cribado para la EC de forma pasiva. Actuaciones como este pequeño estudio pueden acercar el sistema de salud a personas que de otra forma no tendrían la oportunidad de un diagnóstico y tratamiento adecuado. Se necesitan más estudios y experiencias comunitarias para poder evaluar las mejores estrategias que faciliten el acceso de las personas al sistema de salud, y consecuentemente, contribuyan a minimizar el infra diagnóstico existente.

Palabras clave: Espera Vigilante. Cribado. Enfermedad de Chagas.

Keywords: Watchful Waiting. Straining. Chagas disease.

BIBLIOGRAFÍA

1. Basile L, Jansà JM, Carlier Y, Salamanca DD, Angheben A, Bartoloni A, Seixas J, Van Gool T, Cañavate C, Flores-Chávez M, Jackson Y, Chiodini PL, Al-bajar-Viñas P, Working Group on Chagas Disease. Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. *EuroSurveill*. 2011; 16(37).
2. Di Girolamo C, Bodini C, Marta BL, Ciannameo A, Cacciatore F. Chagas disease at the crossroad of international migration and public health policies: Why a national screening might not be enough. *EuroSurveill*. 2011; 16: 1-5.
3. Navarro M, Perez-Ayala A, Guionnet A, Perez-Molina JA, Navaza B, Estévez L, Norman F, Flores-Chávez M, Lopez-Velez R. Targeted screening and health education for Chagas disease tailored to at-risk migrants in Spain, 2007 to 2010. *EuroSurveill*. 2011; 16: 1-5.
4. Aguilar SJ. Vivir con Chagas en Madrid: Una exploración antropológica de la experiencia de los pacientes bolivianos con el diagnóstico y atención médica a la enfermedad en un hospital metropolitano español. [MS]. Universidad Complutense de Madrid. 2009.
5. Minneman R, Hennik MM, Nicholls A, Salek SS, Palomeque FS, Khawja A, Albor LC, Pennock CC, Leon JS. Barriers to Testing and Treatment for Chagas Disease among Latino Immigrants in Georgia. *J Parasitol Res*. 2012.
6. Ventura-Garcia L, Roura M, Pell C, Posada E, Gascón J, et al. Socio-Cultural Aspects of Chagas Disease: A Systematic Review of Qualitative Research. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(9): e2410.

COMUNICACIÓN ORAL

EFFECTOS ADVERSOS DEL BENZNIDAZOL. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Side Effects of Benznidazole. Clinical Case Report.

M. Ramirez Hidalgo, M. Almirall Egerique y M. Miralbés Torner.

Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Fundamentos: De todos pacientes que reciben tratamiento con benznidazol para la enfermedad de Chagas, aproximadamente un 40-56% de ellos presentan efectos adversos^{1,2}. Dentro de los más frecuentes se encuentran los efectos dermatológicos, digestivos y neurológicos^{1,2,3}. Presentamos un caso de un paciente tratado con dicho fármaco que ha presentado gran parte de los efectos secundarios descritos y posiblemente un efecto adverso neurológico no descrito previamente.

Caso Clínico: Presentamos el caso de un varón de 47 años con diagnóstico de enfermedad de Chagas crónica cardiológica estadio de Kuschner grado I⁴ con indicación de tratamiento⁵. Se inicia benznidazol a dosis de 5 mg/kg/día. A los 9 días inicia un rash maculopapuloso y pruriginoso localizado en tronco y palmas, se pauta cetirizina con buen resultado y resolución de lesiones cutáneas. A los 28 días presenta epigastralgia y se añaden inhibidores de la bomba de protones remitiendo síntomas. Al día 40, aparece un eritema pruriginoso generalizado, lesiones papulosas en palmas y plantas, edema en región facial, cefalea y fiebre; se suspende benznidazol y se inician corticoides orales. Acude a control a los 7 días presentando artritis simétrica en tobillos junto con parestesias y queratodermia palmoplantar (figura 1 y 2). Los síntomas descritos se han resuelto por completo tras introducción de corticoides y tratamiento sintomático tópico. En las analíticas sanguíneas seriadas la función hepática, renal y el hemograma fueron normales.

A los 14 días de haber suspendido benznidazol y tras iniciar corticoides orales (7 días con 30mg/día + 7 días con 60mg/día), presenta alucinaciones auditivas. Refiere además, que antes de realizar tratamiento con corticoides, alrededor del día 20 de tratamiento con benznidazol, presenta alteración de conducta con pérdida de memoria e ideas obsesivas que empeoraron al administrar corticoides. Fue valorado por Psiquiatría que realiza orientación diagnóstica de alteración sensorio-perceptiva iatrogénica. Se inicia tratamiento con antipsicóticos y se reduce progresivamente dosis de corticoides orales, remitiendo síntomas a los 15 días.

Conclusiones: De todos los pacientes que presentan efectos adversos del benznidazol, un 45% presentan más de 1 síntoma asociado¹. El caso descrito ha presentado síntomas dermatológicos, digestivos, osteomusculares y neurológicos. No existe ningún caso descrito en la bibliografía de alteraciones de memoria y/o sensorio-perceptivas en relación a tratamiento con benznidazol. Aunque los síntomas neuropsiquiátricos han comenzado durante el tratamiento con dicho fármaco, probablemente la introducción de corticoides los ha exacerbado⁶.

Palabras clave: Benznidazol. Enfermedad de Chagas. Efectos adversos.

Keywords: Benznidazole. Chagas disease. Adverse effects.

Correspondencia

María Fernanda Ramirez Hidalgo
ferchita@gmail.com.
Teléfono de contacto: 635 884 232

Figura 1 y 2
Queratodermia palmoplantar



BIBLIOGRAFÍA

1. María-Jesús Pinazo, Jose Muñoz, Elizabeth Posada, Paulo López-Chejade, Montserrat Gallego, Edgar Ayala, Elena del Cacho, Dolors Soy and Joaquim Gascon. Tolerance of Benznidazole in Treatment of Chagas' Disease in Adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Nov; 54(11): 4896-9.
2. Bartolomé Carrilero, Laura Murcia, Laura Martínez-Lage, Manuel Segovia. Side effects of benznidazole treatment in a cohort of patients with Chagas disease in non-endemic country. *Rev Esp Quimioter*. 2011; 24 (3): 123-126.
3. Viotti, R., C. Vigliano, B. Lococo, M. G. Alvarez, M. Petti, G. Bertochi, and A. Armenti. 2009. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas' disease: fears and realities. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*. 7:157-163.
4. Kuschner E, Sgammini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R, Brunetto J. Valoración de la función cardíaca por agiografía radioisotópica en pacientes con cardiopatía chagásica crónica. *Arq Bras Cardiol*. 1985; 45(4): 249-256.
5. Caryn Bern; Susan P. Montgomery; Barbara L. Herwaldt; et al. Evaluation and Treatment of Chagas Disease in the United States: A Systematic Review. *JAMA*. 2007; 298(18): 2171-2181.
6. Sirois F. Steroid psychosis: a review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003; 25(1): 27-33.



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE EMPLEO
Y SEGURIDAD SOCIAL