

PARASITOSIS MÁS COMUNES
EN LA POBLACIÓN MEXICANA

DR. JORGE MORALES MONTOR
DR. ABRAHAM LANDA
DR. LUIS IGNACIO TERRAZAS
DR. ROMEL HERNÁNDEZ BELLO

Universidad Autónoma de Nuevo León



Rogelio Garza Rivera
Rector

Carmen del Rosario de la Fuente García
Secretaria General

Celso José Garza Acuña
Secretario de Extensión y Cultura

Antonio Ramos Revillas
Director de Editorial Universitaria

Santos Guzmán López
Facultad de Medicina

Casa del Libro. Padre Mier 909 poniente, esquina con Vallarta
Centro, Monterrey, Nuevo León, México, C.P. 64440
Teléfono: (5281) 8329 4111 / Fax: (5281) 8329 4095
Correo electrónico: publicaciones@uanl.mx
Página web: www.uanl.mx/publicaciones

Primera edición, 2016

© Universidad Autónoma de Nuevo León

© Jorge Morales Montor, Abraham Landa, Luis Ignacio Terrazas
y Romel Hernández Bello

ISBN 978-607-27-0110-6

Impreso en Monterrey, México
Printed in Monterrey, Mexico

Prólogo

De acuerdo a estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, dos terceras partes de la población mundial están expuestas a diferentes tipos de parásitos, que ponen en peligro la salud. Los países en vías de desarrollo, como México son los más afectados por factores como el ambiente, el clima, la situación económica, política y social, que permiten el desarrollo de una amplia gama de enfermedades parasitarias. Por otra parte, el aumento de la migración por la globalización, favorece la propagación de estas enfermedades y el cambio climático está contribuyendo a la aparición de helmintiasis en las zonas que anteriormente no eran endémicas. Es por ello que, un gran número de científicos e instituciones en el mundo, y particularmente en nuestro país, están interesados en la investigación en parasitología. Éste campo de investigación ha tenido un progreso importante durante la última década, y las publicaciones científicas aumentaron en casi cien por ciento en las últimas dos décadas.

A pesar de los enormes esfuerzos realizados por los cien-

tíficos nacionales e internacionales, aún no se ha podido erradicar éste flagelo de la salud mundial, ni se ha llegado a desarrollar una vacuna, ni nuevos fármacos contra ninguna enfermedad parasitaria que afecta a los humanos. Este hecho hace prioritario estudiar a dichos parásitos con el fin de prevenir y diseñar mejores medicamentos, lo cual no será posible sin investigación y sin el financiamiento para el desarrollo de ésta.

Es de resaltar que este volumen temático sobre las parasitosis más comunes, es el resultado del apoyo de la Universidad Autónoma de Nuevo León, quien con su interés por la academia, investigación y divulgación de la cultura ha permitido la publicación de esta obra con la participación de varios investigadores especialistas en el tema.

El presente libro cuenta con contribuciones de líderes nacionales y mundiales en el campo de la parasitología médica y pretende ser un manual de cabecera para la gente que estudia los diversos problemas de infecciones parasitarias en humanos, y esperamos que cumpla cabalmente su cometido.

Los Editores

TRIPANOSOMIOSIS AMERICANA

Lugo-Caballero C¹, Sánchez-Cruz D¹,
Ballesteros-Rodea G^{1,2}, Hernández-Osorio^{1,3},
Noris-Saravia G¹, Martínez-Calvillo S⁴
y Manning-Cela R¹

Introducción

La enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis Americana es causada por el protozoario *Trypanosoma cruzi*, un parásito hemoflagelado intracelular obligado, descubierto por Carlos Justiniano Ribeiro das Chagas en 1909, cuando desarrollaba un proyecto de erradicación de malaria en Lassance cerca de Rio São Francisco, Brasil. Este médico brasileño, identificó al parásito en la porción media del intestino del insecto co-

1 Departamento de Biomedicina Molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, México D.F., México.

2 Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.

* Autor de correspondencia Rebeca G. Manning Cela. Av. IPN 2508, Col. San Pedro, Zacatenco, C.P. 0736, México, D.F., México. Tel. 57473322, Fax: 57473938.

rmanning@cinvestav.mx

nocido como “barbeiros” o “chinche besucona”, nombrándolo *Schizotrypanum cruzi* (que posteriormente fue llamado *T. cruzi*) en honor a Oswaldo Cruz. En el mismo año, descubrió al parásito en la sangre de una niña de tres años de edad, reportando el primer caso de infección aguda de la enfermedad. También, describió la presencia del parásito en el miocardio de personas enfermas y sugirió que podría ser la causa de las manifestaciones clínicas detectadas en los enfermos Chagásicos. Finalmente sugirió que el armadillo podría ser el reservorio natural del parásito (Chagas, 1909).

Estos hallazgos, han colocado el trabajo del Dr. Chagas como sobresaliente en la historia de la medicina, ya que no solo describió la enfermedad y su epidemiología, sino que también descubrió a su agente causal, el vector transmisor y los hospederos mamíferos, describiendo el ciclo de vida completo de *T. cruzi* (Rassi et al., 2010).

Por su importancia como un problema de salud pública en los diferentes países endémicos de la enfermedad, durante estos cien años desde su descubrimiento, se han realizado un gran número de investigaciones para entender la biología de *T. cruzi*, el desarrollo de la historia natural de la enfermedad, su patogénesis, diagnóstico, tratamiento y control.

Trypanosoma cruzi es un protozooario parásito hemoflagelado de importancia médica y biológica. Es miembro de la familia *Trypanosomatidae* del orden *Kinetoplastida*, en donde además se agrupan otros parásitos patógenos de mamíferos como *Trypanosoma brucei* y *Leishmania*.

La principal fuente de infección en los humanos es la

transmisión vectorial por insectos hematófagos de la familia *Reduviidae*, géneros *Rhodnius*, *Triatoma* y *Panstrongylus* (Zeledon et al., 1981). Estos insectos se agrupan en 130 especies, de los cuales 31 se encuentran en México, en donde las especies más importantes son *Triatoma barberi*, *Triatoma dimidiata* y complejo *phyllosoma* (*T. pallidipennis*, *T. longipennis*, *T. picturata*, *T. mazzotti*, *T. phyllosoma* y *T. mexicana*) (Guzman-Bracho, 2001). En menor proporción el parásito también puede transmitirse por transfusiones sanguíneas, transplante de órganos, de la madre al feto vía transplacentaria y ocasionalmente por accidentes de laboratorio (Velasco-Castrejon et al., 1986; Nickerson et al., 1989).

De manera natural la transmisión se lleva a cabo a través del ciclo selvático en el cual la infección se transmite del insecto infectado a animales vertebrados silvestres y de éstos nuevamente al insecto. Sin embargo, la distribución de la enfermedad de Chagas depende principalmente del llamado ciclo doméstico, en el que la presencia del insecto vector en su hábitat peri-doméstico y doméstico favorece la transmisión del parásito tanto al humano como a animales domésticos. Se ha observado que el ciclo doméstico se presenta principalmente en áreas rurales con bajo nivel de vida, pobreza y desconocimiento de medidas higiénicas; en donde el uso de ciertos materiales en la construcción de las viviendas, como tejados de paja y paredes de adobe y tablones, aparentemente favorecen la colonización de estos insectos relacionándosele por tanto con factores socioculturales.

En cuanto al reservorio del parásito, se ha descrito que

diversos mamíferos como zarigüeyas, zorros y animales domésticos pueden funcionar como tal, manteniendo el ciclo de vida del parásito (Deane, 1964). En nuestro país, se consideran como reservorios principales a *Didelphis virginiana*, *Neotoma sp*, y *Peromiscus sp* (Cruz-Reyes et al., 2006).

Epidemiología

El Banco Mundial en 1993 estableció que la enfermedad de Chagas en Latinoamérica ocupa el primer lugar entre las enfermedades tropicales y el cuarto entre las enfermedades transmisibles siendo considerada la infección parasitaria más importante en América Latina (Morel, 1999). La enfermedad en su etapa crónica sintomática, representa una pérdida de 0.667 millones de años de vida ajustados a discapacidad, lo que la coloca como la enfermedad incapacitante de mayor impacto en los países endémicos. A principios de los 90's, la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2002) estimaba que 100 millones de personas, que corresponde aproximadamente al 25% de la población de América Latina, se encontraban expuestas a contraer la infección y que entre 16 y 19 millones estaban infectadas con el parásito en 18 países de Latinoamérica (WHO, 2002). También, la Organización Panamericana de la Salud, estimó que el 20% de la población en Latino América (109 millones de individuos) se encontraban en riesgo de contraer la infección y cerca de 7.7 millones se infectaron en el 2005 (Aguilar VHM, 1999).

Las muertes por causa de la enfermedad de Chagas, se calculan entre 45 mil y 50 mil cada año y se han estimado porcentajes de infección variables en Latinoamérica que van desde 1% hasta el 20% (1.3% en Brasil, 1% a 5% en Chile, Colombia, Ecuador y Venezuela, 5% a 10% en Argentina, Honduras, Paraguay y El Salvador y 20% en Bolivia) (WHO, 2002).

En México la WHO, consideró que alrededor del 1% de la población se encontraban infectados con *T. cruzi* (WHO, 2002); sin embargo, estudios recientes muestran que el porcentaje de infección es mayor. Estudios sero-epidemiológicos recientes muestran que el porcentaje de infección en la República Mexicana es de 1.5% en bancos de sangre y de 1.65% en población abierta (Guzman-Bracho et al., 1998).

De acuerdo con estos antecedentes y considerando que en México no se cuenta con datos epidemiológicos de mortalidad, no siempre se hace un registro apropiado de los casos crónicos e indeterminados y no existe un programa de monitoreo y seguimiento de la enfermedad, es difícil calcular en términos económicos y humanos los alcances del mal de Chagas en nuestro país y se puede incluso sugerir que este padecimiento pudiera estar sub-estimado en México.

Morfología

T. cruzi presenta distintas formas morfológicas o etapas de desarrollo durante su ciclo biológico denominadas: tripomastigote metacíclico, tripomastigote sanguíneo, amas-

tigote y epimastigote. Estos diferentes estadios presentan características morfológicas distintas que permiten su identificación; como la presencia o ausencia de flagelo, la forma del cuerpo, el tamaño y forma del núcleo y cinetoplasto, así como la posición relativa del cinetoplasto con respecto al núcleo (De Souza, 2002).

Los tripomastigotes metacíclicos provienen de los epimastigotes, se obtienen en el tracto digestivo del vector y son los principales responsables de iniciar la infección en el hospedero mamífero (de Souza, 1984; Botero, 1992; Tyler et al., 2001). Este estadio no es replicativo y se caracteriza por presentar un cuerpo alargado en forma de tirabuzón de $20.02 \pm 0.51 \mu\text{m}$ de longitud y $1.28 \pm 0.25 \mu\text{m}$ de ancho con una forma ligeramente curvada o en forma de "S" con un núcleo central y un cinetoplasto ($3.83 \pm 0.76 \mu\text{m}$) sub-terminal en el extremo posterior del parásito, de donde emerge un flagelo delgado que bordea el cuerpo del parásito y termina en forma libre en su extremo posterior (Navarro et al., 2003).

Los tripomastigotes sanguíneos, son tanto formas intracelulares como extracelulares presentes en los tejidos y sangre del hospedero mamífero respectivamente, que se obtienen del cambio del estadio replicativo de amastigote al estadio no replicativo e infectivo de tripomastigote sanguíneo. Tienen una longitud de aproximadamente $12.88 \pm 1.98 \mu\text{m}$ y un diámetro de $1.19 \pm 0.2 \mu\text{m}$, con una forma alargada y fusiforme (Navarro et al., 2003). Poseen un cinetoplasto que está localizado de manera posterior al núcleo, dispuesto en el extremo posterior del parásito; así

como, un núcleo grande y elongado en su parte central. A lo largo de su cuerpo se encuentra unido el flagelo, dando la impresión de tener una membrana ondulante que se inicia en el cinetoplasto y emerge en forma libre en su extremo anterior, lo que le confiere gran movilidad (Brener, 1973; de Souza, 1984; Botero, 1992; Almeida-de-Faria et al., 1999; Tyler et al., 2001).

El epimastigote es un estadio replicativo, presente en el intestino medio del hospedero invertebrado, presenta una forma alargada que mide alrededor de 20-40 μm de largo. Su cinetoplasto se localiza en la región anterior al núcleo hacia la parte media del parásito, de donde surge el flagelo que se encuentra unido en la última porción del cuerpo del parásito emergiendo en forma libre en su extremo anterior lo que le proporciona una gran movilidad (Brener, 1973; de Souza, 1984; Botero, 1992; Almeida-de-Faria et al., 1999; Tyler et al., 2001). Durante muchos años se consideró que este estadio era no infectivo, pero en un trabajo reciente se demostró que es capaz de invadir fibroblastos 3T3 NIH y dar lugar a infecciones productivas (Florencio-Martinez et al., 2010).

El amastigote es de forma esférica con un flagelo muy corto no visible ni libre, por lo que carece de movimiento. Es la forma replicativa intracelular del parásito que está presente en el hospedero mamífero, en donde forma nidos de amastigotes en los órganos afectados. Mide generalmente de 3 a 5 μm de diámetro y posee un núcleo grande y esférico y un cinetoplasto en forma de bastón (Brener, 1973; Almeida-de-Faria et al., 1999; Tyler et al., 2001; De Souza, 2002).

Organización estructural

T. cruzi posee un mitocondrion a lo largo de su cuerpo celular. En su interior y cerca del corpúsculo basal o cinetosoma existe un complejo de fibras de ADN conocido como cinetoplasto, que está presente en todos los tripanosomátidos y por el cual reciben su nombre. El cinetoplasto es un disco cóncavo de $1.0 \mu\text{m}$ de largo y $0.1 \mu\text{m}$ de profundidad que en el epimastigote puede llegar a representar del 20 al 25 % del ADN total. Está constituido por una red de minicírculos (5,000 a 30,000 por célula) y maxicírculos (20 a 50 por célula). Cada minicírculo tiene una longitud de $0.45 \mu\text{m}$, que corresponde a 1440 pares de bases y 0.94×10^6 Daltones. Los maxicírculos por otro lado, tienen un tamaño de aproximadamente $10 \mu\text{m}$ y de 22 a 28 kb (Riou et al., 1969). Los minicírculos tienen una zona de secuencia constante que se repite cuatro veces por molécula y cuatro regiones divergentes intercaladas entre las primeras, que son similares en todas las moléculas de un mismo parásito y en aquellas de distintos aislamientos. Los maxicírculos codifican productos génicos de la mitocondria como el ARNr y ARNm de las subunidades de los complejos de la cadena respiratoria del parásito, los cuales requieren de un procesamiento post-transcripcional denominado edición en el que además participan los ARN guías (ARNg) codificados por los minicírculos y el conjunto de ribonucleoproteínas que conforman el editosoma (Lukes et al., 2002).

La superficie celular de *T. cruzi* está compuesta por dos estructuras básicas: 1) la membrana plasmática y 2) una

capa formada por microtúbulos subpeliculares unidos entre sí y con la membrana plasmática por filamentos cortos de naturaleza desconocida. Este corsé de microtúbulos forma una red muy intrincada que no permite la entrada ni salida de sustancias del parásito y se localiza y distribuye por debajo de la membrana plasmática (De Souza, 2002).

El sitio donde emerge el flagelo es la única zona desprovista de esta capa de microtúbulos, en donde se encuentra una estructura llamada bolsa o saco flagelar. Esta estructura, es una invaginación de la membrana plasmática que establece una continuidad directa con la membrana del flagelo y que se ubica en la región anterior del parásito (De Souza, 2002).

La bolsa flagelar junto con el citostoma son las únicas regiones, conocidas hasta el momento, a través de las cuales se llevan a cabo los procesos de endocitosis, secreción de proteínas hacia el espacio extracelular, e integración de proteínas de membrana de la superficie del parásito (Rocha et al., 2010).

El citostoma es una estructura en forma de embudo formada por una profunda invaginación de la membrana plasmática que puede alcanzar la región nuclear. Se ha observado que las moléculas endocitadas se encuentran unidas inicialmente a la región del citostoma y posteriormente son introducidas con ayuda de vesículas endocíticas formadas en el interior de la citofaringe del citostoma hasta alcanzar el reservosoma (De Souza, 2002).

Cada epimastigote presenta una gran cantidad de reservosomas localizados principalmente en la parte posterior

de la célula, los cuales contienen proteínas, lípidos y cruzipaina que es la principal cisteína proteínasa del parásito. En este organelo se acumulan todas las macromoléculas ingeridas por el parásito a través de los procesos endocíticos y desaparece gradualmente cuando el epimastigote se diferencia a tripomastigote, por lo que se ha sugerido su participación en el proceso de diferenciación (De Souza, 2002).

Su núcleo presenta una forma redonda o elongada dependiendo de su estadio de desarrollo y está localizado en la parte central del parásito. Este organelo contiene la mayor parte de su ADN ($\geq 80\%$) en donde sus transcritos se caracterizan por ser codificados y transcritos de manera policistrónica para después ser procesados por trans-empalme y poli-adenilación en su maduración a transcritos monocistrónicos que darán lugar a las proteínas del parásito (De Souza, 2002).

El retículo endoplásmico se localiza en todo el cuerpo del parásito y puede llegar a la periferia de la célula, estableciendo contacto con la membrana plasmática y los microtúbulos subpeliculares (De Souza, 2002).

La cisterna del complejo de Golgi, varía en su tamaño de acuerdo a la especie y siempre es observada en la porción anterior del cuerpo del parásito cerca del cinetoplasto y la bolsa flagelar (De Souza, 2002).

Los acidocalisomas, son un tipo de reservorio de productos metabólicos, cuerpos pigmentados y una fuente intracelular de Ca^{2+} , P, Mg, Ca, Na, y Zn y en menor cantidad Cl, K y S, por lo que es considerado uno de sus organelos principales desde un punto de vista bioquímico (De Souza, 2002).

El peroxisoma, es una estructura en forma de espiral distribuido de manera azarosa dentro del cuerpo del parásito que contiene catalasas y oxidasas que producen peróxido de hidrogeno y enzimas glicolíticas que participan en la conversión de glucosa 3-fosfoglicerato. Esta característica ha llevado a utilizar el término de glicosoma para designar a los microcuerpos o peroxisomas en los tripanosomatidos (De Souza, 2002).

Otra estructura que caracteriza a la familia *Trypanosomatidae* es la presencia de un flagelo, que como se dijo anteriormente emerge del saco flagelar, le otorga movilidad al parásito y su longitud varía de acuerdo a la etapa de desarrollo del parásito. Esta estructura está compuesta por un axonema formado por microtúbulos en una formación 9+2 (9 pares de microtúbulos periféricos y 1 par central) la cual es altamente conservada en diversas células eucariotas con cilios o flagelos. Además, también presenta una estructura filamentosa altamente organizada llamada barra paraflagelar que se extiende a lo largo del flagelo y que es exclusiva de los tripanosomátidos. Cuando el movimiento flagelar da inicio, la onda de movimiento se propaga por todo el flagelo y al llegar a la región en la que se une al cuerpo del parásito induce un aparente movimiento del cuerpo dando la impresión visual de una membrana ondulante que se propaga hasta el extremo libre del flagelo y viceversa (De Souza, 2002).

Ciclo biológico

T. cruzi presenta cuatro estadios de desarrollo que se alternan en un ciclo de vida bifásico (Figura 1), entre el insecto vector (epimastigotes y tripomastigotes metacíclicos) y el hospedero mamífero (amastigotes y tripomastigotes sanguíneos). Durante el ciclo biológico los vectores se infectan al ingerir sangre de mamíferos infectados con tripomastigotes sanguíneos circulantes. Estos, en el interior del insecto y a lo largo de su tracto digestivo sufren una serie de transformaciones, primero a epimastigotes y posteriormente a tripomastigotes metacíclicos que son eliminados por el insecto en las heces. La defecación de la chinche se produce en el momento de la picadura mientras se alimenta, de donde los tripomastigotes metacíclicos pueden penetrar al hospedero vertebrado y a las células de este a través del sitio de la picadura, por heridas o excoiaciones en la piel o a través de la mucosa ocular, nasal o bucal intacta (Tomlinson et al., 1995). Cuando los tripomastigotes metacíclicos infectantes entran al organismo, inician su ciclo intracelular invadiendo tanto células profesionales como no profesionales a través de una vacuola parasitófora, de donde escapan y se transforman en amastigotes en el citoplasma de la célula blanco (Botero, 1992; Tyler et al., 2001). Los amastigotes, a su vez, comienzan a dividirse por fisión binaria y más tarde se diferencian de nuevo en tripomastigotes sanguíneos que rompen las células y pueden infectar nuevas células y llegar a la circulación sanguínea y linfática para luego invadir diversos órganos. Estos parásitos liberados a la circulación

pueden ser ingeridos por el vector invertebrado completando así el ciclo de vida (Brener, 1973; Burleigh et al., 1995).

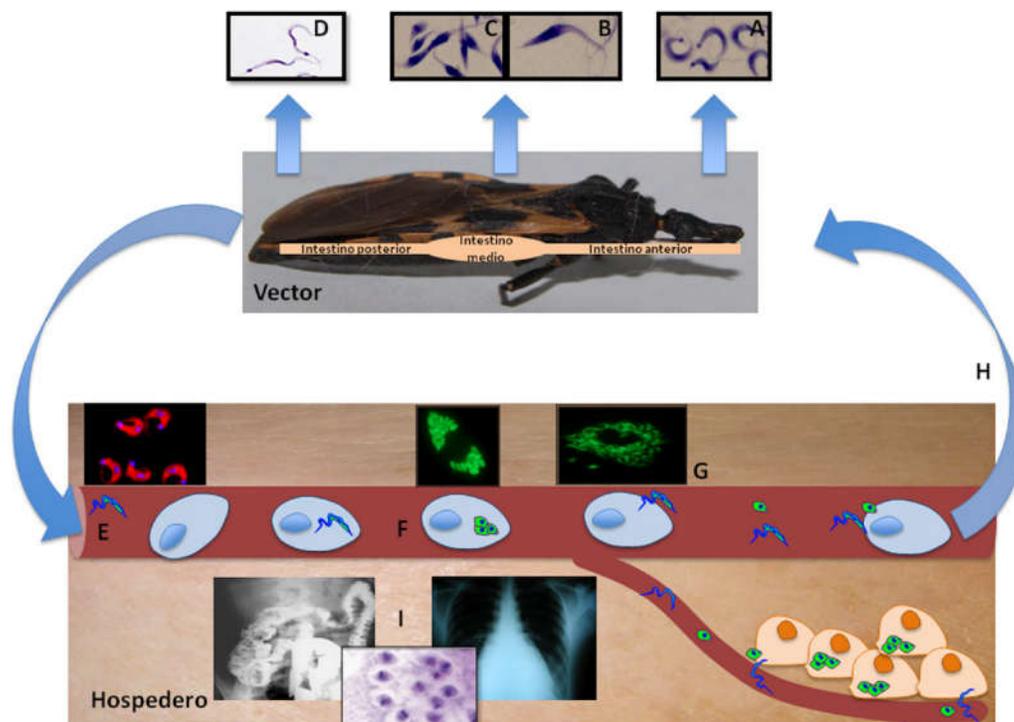


FIGURA 1. CICLO DE VIDA DE *T. CRUZI*. El ciclo de vida del parásito inicia cuando el insecto vector (*reduviidae*) ingiere los tripomastigotes sanguíneos (A) a partir de un reservorio infectado. Estos, se transforman a epimastigotes (B) en el intestino medio y primera parte del intestino posterior. Después de experimentar varios ciclos de división (C) pasan al intestino posterior en donde se diferencian a tripomastigotes metacíclicos (D). Cuando el insecto pica a un reservorio para alimentarse, la ingesta de sangre provoca un desplazamiento mecánico de las heces obligándolo a defecar. En las deyecciones se encuentran los parásitos, los cuales penetran al organismo mediante autoinoculación del

hospedero, a través del sitio de la picadura, escoriaciones de la piel o membranas mucosas intactas (E). Los tripomastigotes metacíclicos infectan diversos tipos de células de la zona, internándose a través de una vacuola parasitófora. Dentro de las células los parásitos se liberan al citoplasma de la célula blanco para diferenciarse a amastigotes (F) e iniciar su replicación por fisión binaria. Después de varios ciclos de división, se diferencian a tripomastigotes sanguíneos (G) los cuales escapan de las células para infectar otras células cercanas y propagarse a través del torrente sanguíneo a sitios lejanos alcanzando los órganos blanco y diseminando la infección. Eventualmente estos tripomastigotes pueden ser ingeridos nuevamente por el insecto vector cerrando el ciclo vital del parásito (H). La presencia de los parásitos en los órganos blanco como corazón e intestino, se observa con la formación de nidos de amastigotes (I) en sus tejidos.

La presencia ocasional de amastigotes (<10%) en torrente sanguíneo en el hospedero mamífero, ha llevado a proponer la presencia de un sub-ciclo de vida alternativo que se sugiere, puede presentarse cuando los amastigotes originados de la lisis prematura de células infectadas (amastigotes intracelulares) o por diferenciación extracelular de tripomastigotes sanguíneos a amastigotes (amastigotes extracelulares) invaden células profesionales o no profesionales, donde pueden sobrevivir y continuar con el ciclo de vida del parásito (Andrews et al., 1987; Ley et al., 1988; Pan et al., 1989; Mortara, 1991). Cabe mencionar que aunque los amastigotes intracelulares son más largos y ligeramente más elongados que las formas extracelulares (Barros et al., 1997), ambos comparten similitudes inmunológicas, bioquímicas y ultra estructurales (Villalta et al., 1982; Andrews et al., 1987; Ley et al., 1988), además de que

expresan marcadores específicos del estadio de amastigotes (Andrews et al., 1987; Pan et al., 1989; Barros et al., 1997).

A pesar de que el proceso de infección intracelular es un evento determinante en el ciclo de vida y sobrevivencia del parásito, así como en el establecimiento de la enfermedad pocos son los avances que se han alcanzado en esta área de investigación (Espinoza et al., 2008).

El ciclo intracelular de *T. cruzi* es un proceso complejo que involucra diversos pasos consecutivos, iniciando con el reconocimiento y adhesión a la célula blanco por parte de moléculas específicas de la membrana del parásito. Posterior a su internalización mediante una vacuola parasitófora, el parásito es liberado al citoplasma de la célula hospedera en donde se diferencia a amastigote, replica y diferencia nuevamente a tripomastigote sanguíneo, el cual lisa a la célula infectada y propaga la infección. Tanto los tripomastigotes, amastigotes y epimastigotes (Florencio-Martinez et al., 2010), son capaces de llevar a cabo el proceso de infección de la célula hospedera; sin embargo, la mayoría de los estudios han sido realizados con tripomastigotes por considerarse el estadio infectivo por excelencia y por presentar un mecanismo inusual de invasión a la célula blanco. Además, aún cuando el parásito es capaz de infectar tanto células fagocíticas como no fagocíticas la mayor parte de los estudios se han realizado en éstas últimas debido a que es en ellas es donde se establece la patogenia de la enfermedad (Espinoza et al., 2008).

Patogenia

En general no se encuentra totalmente aceptado un mecanismo para la generación de la enfermedad, y de hecho existen grandes vacíos de información acerca de lo que ocurre en la enfermedad de Chagas. Por otra parte, la escasez de parásitos hallados en las diversas fases de la enfermedad ha dificultado proveer una explicación aceptable para la severidad de la misma, e inclusive no existen datos que permitan explicar el tropismo del parásito para infectar células de músculo cardíaco y músculo liso gastrointestinal. Se han propuesto dos teorías para explicar la fisiopatogenia de la Tripanosomiasis Americana: la persistencia física del parásito y la respuesta inmuno-inflamatoria del hospedero que es detonada por la presencia del parásito y que puede involucrar un mecanismo autoinmune (Tarleton et al., 1999; Soares et al., 2001; Marin-Neto et al., 2007).

La teoría de la presencia física del parásito en estadios crónicos implica que por sí mismo, *T. cruzi* estaría induciendo daño directo a los plexos nerviosos mientéricos y cardíacos. Existen trabajos en los cuales se ha logrado amplificar ácido desoxirribonucleico (ADN) parasitario y se han hallado parásitos en tejido cardíaco de pacientes crónicos, e incluso se ha descrito que en modelos animales la enfermedad no puede desarrollarse en ausencia de parásitos (Monteon-Padilla et al., 2001; Tarleton, 2001).

En modelos experimentales, se ha observado que durante la infección de *T. cruzi*, hay una fuerte respuesta inmune tipo Th1. Durante la infección crónica, el balance entre la

respuesta inmune mediada por el parásito y el daño causado al tejido del hospedero como resultado de la inflamación crónica, podría determinar el curso de la enfermedad (Tarleton, 2003).

La teoría autoinmune por otra parte, cuenta con mejor sustento experimental en modelos animales. Propone que el daño existente podría ser resultado de una interacción hospedero-parásito constante la cual origina diversas reacciones autoinmunes que ocasionan daño al hospedero. Se ha sugerido que estas reacciones autoinmunes podrían ser resultado de alteraciones en la regulación del sistema inmune del hospedero durante la fase crónica, que podrían llevar a pérdida de la tolerancia por parte de sus ramas efectoras hacia los tejidos propios (Shevach, 2000; Pontes-de-Carvalho et al., 2002), o bien podrían ser el resultado de un mecanismo de “mimetismo molecular” dado por los antígenos del parásito hacia antígenos propios del hospedero, lo que implicaría que existiera auto-reactividad del sistema inmunológico (Tarleton et al., 1997; Girones et al., 2001). En sustento a esta teoría se han encontrado auto-anticuerpos, células T auto-reactivas y evidencias de que algunos antígenos del parásito como las proteínas para-flagelares y ribosomales presentan dicha reacción cruzada. Por ejemplo, las proteínas paraflagelares producen reactividad cruzada mediante mimetismo molecular contra células axonales y del plexo mientérico, mientras que las proteínas ribosomales, reaccionan contra el receptor β -adrenérgico del corazón humano (Kierszenbaum, 1999; Tarleton, 2003).

Actualmente se acepta que estas posibilidades se comple-

mentan entre sí, proponiéndose que existe mimetismo molecular coexistente con pérdida de la inmuno-regulación y como resultado de ambas, ocurre una atrofia a nivel de los plexos mientéricos del tracto digestivo así como al sistema de conducción del corazón, siendo estas alteraciones las que ocasionan el cuadro clínico de la enfermedad (Tarleton, 2003).

Fisiopatogenia de la enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas presenta dos fases principales que se reconocen debido a la presencia y características de su sintomatología: La fase aguda y la fase crónica. Esta última a su vez se subdivide en fase crónica asintomática y fase crónica sintomática (Dias et al., 1956; Teixeira et al., 2011).

La fase aguda de la enfermedad, es clínicamente silente en el 95% de los casos. No obstante, transcurridas las 72 horas que comprenden el tiempo de incubación del parásito, pueden presentarse sintomatología inespecífica que incluye fiebre, adenopatía generalizada, astenia, adinamia, anorexia, cefalea, edema, hepatoesplenomegalia, miocarditis y meningoencefalitis en casos severos (Teixeira et al., 2006; Coura et al., 2010; Teixeira et al., 2011). En menos del 5% de los casos se presenta una lesión furuncular edematosa, pruriginosa y no supurante en el sitio de inoculación denominada Chagoma, la cual se acompaña de adenopatía ipsilateral local. Cuando la lesión se presenta en el borde bpalpebral unilateral del paciente se denomina Signo

de Romaña. Ambas lesiones resuelven espontáneamente (Lupi et al., 2009; Coura et al., 2010; Parker et al., 2011; Salazar Schettino et al., 2011; Teixeira et al., 2011). Debido a que son muy escasos los pacientes detectados en esta fase, no se cuenta con información suficiente acerca de los signos que pudieran encontrarse, sin embargo, se han reportado alteraciones electrocardiográficas que incluyen taquicardia sinusal, bajo voltaje en la onda QRS y bloqueo auriculoventricular de primer grado. Asimismo se ha reportado alargamiento de la silueta cardiaca mediante rayos X (Dias et al., 1956; Parker et al., 2011; Teixeira et al., 2011). La mortalidad en esta fase se encuentra por debajo del 10% y se debe a falla cardiaca o meningoencefalitis (Parker et al., 2011; Teixeira et al., 2011). La fase aguda de la enfermedad se auto-limita en un término de aproximadamente 2 semanas hasta 4 meses, tras lo cual sobreviene lo que llamamos fase crónica asintomática.

Esta fase puede durar de 10 hasta 30 años y aunque se caracteriza por ser clínicamente silente, es durante este tiempo cuando se produce el daño patológico que culminará en las manifestaciones crónicas de la enfermedad. No obstante, se ha reportado que entre un 60-70% de los pacientes nunca presentarán manifestaciones de cronicidad (Teixeira et al., 2006; Rassi et al., 2010; Parker et al., 2011). El 30% de los pacientes que desarrollan la fase crónica sintomática de la enfermedad presentan dos síndromes principales resultado de la infección por *T. cruzi*, que por la naturaleza de sus manifestaciones reciben los nombres de Enfermedad de Chagas Gastrointestinal (EChGI) y Cardio-

patía Chagásica Crónica (CCC) (Figura 2). Aunque ambos síndromes se encuentran ampliamente descritos, a la fecha se desconoce cuáles son factores que determinan que un individuo presente uno u el otro. Se sugiere que este histotropismo puede ser resultado del linaje de la cepa del parásito adquirida, la respuesta inmunológica celular y humoral del individuo y la carga parasitaria recibida; sin embargo, los estudios que se han realizado para determinar lo anterior, han arrojado resultados contradictorios o no concluyentes (Coura et al., 2010).

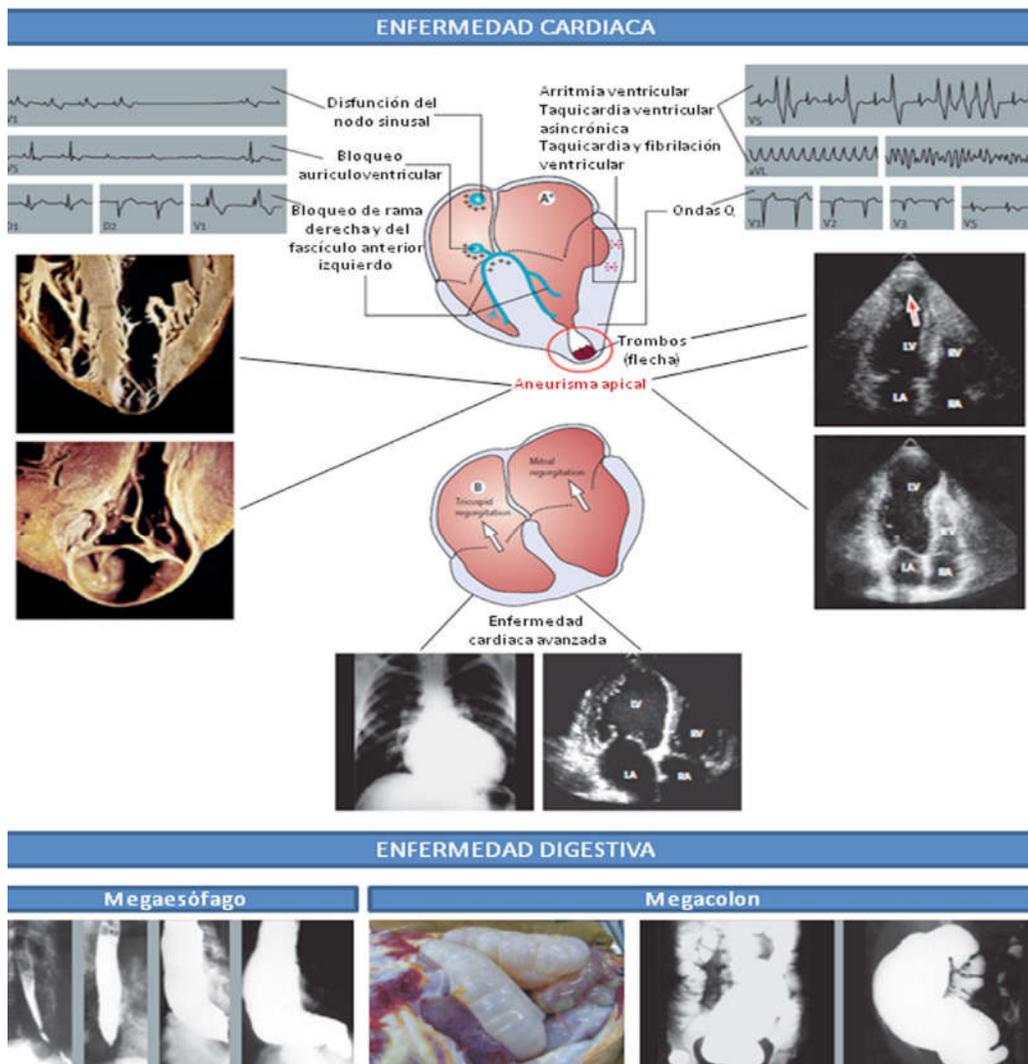


FIGURA 2. MANIFESTACIONES COMUNES EN LA FASE CRÓNICA SINTOMÁTICA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS. (A) Forma cardíaca segmentaria. (B) Forma cardíaca global dilatada. * Todas las manifestaciones mostradas por los pacientes con la forma cardíaca segmentaria podrían también ocurrir en pacientes con la forma dilatada global. La anatomía de megacolon muestra un órgano con un claro agrandamiento de su perímetro y aspecto translúcido. LV=ventrículo izquierdo. RV=ventrículo derecho. LA =aurícula izquierda. RA=aurícula derecha (Figura traducida y modificada de Rossi 2010).

La Cardiopatía Chagásica Crónica es la manifestación más frecuente y severa de la enfermedad (Figura 3). Los síntomas más frecuentemente referidos no varían demasiado de lo que puede encontrarse en otros pacientes con cardiopatía congestiva e incluyen disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, palpitaciones, edemas bimaleolares, ingurgitación yugular, vértigo y en algunas ocasiones se refiere ascitis y eventos sincopales. La exploración física del paciente varía en grado de la severidad de la enfermedad pudiendo encontrarse a la auscultación: arritmias, extrasístoles, ritmo de galope, reforzamiento del segundo ruido que implica compromiso pulmonar y murmullo tricuspídeo o mitral (Bestetti et al., 1987; Rassi et al., 2000; Hidron et al., 2010). Al no existir un cuadro semiológico patognomónico de la enfermedad, el diagnóstico y estratificación se basan en los hallazgos de gabinete. La radiografía de tórax carece de signos patognomónicos de la enfermedad dado que muchos pacientes pueden tener disfunción ventricular y una imagen radiológica normal. Sin embargo, es posible encontrar cardiomegalia y fibrosis miocárdica, así como un radio cardiorácico superior a 0.5 los cuales sugieren un análisis más concienzudo por electrocardiograma o ecocardiograma (Perez et al., 2003; Blum et al., 2008). Al inicio de la enfermedad es común la aparición de cambios electrocardiográficos resultado de la pérdida de la autonomía como bloqueo de la rama derecha del haz de His, bloqueo anteroventricular izquierdo y cambios en el intervalo ST. Conforme la patología avanza, se añaden defectos de conducción intraventriculares, bra-

diarritmias, bloqueos de grado superior en el sistema de conducción, taquicardia ventricular, flutter auricular y en ocasiones fibrilación (Rassi et al., 2000; Rassi et al., 2001; Hidron et al., 2010). En el ecocardiograma es común encontrar dilatación ventricular con hipocinesia difusa, insuficiencia mitral y tricuspídea con regurgitación, así como aneurismas ventriculares (Punukollu et al., 2007; Andrade et al., 2011). Cuando se realiza la prueba de ecocardiografía con stress inducido por dobutamina, se encuentra la reserva contráctil limitada que es típicamente resultado de una pared ventricular comprometida, aunque también es posible encontrar discinesia del ventrículo izquierdo independiente del grado de compromiso de la pared ventricular, siendo estos hallazgos similares a los de pacientes con enfermedad coronaria (Acquatella et al., 1999; Tanowitz et al., 2009). La muerte súbita asociada a taquicardia o fibrilación ventricular e inclusive bloqueo completo atrioventricular, es la causante de dos tercios de los decesos por la enfermedad, seguida de falla cardíaca y tromboembolismo (Rassi et al., 2001). Recientemente se ha publicado una estratificación de riesgo el cual utiliza 6 marcadores independientes que incluyen: Clase funcional NYHA III ó IV (5 puntos), cardiomegalia detectada en rayos X (5 puntos), disfunción ventricular detectada en ECG (3 puntos), taquicardia ventricular no sostenida detectada mediante Holter (3 puntos), voltaje QRS bajo (2 puntos), sexo masculino (2 puntos). De acuerdo a esta puntuación, los pacientes se clasifican en: bajo riesgo (0-6 puntos), riesgo medio (7-11 puntos) y alto riesgo (12-20 puntos). La tasa de mortalidad

a 10 años se ha reportado de 10%, 44% y 84% para cada nivel de riesgo respectivamente (Rassi et al., 2006).

Del total de pacientes que evolucionan a la forma crónica sintomática de la enfermedad, aproximadamente un tercio presentarán manifestaciones gastrointestinales de cronicidad (Matsuda et al., 2009). La evidencia experimental apunta a que estas lesiones se producen debido a una denervación superior al 55% en los plexos nerviosos mientéricos, sin embargo se requieren estudios adicionales para comprobar estas teorías (Koberle, 1968; Adad et al., 2001; Meneghelli, 2004). La manifestación más frecuente es el megacolon, seguido del megaesófago y la combinación de ambas en tercer sitio (Lopes et al., 1989). La sintomatología es similar a la del síndrome dispéptico, el síndrome de obstrucción intestinal o el síndrome de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. Los pacientes refieren disfagia a sólidos que se acentúa con la toma de líquidos, la cual se presenta de forma activa con peristalsis y contracción de la musculatura abdominal. En casos avanzados, esta disfagia se vuelve incluso pasiva cuando el paciente se encuentra en decúbito supino. Aunado a esto, frecuentemente se refiere pérdida de peso, sensación de saciedad, pirosis e inconformidad en el epigastrio acompañado de dolor en el posprandio temprano o tardío (Meneghelli, 2004; Pinazo et al., 2010). En el caso de compromiso intestinal, frecuentemente existe vómito de la comida ingerida con muchas horas de antelación acompañada de sangre en algunos casos, así como deshidratación, dolor epigástrico y peristalsis gástrica visible (Meneghelli, 2004). Los pacientes que cursan con megacolon igualmente refieren mala absorción, diarrea crónica y esteatorrea, acompañadas de

sintomatología similar a una pseudo-obstrucción o un sobrecrecimiento bacteriano en estas porciones del intestino delgado (Meneghelli, 2004; Matsuda et al., 2009).

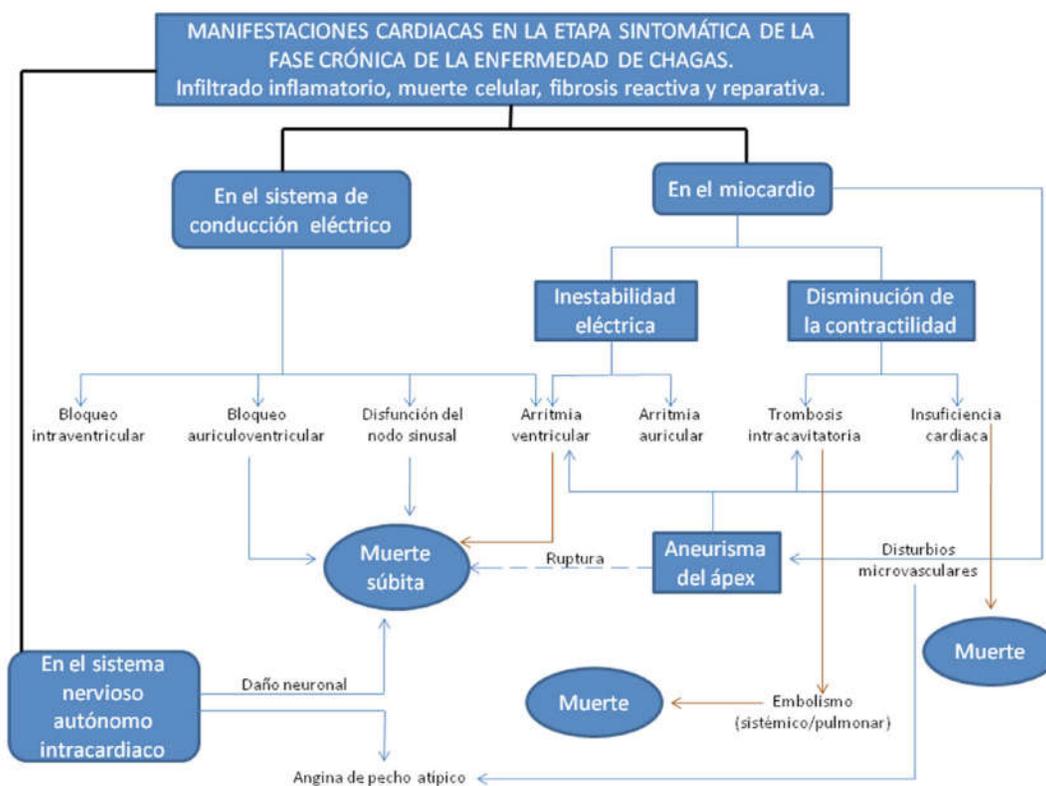


FIGURA 3. FISIOPATOLOGÍA DE LAS MANIFESTACIONES CARDIACAS POR ENFERMEDAD DE CHAGAS (TRADUCIDO Y MODIFICADO DE RASSI 2009).

En infantes infectados de manera congénita, algunos de los síntomas de la etapa aguda, pueden manifestarse al momento del nacimiento o varias semanas después del parto. Estos síntomas incluyen hipotonicidad, fiebre, hepatoesplenomegalia y anemia. Aunado a éstos, se ha reportado

prematuridad, bajo peso al nacer, y una baja puntuación APGAR (Bittencourt, 1976; Freilij et al., 1995). Las infecciones in-utero están asociadas con aborto y placentitis. Las manifestaciones severas como visceromegalia, miocarditis, distrés respiratorio, neumonitis ó meningoencefalitis, no son comunes, sin embargo predisponen a un alto riesgo de muerte (Torrico et al., 2004).

Diagnóstico

La enfermedad de Chagas es diagnosticada utilizando técnicas directas (buscando al parásito) o indirectas (a través de anticuerpos específicos contra *T. cruzi*) (WHO, 2002; Ministerico et al., 2005; Gomes et al., 2009). La selección de la prueba depende de la fase clínica en la que se encuentre el paciente y de su especificidad y precisión.

En la fase aguda el diagnóstico se basa en la búsqueda de la presencia del parásito, mediante examen microscópico de sangre (Frotis, Gota Gruesa, Strout, Microstrout, Microhematocrito, Hemocultivo), identificación de ADN del parásito mediante PCR o por el aislamiento del parásito a través del xenodiagnóstico (Avila et al., 1993; Diez et al., 2008).

El método microscópico es útil, solo cuando los niveles de parasitemia se encuentran en niveles detectables, lo que generalmente ocurre en el lapso de unos cuantos días o semanas posteriores al inicio de la infección. El xenodiagnóstico es un método muy eficiente para aislar el parásito en donde se utilizan chinches triatóminos de laboratorio

para alimentarlos con la sangre del paciente y su contenido intestinal es examinado en la búsqueda de parásitos 4 semanas después. Este procedimiento es positivo en casi todos los pacientes con enfermedad aguda y en un 50% de los pacientes con enfermedad crónica. Por otro lado la técnica de PCR ha demostrado tener mayor sensibilidad que la microscopía y el xenodiagnóstico y su mayor utilidad reside en la detección de la parasitemia en la fase crónica y diagnóstico de infección congénita y en neonatos. Desafortunadamente esta prueba no está disponible en la mayoría de los laboratorios de rutina (Diez et al., 2008).

En la fase crónica, en donde la presencia del parásito es escasa y hay anticuerpos circulantes tipo IgM e IgG, el método serológico es el más utilizado para el diagnóstico de la enfermedad. Regularmente se utilizan las pruebas de ELISA indirecta, Hemaglutinación indirecta e Inmunofluorescencia (Gomes et al., 2009).

Son pocos los pacientes diagnosticados en la fase aguda de la enfermedad, por lo que en la actualidad el diagnóstico se realiza cuando los pacientes presentan las manifestaciones crónicas sintomáticas. En esta fase, el diagnóstico se basa de inicio principalmente en la historia clínica realizada al paciente, complementada con estudios de gabinete y de laboratorio. Los estudios de gabinete son útiles solo en la fase crónica sintomática, e incluyen radiología torácico-abdominal, electrocardiograma o ecocardiograma de doce derivaciones, y ultrasonido (Dumonteil, 1999; Rassi et al., 2000).

Patología

De manera típica, el corazón de un paciente de CCC macroscópicamente es dilatado y congestionado llegando a pesar hasta 630g cuando normalmente pesa alrededor de 300g. Las arterias coronarias se encuentran dilatadas y congestivas. Los ganglios linfáticos adyacentes a la aorta y a la vena pulmonar se encuentran dilatados y presentan estructuras intercaladas en forma de perlas, reflejo del infiltrado en las paredes del corazón (Teixeira et al., 2006).

A nivel microscópico, en el tejido cardiaco de pacientes con CCC es frecuente encontrar infiltrados de diversas células del sistema inmunológico incluyendo células plasmáticas, eosinófilos, mastocitos y neutrófilos. Sin embargo, la búsqueda de parásitos se enfoca en localizar los nidos de amastigotes, para lo que es necesario analizar grandes extensiones de tejido ya que los parásitos se encuentran en menos del 20% de los pacientes con CCC (Teixeira et al., 2006; Satoh et al., 2010).

También es posible encontrar ganglionitis, necrosis de ganglios parasimpáticos y sustitución de fibras nerviosas por tejido fibrótico. A nivel microestructural, el análisis de los miocitos muestra principalmente degeneración hialina, tumefacción mitocondrial, destrucción y pérdida de miofibrillas. Conforme todas éstas lesiones envejecen, los infiltrados se ven sustituidos por tejido fibrótico limitando aún más la capacidad contráctil del corazón (Rassi et al., 2001; Teixeira et al., 2006).

Resumiendo, los hallazgos anatomopatológicos en los

pacientes con CCC cumplen tres criterios: 1) Invasión continua de los parásitos al miocardio visible en forma de nidos 2) Destrucción de las células de ganglios parasimpáticos regionales del miocardio, 3) Necrosis focal causados por cambios microvasculares asociados a fibrosis intersticial e infiltrados de células mononucleares (Satoh et al., 2010).

En relación a las manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad, se ha reportado la presencia de lesiones con infiltrados inflamatorios en los ganglios parasimpáticos de la capa muscular lisa (plexo de Auerbach) y en la submucosa (plexo de Meissner) de manera similar a la ganglionitis descrita en el corazón de pacientes con CCC (Da Mata et al., 2000; Teixeira et al., 2006). Aunque se ha encontrado presencia de nidos de parásitos en las regiones peri o intraganglionares, no existe evidencia de que el parásito sea capaz de invadir neuronas (Da Mata et al., 2000). De manera similar al corazón, las ganglionitis se resuelven con la muerte de las neuronas llevada a cabo por los infiltrados de células del sistema inmunológico, seguida de su reemplazo por tejido fibrótico (Teixeira et al., 2006).

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Chagas tiene como principales objetivos la eliminación del agente etiológico y el brindar soporte sindromático al paciente.

El tratamiento etiológico tiene utilidad principalmente en los casos agudos de la enfermedad. Las drogas que se

han utilizado ampliamente como tripanocidas son el Nifurtimox (actualmente removido del mercado) y el Benznidazol (no disponible comercialmente en México).

El Nifurtimox requiere ser internalizado por el parásito donde actúa por la reducción química del fármaco que conduce a la producción de radicales libres de oxígeno (Apt et al., 2011). Se administra a una dosis de 8mg/Kg/día por 30-60 días en adultos ó 10mg/Kg/día por 30-69 días en niños. Estas dosis se reparten en tomas después de las comidas y se instauran de manera gradual en los pacientes durante 4 días (Pinto Dias, 2006; Andrade et al., 2011). El Benznidazol actúa inhibiendo la síntesis proteica y se utiliza a una dosis de 5mg/Kg/día por 60 días en adultos hasta un máximo de 300mg al día, y 5-10mg/Kg/día por 60 días en niños (Maya et al., 2007; Andrade et al., 2011).

Se ha reportado curación con estos fármacos de alrededor de un 70% de los casos de infección aguda (Cerisola, 1969; Apt et al., 2011). No obstante producen reacciones adversas en un 30% de los pacientes, las cuales son muy severas e incluyen náuseas, vómitos, eritema, rash, dermatitis atópica, polineuropatías, leucopenia, trombocitopenia y agranulocitosis (Viotti et al., 2009; Apt et al., 2011). Cabe mencionar que ambos medicamentos se encuentran contraindicados en embarazadas, mujeres en período de lactancia, pacientes con alcoholismo crónico, hepatópatas y nefrópatas (Apt et al., 2011). Se recomienda la aplicación de dosis similares de estos tratamientos para pacientes que se han expuesto al parásito de manera accidental. Por otra parte, la administración del tratamiento etiológico en

pacientes que cursan la etapa crónica de la enfermedad se encuentra en debate. A pesar de que existe evidencia experimental que señala menor progresión de la cardiopatía en pacientes que han llevado el tratamiento, aún no existe un lineamiento que indique la necesidad de usarlos en estos casos (Viotti et al., 1994; Sosa Estani et al., 1998; Andrade et al., 2011).

Existen diversos estudios en curso, que pretenden evaluar la utilidad de diversos compuestos como agentes tripanocidas, entre los cuales se encuentra el alopurinol, inhibidores del ergosterol, inhibidores de cisteín-proteasas, inhibidores del metabolismo del tripanotión, inhibidores del metabolismo de pirofosfatos, inhibidores de las metil-carboxipeptidasas e inhibidores de los fosfolípidos. Sin embargo, el valor final de estos fármacos, aún se encuentra en discusión (Apt et al., 2011).

El tratamiento sindromático de la CCC tiene como fin la prevención de la falla cardiaca y el aminoramiento de las demás manifestaciones de la enfermedad. Emplea al igual que en otros síndromes cardiacos, la combinación de diuréticos, antiarrítmicos, bloqueadores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o bloqueadores del receptor de la angiotensina y bloqueadores del receptor Beta-adrenérgico. De hecho, existe muy poca evidencia acerca del efecto de estos fármacos específicamente en la enfermedad de Chagas (Dubner et al., 2008; Biolo et al., 2010).

En pacientes arrítmicos sin compromiso ventricular el tratamiento puede ser individualizado a criterio del clínico. Cuando existe compromiso ventricular solamente se reco-

mienda la administración de amiodarona a dosis de 200/400 mg por día en asociación con Beta-bloqueadores. A nivel de urgencia médica, algunos pacientes experimentan taquicardia supraventricular la cual se trata mediante cardioconversión con el fin de lograr estabilización y posteriormente, se administrará amiodarona 150mg cada 10 minutos hasta que no exista reversión. El tratamiento perfusivo continuo puede realizarse a razón de 1mg/minuto/6 horas y posteriormente 0.5mg/minuto/18 horas. En el caso de pacientes que, aunado a la taquicardia supraventricular, cursen o no con disfunción ventricular se considerará la instalación de un cardioversor/desfibrilador implantable (Dubner et al., 2008; Andrade et al., 2011). Igualmente se ha empleado el cateterismo epicárdico transtorácico no quirúrgico para el tratamiento de las arritmias ventriculares. En estos casos, la taquicardia debe ser monomórfica, sostenida, con buena tolerancia hemodinámica y refractaria a tratamiento. Se ha reportado una supervivencia de pacientes tratados mediante esta técnica de alrededor de 40% a 5 años (Sosa et al., 2001; Dubner et al., 2008).

El tratamiento de las bradiarritmias no difiere del recomendado para otras cardiopatías y usualmente involucra la instalación de un marcapasos. Las indicaciones para la colocación de éstos son las mismas que se siguen en otras patologías; sin embargo, dada la evolución de estos pacientes a una cardiopatía dilatada hay que considerar la instalación de un electrodo atrial. También, considerando las implicaciones cronotópicas de la enfermedad, se recomienda el uso de un sistema DDD-R (Rincon et al., 2006; Dubner et al., 2008).

En el caso de los pacientes que cursan con manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad, se utilizan primordialmente agentes protectores de la mucosa e inhibidores de la bomba de protones debido a la irritación que puede producir un episodio de reflujo (Meneghelli, 2004). Para pacientes que cursan con megaesófago se ha reportado que el uso de nitratos como nifedipino (10mg 45 minutos antes de las comidas) pueden tener efecto en la relajación del esfínter cardias y prevenir el reflujo en estos pacientes (Pinazo et al., 2010). Las alternativas quirúrgicas de tratamiento incluyen la instalación de balón neumático por endoscopia y en casos avanzados, la miotomía laparoscópica por técnica de Heller y la cardiomiectomía con funduplicación de Pinetti (Felix et al., 1996; Pinazo et al., 2010). El tratamiento del megacolon depende del grado de constipación de acuerdo a los criterios de Roma III, el grado de dilatación y porcentaje de afectación del órgano, la condición nutricional del paciente y las comorbilidades existentes en base a las cuales, el clínico definiría un tratamiento personalizado. A pesar que no existe un consenso en el tratamiento médico o quirúrgico del megacolon, se ha sugerido recientemente una clasificación en 3 grupos denominados 0, 1 y 2. El grupo 0 incluye pacientes sin alteraciones en el enema de bario. El grupo 1 incluye pacientes con dolico-colon, y el grupo 2 incluye pacientes con dolico-megacolon (Pinazo et al., 2010). De acuerdo a esta clasificación, los pacientes de los grupos 0 y 1 se mantienen con modificaciones generales en dieta y ejercicio físico diario. Se sugiere agregar laxantes osmóticos a bajo perfil sobre todo para pacientes que pre-

senten constipación. En el caso de los pacientes del grupo 2 además de lo anterior, se sugiere considerar el tratamiento quirúrgico dependiendo de las condiciones clínicas del paciente. Se han empleado con éxito técnicas como la rectosigmoidectomía de Duhamel-Haddad entre otras (Pinazo et al., 2010). El tratamiento quirúrgico es obligatorio en casos que incluyan complicaciones tales como fecaloma, vólvulo intestinal y perforación intestinal (Pinazo et al., 2010).

Medidas preventivas

A la fecha no hay una forma efectiva de prevenir la enfermedad y mucho menos erradicarla, ya que ésta enfermedad persiste en la naturaleza como una zoonosis. Por ello los esfuerzos para prevenir la enfermedad se han hecho a través del control de la población de los vectores y el muestreo en bancos de sangre para detectar y evitar la donación de las unidades de sangre y órganos de personas positivas a la infección al parásito, constituyendo cuatro iniciativas multinacionales: 1) IPCA (Centroamérica): Honduras, Guatemala, Nicaragua, El Salvador, Costa Rica, Belice, Panamá; 2) IPA (Andes): Venezuela, Colombia, Ecuador y Perú; 3) AMCHA (Amazonas): Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia, Brasil, Guyana Francesa, Guyana y Surinam y 4) INCOSUR (Gran Chaco): Brasil, Bolivia, Paraguay, Uruguay, Argentina y Chile.

Aunque las enfermedades transmitidas por vectores están incluidas dentro de los programas prioritarios del sis-

tema de atención primaria en México, la enfermedad de Chagas no está incluida en las iniciativas nacionales ni multinacionales y no se cuenta con un programa específico de vigilancia epidemiológica, no existe una estrategia para su prevención y control y no se cuenta con una partida presupuestal específica como la que existe para otras enfermedades transmitidas por vectores como paludismo y dengue entre otras.

Los esfuerzos enfocados para el control del vector, han tenido efectos positivos en algunas zonas endémicas de la enfermedad en Latino América. Sin embargo, su éxito se ha visto comprometido por la creciente resistencia de los vectores a los insecticidas utilizados y la falta de vigilancia y continuidad en los programas de control. Esto último, se ha visto reflejado en zonas declaradas libres del vector en donde ya no se justifica la continuidad de los programas de control y se ha observado una re-infestación de la misma o nuevas especies de triatomíneos, debido a las características zoonóticas de la infección.

Agradecimientos

Lugo-Caballero, C y Sánchez-Cruz, D contribuyeron en igual proporción en el trabajo. Este trabajo fue apoyado por los donativos 42862 y 60152 de CONACYT asignados a R. Manning-Cela y por los donativos 128461 de CONACyT e IN203909 de PAPIIT (UNAM) asignados a S. Martínez-Calvillo.

Bibliografía

- Acquatella, H., J. E. Perez, J. A. Condado and I. Sanchez 1999 Limited myocardial contractile reserve and chronotropic incompetence in patients with chronic Chagas' disease: assessment by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 33(2): 522-529.
- Adad, S. J., C. G. Cancado, R. M. Etchebehere, V. P. Teixeira, U. A. Gomes, E. Chapadeiro and E. R. Lopes 2001 Neuron count reevaluation in the myenteric plexus of chagasic megacolon after morphometric neuron analysis. *Virchows Arch* 438(3): 254-258.
- Aguilar VHM, A.-F. F., Racines VJ, Paucar CA. 1999 Epidemiology of Chagas disease in Ecuador. A brief review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94((suppl 1)): 387-393.
- Almeida-de-Faria, M., E. Freymuller, W. Colli and M. J. Alves 1999 *Trypanosoma cruzi*: characterization of an intracellular epimastigote-like form. *Exp Parasitol* 92(4): 263-274.
- Andrade, J. P., J. A. Marin Neto, A. A. Paola, F. Vilas-Boas, G. M. Oliveira, F. Bacal, E. A. Bocchi, D. R. Almeida, A. A. Fragata Filho, M. D. Moreira, S. S. Xavier, W. A. Oliveira Junior and J. C. Dias 2011 I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol* 96(6): 434-442.
- Andrews, N. W., K. S. Hong, E. S. Robbins and V. Nussenzweig 1987 Stage-specific surface antigens expressed during the morphogenesis of vertebrate forms of *Trypanosoma cruzi*. *Exp Parasitol* 64(3): 474-484.
- Apt, B. W. and A. I. Zulantay 2011 [Update on the treatment of Chagas' disease]. *Rev Med Chil* 139(2): 247-257.
- Avila, H. A., J. B. Pereira, O. Thiemann, E. De Paiva, W. DeGrave, C. M. Morel and L. Simpson 1993 Detection of *Trypanosoma cruzi* in blood specimens of chronic chagasic patients by polymerase chain reaction amplification of kinetoplast minicircle DNA: comparison with serology and xenodiagnosis. *J Clin Microbiol* 31(9): 2421-2426.
- Barros, H. C., N. V. Verbisck, S. Da Silva, M. F. Araguth and R. A. Mortara 1997 Distribution of epitopes of *Trypanosoma cruzi* amastigotes during the intracellular life cycle within mammalian cells. *J Eukaryot Microbiol* 44(4): 332-344.
- Bestetti, R. B., C. P. Ramos, R. A. Godoy and J. S. Oliveira 1987 Chronic Chagas' heart disease in the elderly: a clinicopathologic study. *Cardiology* 74(5): 344-351.
- Biolo, A., A. L. Ribeiro and N. Clausell 2010 Chagas cardiomyopathy--where do we stand after a hundred years? *Prog Cardiovasc Dis* 52(4): 300-316.
- Bittencourt, A. L. 1976 Congenital Chagas disease. *Am J Dis Child* 130(1): 97-103.

- Blum, J. A., M. J. Zellweger, C. Burri and C. Hatz 2008 Cardiac involvement in African and American trypanosomiasis. *Lancet Infect Dis* 8(10): 631-641.
- Botero, D. (1992). *Parasitosis Humanas*. Colombia.
- Brener, Z. 1973 Biology of *Trypanosoma cruzi*. *Annu Rev Microbiol* 27: 347-382.
- Burleigh, B. A. and N. W. Andrews 1995 The mechanisms of *Trypanosoma cruzi* invasion of mammalian cells. *Annu Rev Microbiol* 49: 175-200.
- Cerisola, J. A. 1969 [Serologic findings in patients with acute Chagas' disease treated with Bay 2502]. *Bol Chil Parasitol* 24(1): 54-59.
- Coura, J. R. and J. Borges-Pereira 2010 Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. *Acta Trop* 115(1-2): 5-13.
- Cruz-Reyes, A. and J. M. Pickering-Lopez 2006 Chagas disease in Mexico: an analysis of geographical distribution during the past 76 years--a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101(4): 345-354.
- Chagas, C. 1909 Nova tripanosomiazé humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n.g., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1: 159-218.
- Da Mata, J. R., M. R. Camargos, E. Chiari and C. R. Machado 2000 *Trypanosoma cruzi* infection and the rat central nervous system: proliferation of parasites in astrocytes and the brain reaction to parasitism. *Brain Res Bull* 53(2): 153-162.
- de Souza, W. 1984 Cell biology of *Trypanosoma cruzi*. *Int Rev Cytol* 86: 197-283.
- De Souza, W. 2002 Basic cell biology of *Trypanosoma cruzi*. *Curr Pharm Des* 8(4): 269-285.
- Deane, L. M. 1964 Animal Reservoirs of *Trypanosoma Cruzi* in Brazil. *Rev Bras Malariol Doencas Trop* 16: 27-48.
- Dias, E., F. S. Laranja, A. Miranda and G. Nobrega 1956 Chagas' disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation* 14(6): 1035-1060.
- Diez, C. N., S. Manattini, J. C. Zanuttini, O. Bottasso and I. Marcipar 2008 The value of molecular studies for the diagnosis of congenital Chagas disease in northeastern Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 78(4): 624-627.
- Dubner, S., E. Schapachnik, A. R. Riera and E. Valero 2008 Chagas disease: state-of-the-art of diagnosis and management. *Cardiol J* 15(6): 493-504.
- Dumonteil, E. 1999 Update on Chagas' disease in Mexico. *Salud Publica Mex* 41(4): 322-327.
- Espinoza, Gutierrez, Bertha, Manning-Cela and G. Rebeca (2008). An overview of mammalian cell infection by *Trypanosoma cruzi*: Cellular and molecular basis. *Advances in the immunobiology of parasitic disases* L. I. Terrazas. Kerala, India.

- Felix, V. N., I. Ceconello and H. W. Pinotti 1996 [Surgical treatment of megaesophagus. Effect of myotomy and fundoplication on the lower esophageal sphincter]. *Arq Gastroenterol* 33(1): 17-25.
- Florencio-Martinez, L., C. Marquez-Duenas, G. Ballesteros-Rodea, S. Martinez-Calvillo and R. Manning-Cela 2010 Cellular analysis of host cell infection by different developmental stages of *Trypanosoma cruzi*. *Exp Parasitol* 126(3): 332-336.
- Freilij, H. and J. Altcheh 1995 Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis* 21(3): 551-555.
- Girones, N., C. I. Rodriguez, E. Carrasco-Marin, R. F. Hernaez, J. L. de Rego and M. Fresno 2001 Dominant T- and B-cell epitopes in an autoantigen linked to Chagas' disease. *J Clin Invest* 107(8): 985-993.
- Gomes, Y. M., V. M. Lorena and A. O. Luquetti 2009 Diagnosis of Chagas disease: what has been achieved? What remains to be done with regard to diagnosis and follow up studies? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104 Suppl 1: 115-121.
- Guzman-Bracho, C. 2001 Epidemiology of Chagas disease in Mexico: an update. *Trends Parasitol* 17(8): 372-376.
- Guzman-Bracho, C., S. Lahuerta and O. Velasco-Castrejon 1998 Chagas disease. First congenital case report. *Arch Med Res* 29(2): 195-196.
- Hidron, A., N. Vogenthaler, J. I. Santos-Preciado, A. J. Rodriguez-Morales, C. Franco-Paredes and A. Rassi, Jr. 2010 Cardiac involvement with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev* 23(2): 324-349.
- Kierszenbaum, F. 1999 Chagas' disease and the autoimmunity hypothesis. *Clin Microbiol Rev* 12(2): 210-223.
- Koberle, F. 1968 Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. *Adv Parasitol* 6: 63-116.
- Ley, V., N. W. Andrews, E. S. Robbins and V. Nussenzweig 1988 Amastigotes of *Trypanosoma cruzi* sustain an infective cycle in mammalian cells. *J Exp Med* 168(2): 649-659.
- Lopes, E. R., A. Rocha, A. C. Meneses, M. A. Lopes, M. C. Fatureto, G. P. Lopes and E. Chapadeiro 1989 [Prevalence of visceromegalies in necropsies carried out in Triangulo Mineiro from 1954 to 1988]. *Rev Soc Bras Med Trop* 22(4): 211-215.
- Lukes, J., D. L. Guilbride, J. Votypka, A. Zikova, R. Benne and P. T. Englund 2002 Kinetoplast DNA network: evolution of an improbable structure. *Eukaryot Cell* 1(4): 495-502.
- Lupi, O., B. L. Bartlett, R. N. Haugen, L. C. Dy, A. Sethi, S. N. Klaus, J. Machado Pinto, F. Bravo and S. K. Tying 2009 Tropical dermatology: Tropical diseases caused by protozoa. *J Am Acad Dermatol* 60(6): 897-925; quiz 926-898.
- Marin-Neto, J. A., E. Cunha-Neto, B. C. Maciel and M. V. Simoes 2007

- Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* 115(9): 1109-1123.
- Matsuda, N. M., S. M. Miller and P. R. Evora 2009 The chronic gastrointestinal manifestations of Chagas disease. *Clinics (Sao Paulo)* 64(12): 1219-1224.
- Maya, J. D., B. K. Cassels, P. Iturriaga-Vasquez, J. Ferreira, M. Faundez, N. Galanti, A. Ferreira and A. Morello 2007 Mode of action of natural and synthetic drugs against *Trypanosoma cruzi* and their interaction with the mammalian host. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 146(4): 601-620.
- Meneghelli, U. G. 2004 Chagasic enteropathy. *Rev Soc Bras Med Trop* 37(3): 252-260.
- Ministério, de, Saúde, Secretaria, de, Vigilância, em and Saúde. 2005 Brazilian Consensus on Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 38((suppl 3)): 7-29.
- Monteon-Padilla, V., N. Hernandez-Becerril, M. A. Ballinas-Verdugo, A. Aranda-Fraustro and P. A. Reyes 2001 Persistence of *Trypanosoma cruzi* in chronic chagasic cardiopathy patients. *Arch Med Res* 32(1): 39-43.
- Morel, C. M. 1999 Chagas disease, from discovery to control - and beyond: history, myths and lessons to take home. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94 Suppl 1: 3-16.
- Mortara, R. A. 1991 *Trypanosoma cruzi*: amastigotes and trypomastigotes interact with different structures on the surface of HeLa cells. *Exp Parasitol* 73(1): 1-14.
- Navarro, M. C., A. R. De Lima, J. Askue and V. T. Contreras 2003 Morphological comparison of axenic amastigogenesis of trypomastigotes and metacyclic forms of *Trypanosoma cruzi*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98(1): 83-91.
- Nickerson, P., P. Orr, M. L. Schroeder, L. Sekla and J. B. Johnston 1989 Transfusion-associated *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic area. *Ann Intern Med* 111(10): 851-853.
- Pan, A. A. and D. McMahon-Pratt 1989 Amastigote and epimastigote stage-specific components of *Trypanosoma cruzi* characterized by using monoclonal antibodies. Purification and molecular characterization of an 83-kilodalton amastigote protein. *J Immunol* 143(3): 1001-1008.
- Parker, E. R. and A. Sethi 2011 Chagas disease: coming to a place near you. *Dermatol Clin* 29(1): 53-62.
- Perez, A. A., A. L. Ribeiro, M. V. Barros, M. R. de Sousa, R. J. Bittencourt, F. S. Machado and M. O. Rocha 2003 Value of the radiological study of the thorax for diagnosing left ventricular dysfunction in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 80(2): 208-213, 202-207.
- Pinazo, M. J., E. Canas, J. I. Elizalde, M. Garcia, J. Gascon, F. Gimeno, J. Gomez, F. Guhl, V. Ortiz, J. Posada Ede, S. Puente, J. Rezende, J. Salas, J. Saravia, F. Torrico, D. Torrus and B. Trevino 2010 Diagnosis, management and

- treatment of chronic Chagas' gastrointestinal disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Gastroenterol Hepatol* 33(3): 191-200.
- Pinto Dias, J. C. 2006 The treatment of Chagas disease (South American trypanosomiasis). *Ann Intern Med* 144(10): 772-774.
- Pontes-de-Carvalho, L., C. C. Santana, M. B. Soares, G. G. Oliveira, E. Cunha-Neto and R. Ribeiro-dos-Santos 2002 Experimental chronic Chagas' disease myocarditis is an autoimmune disease preventable by induction of immunological tolerance to myocardial antigens. *J Autoimmun* 18(2): 131-138.
- Punukollu, G., R. M. Gowda, I. A. Khan, V. S. Navarro and B. C. Vasavada 2007 Clinical aspects of the Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 115(3): 279-283.
- Rassi, A., Jr., A. Rassi and W. C. Little 2000 Chagas' heart disease. *Clin Cardiol* 23(12): 883-889.
- Rassi, A., Jr., A. Rassi, W. C. Little, S. S. Xavier, S. G. Rassi, A. G. Rassi, G. G. Rassi, A. Hasslocher-Moreno, A. S. Sousa and M. I. Scanavacca 2006 Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med* 355(8): 799-808.
- Rassi, A., Jr., A. Rassi and J. A. Marin-Neto 2010 Chagas disease. *Lancet* 375(9723): 1388-1402.
- Rassi, A., Jr., S. G. Rassi and A. Rassi 2001 Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 76(1): 75-96.
- Rincon, L. G., M. O. Rocha, M. T. Pires, B. G. Oliveira, C. Barros Vda, M. V. Barros and A. L. Ribeiro 2006 [Clinical profile of Chagas and non-Chagas' disease patients with cardiac pacemaker]. *Rev Soc Bras Med Trop* 39(3): 245-249.
- Riou, G. and E. Delain 1969 Abnormal circular DNA molecules induced by ethidium bromide in the kinetoplast of *Trypanosoma cruzi*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 64(2): 618-625.
- Rocha, G. M., S. H. Seabra, K. R. de Miranda, N. Cunha-e-Silva, T. M. de Carvalho and W. de Souza 2010 Attachment of flagellum to the cell body is important to the kinetics of transferrin uptake by *Trypanosoma cruzi*. *Parasitol Int* 59(4): 629-633.
- Salazar Schettino, P. M., M. Bucio Torres, M. Cabrera Bravo and A. L. Ruiz Hernandez 2011 [Chagas disease in Mexico. Report of two acute cases]. *Gac Med Mex* 147(1): 63-69.
- Satoh, F., H. Tachibana, I. Hasegawa and M. Osawa 2010 Sudden death caused by chronic Chagas disease in a non-endemic country: Autopsy report. *Pathol Int* 60(3): 235-240.
- Shevach, E. M. 2000 Regulatory T cells in autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 18: 423-449.

- Soares, M., L. Pontes-De-Calvaho and R. Ribeiro-Dos-Santos 2001 The pathogenesis of Chagas' disease: when autoimmune and parasite-specific immune responses meet. *An Acad Bras Cienc* 73: 547-559.
- Sosa, E., M. Scanavacca and A. d'Avila 2001 Transthoracic epicardial catheter ablation to treat recurrent ventricular tachycardia. *Curr Cardiol Rep* 3(6): 451-458.
- Sosa Estani, S., E. L. Segura, A. M. Ruiz, E. Velazquez, B. M. Porcel and C. Yampotis 1998 Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 59(4): 526-529.
- Tanowitz, H. B., F. S. Machado, L. A. Jelicks, J. Shirani, A. C. de Carvalho, D. C. Spray, S. M. Factor, L. V. Kirchhoff and L. M. Weiss 2009 Perspectives on *Trypanosoma cruzi*-induced heart disease (Chagas disease). *Prog Cardiovasc Dis* 51(6): 524-539.
- Tarleton, R. (2003). *Trypanosoma cruzi* and Chagas disease: cause and effect. In: Tyler KM, Miles MA, eds. *World class parasites: American trypanosomiasis*. World class parasites: American trypanosomiasis. K. Tyler and M. Miles. Boston, MA, Kluwer Academic Publishers: 107-116.
- Tarleton, R. L. 2001 Parasite persistence in the aetiology of Chagas disease. *Int J Parasitol* 31(5-6): 550-554.
- Tarleton, R. L. and L. Zhang 1999 Chagas disease etiology: autoimmunity or parasite persistence? *Parasitol Today* 15(3): 94-99.
- Tarleton, R. L., L. Zhang and M. O. Downs 1997 "Autoimmune rejection" of neonatal heart transplants in experimental Chagas disease is a parasite-specific response to infected host tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(8): 3932-3937.
- Teixeira, A. R., M. M. Hecht, M. C. Guimaro, A. O. Sousa and N. Nitz 2011 Pathogenesis of chagas' disease: parasite persistence and autoimmunity. *Clin Microbiol Rev* 24(3): 592-630.
- Teixeira, A. R., N. Nitz, M. C. Guimaro, C. Gomes and C. A. Santos-Buch 2006 Chagas disease. *Postgrad Med J* 82(974): 788-798.
- Tomlinson, S., F. Vandekerckhove, U. Frevert and V. Nussenzweig 1995 The induction of *Trypanosoma cruzi* trypomastigote to amastigote transformation by low pH. *Parasitology* 110 (Pt 5): 547-554.
- Torrice, F., C. Alonso-Vega, E. Suarez, P. Rodriguez, M. C. Torrice, M. Dramaix, C. Truyens and Y. Carlier 2004 Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg* 70(2): 201-209.
- Tyler, K. M. and D. M. Engman 2001 The life cycle of *Trypanosoma cruzi* revisited. *Int J Parasitol* 31(5-6): 472-481.
- Velasco-Castrejon, O. and C. Guzman-Bracho 1986 [Importance of Chagas disease in Mexico]. *Rev Latinoam Microbiol* 28(3): 275-283.

- Villalta, F. and F. Kierszenbaum 1982 Growth of isolated amastigotes of *Trypanosoma cruzi* in cell-free medium. *J Protozool* 29(4): 570-576.
- Viotti, R., C. Vigliano, H. Armenti and E. Segura 1994 Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 127(1): 151-162.
- Viotti, R., C. Vigliano, B. Lococo, M. G. Alvarez, M. Petti, G. Bertocchi and A. Armenti 2009 Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: fears and realities. *Expert Rev Anti Infect Ther* 7(2): 157-163.
- WHO (2002). Control of Chagas disease. Second report of the WHO Expert Committee. Technical report series no 905. Geneva, World Health Organization.
- Zeledon, R. and J. E. Rabinovich 1981 Chagas' disease: an ecological appraisal with special emphasis on its insect vectors. *Annu Rev Entomol* 26: 101-133.