

Nuevos casos agudos de enfermedad de Chagas en el Occidente de Venezuela.

Néstor Añez⁽¹⁾, Gladys Crisante⁽¹⁾, Henry Parada⁽²⁾

RESUMEN

Se presentan 9 nuevos casos agudos de enfermedad de Chagas en pacientes procedentes de regiones endémicas de los estados Barinas (7) y Trujillo (2) al occidente de Venezuela, 2 de los cuales (22%) fueron fatales. Se dan detalles clínicos, seroparasitológicos y moleculares en cada caso, y se discuten aspectos ecoepidemiológicos. Se concluye sobre la transmisión activa de *Trypanosoma cruzi* en estas regiones y se clama por el establecimiento de una política de estado para el control de la enfermedad de Chagas en Venezuela.

Palabras clave: enfermedad Chagas aguda, Venezuela.

ABSTRACT

New acute cases of Chagas disease in western Venezuela.

Nine new cases of acute Chagas disease in patients from Barinas and Trujillo states in Western Venezuela are presented. Two out of the 9 studied cases (22%) were fatal. Clinical, sero-parasitologic, molecular and eco-epidemiologic details are discussed. The present report allowed us to conclude about the active *Trypanosoma cruzi* transmission in Venezuela. Recommendation to establish control of Chagas disease as a policy of state is given.

Key words: acute Chagas disease, Venezuela.

"... no es fácil concebir como podría ese hombre de nuestros campos pobrecito y miserable librar su cuerpo de esa parasitosis, contra la cual no disponemos de ningún medicamento efectivo..."

J.F. Torrealba, 1959

INTRODUCCIÓN

En previas publicaciones se ha dejado constancia de la necesidad de instaurar una ley nacional en la que se declare el control de la enfermedad de Chagas en Venezuela como una política de estado (1). Los argumentos que apoyan la sugerencia anterior se basan fundamentalmente en recientes hallazgos de 11% de seropositividad a *Trypanosoma cruzi* en cerca de 4.000 muestras analizadas en 75 localidades endémicas de 10 estados del territorio nacional, siendo el 8,5% de éstas pertenecientes a niños entre 0 a 10 años (1,2). Asimismo, durante la última década se ha logrado detectar en estados del occidente del país un apreciable número de pacientes chagásicos agudos, quienes además de la típica sero-reactividad mostraban parásitos circulantes en hasta un 71% de los seropositivos, registrándose una constante miocarditis aguda y una mortalidad de hasta 6,8% (1,4). De lo anterior puede deducirse con preocupación extrema que en lugar de un efectivo control o erradicación de la enfermedad de

Chagas en Venezuela como consecuencia de la campaña anti-chagásica iniciada hace 46 años, emergen en los inicios de este siglo, en algunos estados del occidente del país, tantos casos agudos como aquellos señalados para comienzos del siglo pasado. En el presente trabajo se muestra evidencia sobre la detección, durante los dos últimos años, de 9 nuevos casos agudos de enfermedad de Chagas, provenientes de los estados Barinas y Trujillo, 2 de los cuales resultaron fatales.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Durante el período enero 2006 marzo 2007, fueron detectados un total de 9 casos agudos provenientes de los estados Barinas (7) y Trujillo (2), de los cuales 2 (22,2%) resultaron casos fatales.

La edad promedio de los pacientes fue de 31,3±18 años con un rango de 9 a 60 años, correspondientes a 3 (33%) hembras y 6 (67%) varones.

Todos los pacientes provenían de áreas endémicas para la enfermedad de Chagas, donde existen factores de riesgo de transmisión chagásica, siendo uno de los más notorios la presencia de triatominos en palmeras del género *Attalea* (=Scheelea) ubicadas aproximadamente a 50 m de las viviendas, las cuales lucían en buen estado estructural habiendo sido construidas según cánones urbanos y mantenidas higiénicamente en ausencia de insectos vectores intradomiciliariamente.

Sintomatología clínica registrada.

En los 9 pacientes chagásicos estudiados, una variada manifestación de signos y síntomas clínicos fue detectada. Entre los más comúnmente observados se incluyen cuadros febriles prolongados por 30-60 días con predominio vespertino, cefaleas, edema bipalpebral o signo de Romaña, mialgias, astralgias, disneas, edemas, agotamiento extremo, insuficiencia cardíaca, hepato-esplenomegalia, dolor torácico inespecífico, taquicardias y derrame pericárdico.

Al examen cardiovascular fue registrado desde un espectro de un electrocardiograma (EKG) normal a espectro anormal, sugiriendo en algunos casos trastornos de conducción de rama derecha de bloqueo incompleto, habiéndose detectado además signos de isquemia miocárdica con presencia de onda T negativa en cara anterior y, en otros casos, supradesnivel del segmento ST, hallazgos que sugieren compromiso en el músculo cardíaco causados por la presencia de *T. cruzi*. Desde el punto de vista radiológico, similar a lo observado en el EKG, en algunos casos fue apreciado un telex de torax (Rx) normal, mientras que en otros casos fueron detectados signos de crecimiento ventricular izquierdo y evidencias de hipertensión venosa capilar pulmonar, además de derrame pleural, hallazgos que sugieren disfunción ventricular izquierda. El Ecocardiograma (Eco) reveló evidencias de diámetros y volúmenes aumentados, con disfunción ventricular izquierda con registros de fracción de eyección moderadamente deprimida con valores que oscilaron entre 37% y 42%. En la Tabla 1 se detallan los principales signos y síntomas clínicos detectados en cada caso y en la Tabla 2 se registra los resultados de normalidad y anormalidad observados cuando se aplicaron exámenes de EKG, Rx y Ecocardiograma.

(1) Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Departamento de Biología, Investigaciones Parasitológicas "J.F. Torrealba", Mérida, 5101, Venezuela.
(2) Hospital "Luis Razetti", Unidad de Cardiología, Barinas, Venezuela.

Correspondencia: Néstor Añez. E-mail: nanes@ula.ve

Financiamiento: proyectos CDCHT-ULA-C-1209-03-05 y FONACIT-G-2005000370.

Tabla 1. Signos y síntomas clínicos registrados en los pacientes chagásicos agudos estudiados.

Código Caso	Edad (Años)	Sexo	Fiebre	Cefalea	Romaña	Mialgia	Insufic. Cardíaca	Disnea	Edema	Hepato megalia	Dolor Torácico	Taquicardia	Derrame Pericárdico
B-1	11	M	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-
B-2	9	F	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+
B-3	18	F	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
B-4*	40	F	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
B-5*	60	M	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
B-6	60	M	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+
B-7	35	M	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+
T-1	23	F	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	-
T-2	26	M	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+

*: Caso Fatal

Tabla 2. Relación de normalidad-anormalidad detectada en exámenes realizados en pacientes chagásicos agudos del occidente de Venezuela.

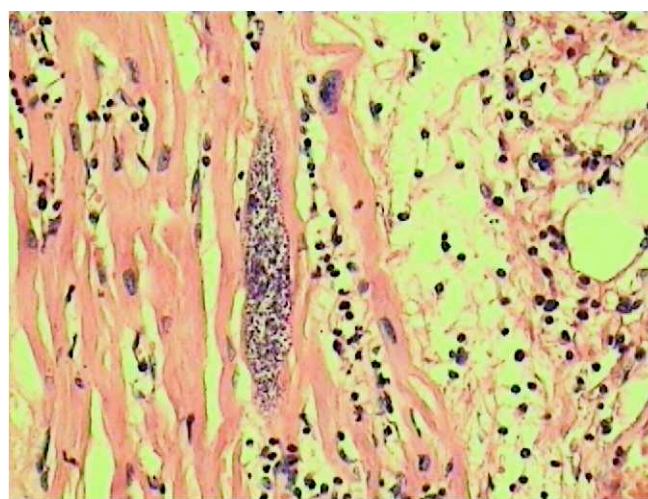
Código Paciente	Rx	EKG	Eco
B-1	N	A	N
B-2	A	A	A
B-3	A	A	A
B-4	NR	NR	NR
B-5	A	A	A
B-6	NR	A	A
B-7	NR	A	A
T-1	N	N	N
T-2	A	A	A

Rx: Telex Torax; EKG: Electrocardiograma; Eco: Ecocardiograma
N: Normal; A: Anormal; NR: No realizado.**Examen parasitológico.**

Formas sanguíneas de *Trypanosoma cruzi*, en láminas coloreadas con Giemsa, fueron detectadas en algunos de los pacientes examinados. La Fig. 1 muestra tripomastigotes sanguíneos presentes en la circulación de uno de los pacientes fallecidos. Asimismo, nidos de amastigotes fueron observados en muestras de corazón obtenidas de necropsia practicada en otro de los casos fatales (Fig.2).

**Figura 1.** Tripomastigote de *Trypanosoma cruzi* detectado en sangre de paciente chagásico agudo fallecido.**Examen serológico.**

Exceptuando los casos fatales, los 7 pacientes restantes fueron muestreados y examinados serológicamente con la finalidad de corroborar la sospecha clínica de enfermedad de Chagas agudo. Para tal fin fueron utilizadas la técnica de aglutinación directa (TAD) y la prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI), incluyendo la detección específica de Ig M e Ig G anti-*T.cruzi* con esta última prueba como fue señalado en previas publicaciones (3,5).

**Figura 2.** Nido de amastigote de *Trypanosoma cruzi* en corazón de paciente chagásico agudo fallecido.

Para la fecha de la realización de las pruebas serológicas en nuestro laboratorio había transcurrido entre 30 a 60 días de iniciado el proceso de infección por *T. cruzi*. Como era de esperarse, los 7 pacientes examinados resultaron seropositivos. Sin embargo, en dos de ellos fueron detectados niveles de Ig M lo suficientemente elevados, indicando la existencia de la fase aguda de la enfermedad de Chagas. El resto aunque seropositivos con niveles considerables en las pruebas con antígeno polivalente, presentaban niveles de Ig correspondientes a la fase crónica (Ig G elevada) o inaparente (Ig M e Ig G bajas) según previas clasificaciones (5).

La Tabla 3 resume los resultados obtenidos en relación con los niveles de anticuerpos anti-*T.cruzi* detectados en los diferentes pacientes.

Detección de infección por *Trypanosoma cruzi* en triatomíneos.

Siguiendo captura y disección de ejemplares de *Rhodnius prolixus* capturados en palmeras ubicadas en las cercanías de las viviendas de los dos casos fatales, infección con formas infectivas de *T.cruzi* fueron detectadas en los insectos capturados en ambas localidades.

La gran carga parasitaria obtenida de la disección de los tubos

Tabla 3. Niveles de anticuerpos detectados en pacientes chagásicos con distintas técnicas serológicas.

Código Paciente	TAD	IFI	IgM	IgG
B-1	1:2048	1:128	1:32	1:512
B-2	1:64	1:64	1:128	1:32
B-3	1:128	1:128	1:64	1:32
B-6	NEG	NEG	NEG	NEG
B-7	1:128	1:128	1:64	NEG
T-1	1:512	1:64	1:1024	1:256
T-2	1:4096	1:256	1:512	1:128

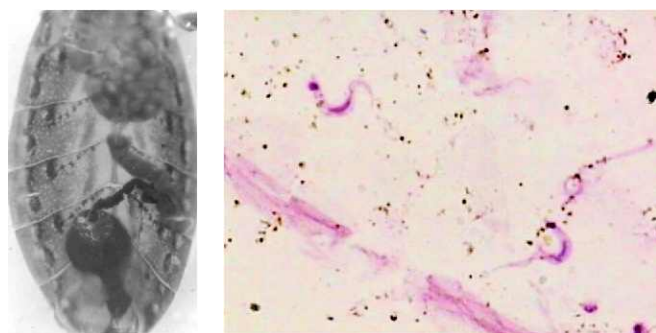


Figura 3. Formas metacíclicas infectivas de *Trypanosoma cruzi* observadas en tubo digestivo de *Rhodnius prolixus* capturado en palmeras cercanas a vivienda de caso fatal de enfermedad de Chagas.

digestivos de los ejemplares disecados permitió obtener aislados en cultivo *in vitro*, utilizados para posterior caracterización molecular. La Fig.3 muestra formas metacíclicas de *T. cruzi* coloreadas en lámina portaobjeto luego de obtenidas de la ampolla rectal de *R. prolixus* capturados en palmeras del género *Attalea* (=Scheelea).

Caracterización molecular de aislados de *Trypanosoma cruzi*.

Con la finalidad de caracterizar el linaje de *T. cruzi* circulante en un área donde se registró un caso fatal de enfermedad de Chagas, fue realizado un aislamiento de ADN a partir de muestras de tejido cardíaco obtenida por necropsia, en el cual fueron registrados numerosos nidos de amastigotes, y de formas flageladas contenidas en el tubo digestivo de triatomíneos capturados en palmeras en las cercanías de la vivienda del caso fatal. En ambos casos la extracción de ADN fue realizada utilizando el método clásico de fenol-cloroformo (6). El ADN obtenido fue procesado por ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando “primers” diseñados de genes 24 S α -ribosomal y de la región intergénica del minixón, los amplificados fueron separados electroforéticamente en geles de agarosa al 3% y coloreados con bromuro de etidio según Souto et al (7).

El ensayo de PCR arrojó resultados concordantes para ambas muestras, observándose bandas específicas a 110 pb y 350 pb, para los genes ribosomales y de mini-exón respectivamente, lo cual corresponde a la descripción del linaje I de *T. cruzi* (6). La Fig. 4 muestra los resultados del ensayo de PCR en muestras humanas y triatomíneas de *T. cruzi*, en la cual se constata la circulación de *T. cruzi* I tanto en los insectos vectores como en el hospedador humano en el que es capaz de causar cuadros severos de miocarditis chagásica.

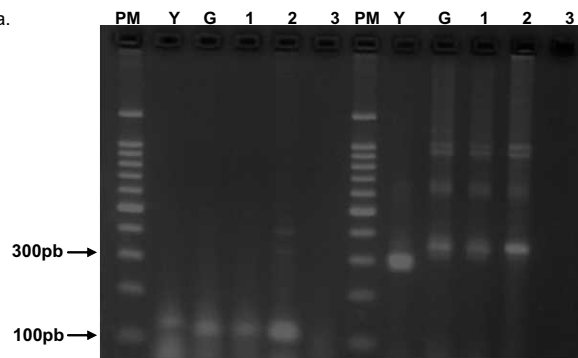


Figura 4. Tipificación de *Trypanosoma cruzi* en muestra de corazón de caso fatal y de parásitos de tubo digestivo de *Rhodnius prolixus* colectados en palmera cerca de la vivienda. Y: Aislado de referencia *T. cruzi* II; G: Aislado de referencia *T. cruzi* I.; 1: Muestra de corazón de caso fatal; 2: Muestra de tubo digestivo de *R. prolixus*; PM: Marcador de peso molecular.

CONCLUSIONES

Los resultados sobre los casos agudos de enfermedad de Chagas presentados y comentados en el presente trabajo permiten las siguientes conclusiones:

1. La enfermedad de Chagas pareciera estar re-emergiendo en Venezuela a juzgar por la demostración de una activa transmisión evidenciada por la reciente detección de casos agudos en entidades federales ubicadas al occidente del país, dos de los cuales resultaron fatales.
2. Pareciera que existe un marcado descuido en la aplicación del programa de control de triatomíneos vectores de *T. cruzi*, lo cual trae como consecuencia el resurgimiento de la transmisión vectorial en áreas donde la enfermedad de Chagas es considerada como endémica. Aunado a esto, existe el peligro potencial de transmisión chagásica en casas libres de triatomíneos, como en los casos presentados en el presente trabajo.
3. La presencia de triatomíneos en palmeras cercanas a los domicilios, a los cuales invade sin llegar a colonizar, portando el mismo linaje que el detectado en casos humanos fatales, pone en evidencia que estamos en presencia de una nueva situación epidemiológica, la cual pareciera diferenciarse de la bien conocida clásica manera de interpretar la transmisión chagásica con la domiciliación triatomínica.
4. La presencia de *T. cruzi* I en muestras de corazón de un caso fatal, demuestra que este linaje es capaz de producir en Venezuela cuadros severos no antes señalados en la literatura latinoamericana. Esto pareciera corroborarse por la observación de anomalías en el EKG, Rx y Eco en tenores cercanos al 100% de los pacientes y la detección de derrame pericárdico en el 77% de los casos registrados en el presente trabajo.
5. Se mantiene el clamor antes expresado por la adopción a nivel nacional de una ley que declare la lucha anti-chagásica como una política de estado en Venezuela, donde además se exprese la obligatoriedad de reportar los casos detectados en el territorio del país.

AGRADECIMIENTOS

Los autores dedican este modesto aporte a la memoria del Prof. Dr. José Witremundo Torrealba, quien una vez nos hizo sensible a estos problemas y nos sembró en el alma, para siempre, la responsabilidad de buscar los casos dondequiera.

que se sucedan, diagnosticarlos bien, tratarlos adecuadamente, pero por sobre todas las cosas comprenderlos en su justo nivel. Asimismo, expresan su agradecimiento al inspector Marcos Cesar Aguilera por su apoyo en trabajos de campo y su magistral conducción para dar con los lugares más recónditos. Se agradece al servicio de endemias rurales de Barinas su presta colaboración y muy especialmente a los pacientes por su comprensión y estímulo para que el país todo conozca estos casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Añez N, Crisante G, Rojas A. Update on Chagas Disease in Venezuela. A Review. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2004, 99:781-787.
2. Añez N, Crisante G, Rojas A, Diaz N, Añez-Rojas N, Carrasco H, et al. La cara oculta de la enfermedad de Chagas en Venezuela. Bol Mal Salud Amb 2003, 43:45-57.
3. Añez N, Carrasco H, Parada H, Crisante G, Rojas A, et al. Acute Chagas Disease in western Venezuela: A clinical, seroparasitologic, and epidemiologic study. Am J Trop Med Hyg, 1999, 60:215-222.
4. Parada H, Carrasco H, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas disease: a clinical, parasitological and histopathological study. Int J Cardiol, 1997, 60:49-54.
5. Añez N, Crisante G, Rojas A, Carrasco H, Parada H, Yopez Y, et al. Detection and significance of inapparent infection in Chagas disease in western Venezuela. Am J Trop Med Hyg, 2001, 65:227-232.
6. Añez N, Crisante G, Maia da Silva F, Rojas A, Carrasco H, Umezawa ES, et al. Predominance of lineage I among Trypanosoma cruzi isolates from Venezuelan patients with different clinical profiles of acute Chagas disease. Trop Med Inter Health, 2004, 9:1319-1326.
7. Souto RP, Fernández O, Macedo AM, Campbell DA, Zingales B. DNA markers define two major phylogenetic lineages of Trypanosoma cruzi. Mol Bioch Parasitol, 1996, 83:141-152.