

Enfermedad de Chagas sistémico en fase aguda por transmisión oral: diagnóstico integral de un caso autopsiado.

Jony Suárez*, Claudia B de Suárez**, Belkisyolé Alarcón de Noya***, Raúl Espinosa*, Miguel Ángel Chiurillo****, Ayarit Villaroel P**, Francis De Martín*, Manuel Paiva***** Zoraida Díaz-Bello***, Elvis Valderrama*****, Darlene Estrada*, Elianca Vivas*

RESUMEN

Se presenta el primer caso autopsiado en Venezuela con enfermedad de Chagas por transmisión oral. Se trata de una joven de 24 años de edad con 8 semanas de embarazo quien contrajo la enfermedad conjuntamente con 71 niños y 14 adultos, la mayoría integrantes de la comunidad escolar "Rómulo Monasterios" en la localidad de Chichiriviche de la Costa en el estado Vargas, donde ocurrió el segundo brote agudo de enfermedad de Chagas por transmisión oral registrado en Venezuela. El diagnóstico epidemiológico, clínico, serológico y parasitológico en sangre y líquido pleural extraídos en vida, fueron confirmados con los hallazgos histopatológicos y moleculares (PCR) de los tejidos. Se plantean las características peculiares del caso así como algunos aspectos de la transmisión oral, ampliamente estudiados en nuestro país en animales de experimentación.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. Fase aguda. Transmisión oral. Miocarditis aguda chagásica. PCR. Embarazo.

SUMMARY

The first autopsy case with Chagas disease by oral transmissions in Venezuela is presented. This is a 24-year-old girl with 8 weeks of pregnancy who contracted the disease together with 71 children and 14 adults, the majority members of the school community "Rómulo Monasterios" in the town of Vargas State, where occurred the second acute Chagas disease outbreak by oral transmission in Venezuela. The epidemiological, clinical, serological and parasitological diagnosis in the blood and pleural fluid

extracted in life, were confirmed with the histopathology and molecular (PCR) findings in the tissues. Special features of the case are shown, as well as, some aspects of oral transmission widely studied in our country in experimental animals.

Key words: Chagas' disease. Acute phase oral transmission. Acute Chagasic myocarditis. PCR. Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

Los casos humanos de enfermedad de Chagas (ECh) en fase aguda por transmisión oral son la forma más rara de transmisión. Sin embargo, en la última década, se han registrado brotes de ECh en fase aguda por este medio de transmisión en varios países de América Latina y la ECh ya se considera entre las enfermedades transmitidas por alimentos (1). En el ciclo selvático, la transmisión oral de esta enfermedad es habitual entre los pequeños mamíferos. En algunos países principalmente en Brasil se han descrito varias micro-epidemias de ECh en poblaciones humanas infectadas con jugo de caña de azúcar, jugo de coco, leche, frutas como el acai, contaminados con las heces infectadas de los vectores (2-5). Añez y col., demostraron la sobrevivencia de *Trypanosoma cruzi*, agente causal de esta dolencia, en varios alimentos y su correspondiente infectividad (6).

* Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. Hospital Miguel Pérez Carreño (Servicio de Anatomía Patológica, Unidad de Ginecología y Obstetricia, Unidad de Cardiología).

** Sección de Patología Cardiovascular. Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O'Daly". Facultad de Medicina. UCV.

*** Sección de Inmunología. Instituto de Medicina Tropical "Dr. Félix Pifano" Facultad de Medicina. UCV.

**** Laboratorio de Genética Molecular "Dr. Jorge Yunis-Turbay". Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado.

*****Departamento de Patología. Decanato de Ciencias de la Salud. Universidad Centro-Occidental "Lisandro Alvarado".

*****Dirección Regional de Salud. Coordinación de epidemiología. Distrito Capital. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Venezuela.

En Venezuela, no se habían reportado casos de transmisión oral comprobados en grupos humanos sino hasta el año 2007, cuando ocurrió en 103 integrantes de un grupo escolar en el Municipio Chacao en Caracas. Las experticias de los inmunólogos tropicalistas, epidemiólogos, parasitólogos y cardiólogos demostraron que la enfermedad fue adquirida mediante la ingestión de jugo de guayaba elaborado fuera de las instalaciones del plantel. El diagnóstico de ECh se hizo con demostración parasitológica en la Sección de Inmunología del Instituto de Medicina Tropical. En esta primera microepidemia, falleció un niño de 5 años a quien no se le realizó estudio post-mortem (7,8).

En abril 2009, se presentó otro brote agudo de ECh, en la población costera de Chichiriviche de la Costa del Distrito Vargas, con las mismas características que la del año 2007. Se confirmaron 85 casos con dos pruebas serológicas, 71 niños y 14 adultos del plantel "Rómulo Monasterios". El parásito *Trypanosoma cruzi* se demostró bien por examen en fresco de sangre o procedente de cultivo, en más de la mitad de estas personas (Sección de Inmunología del Instituto de Medicina Tropical) (9). Fallecieron cuatro personas de 7, 9, 13 y 24 años de los cuales uno de ellos es el caso presentado (10).

Descripción del caso

El 28 de marzo 2009, una paciente femenina de 23 años de edad, natural y procedente de Chichiriviche de la Costa, Estado Vargas, trabajadora del Comedor escolar de esa localidad, consultó al Hospital Naval "Dr. Raúl Perdomo Hurtado", Catia La Mar, por cuadro febril acompañado de tos con expectoración verdosa, disnea a pequeños esfuerzos y edema en miembros inferiores. Anteriormente, había consultado a otro centro asistencial por cuadro febril que se inició el 5 de marzo de este año, estableciéndose la sospecha de tuberculosis por tos persistente y expectoración blanca amarillenta, resultando el examen de esputo negativo. Se indicó tratamiento sintomático con acetaminofen, por la sospecha de embarazo. En el Hospital Naval, se confirmó embarazo de 7 semanas con pruebas de laboratorio, manteniéndose la sospecha de tuberculosis por imagen sugestiva de "caverna" en la radiografía de tórax, adicionalmente se obtiene una serología positiva para el virus de inmunodeficiencia humana (HIV). El 6 de abril, es referida al Hospital "Dr. Rafael Medina Jiménez" de Pariata, con fiebre, taquicardia, astenia, artralgias, mialgias, cefalea, dolor abdominal, edema palpebral y en miembros superiores e inferiores. Aquí se asocia esta clínica a

la presentada por un grupo de pacientes hospitalizados procedentes de la misma localidad de la paciente, donde se detectó un brote de ECh agudo de posible transmisión oral. De este centro fue trasladada al Hospital "Dr. José María Vargas" de La Guaira, donde se encontró alteración del ritmo cardíaco y presencia de derrame pericárdico por estudio ecocardiográfico, decidiéndose su traslado al Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño".

La paciente ingresó a este último centro hospitalario el 06 de abril, y es evaluada inicialmente por el Servicio de Obstetricia donde se evidenció por ultrasonido vaginal, un embrión muerto retenido. La evaluación clínica mostró una paciente con palidez cutáneo-mucosa, edema facial, ligera disnea en reposo, frecuencia respiratoria de 27 x min, frecuencia cardíaca de 140 x min, tensión arterial de 97/62 mmHg, edema bpalpebral y en las cuatro extremidades, pulso arterial irregular. Los ruidos cardíacos arrítmicos con primer ruido variable sin tonos de baja tonalidad ni soplos, los ruidos pulmonares presentes en ambos campos sin agregados y hepato-esplenomegalia. La exploración neurológica fue normal. El electrocardiograma mostró fibrilación auricular con respuesta ventricular elevada y trastornos de repolarización del segmento ST. La relación cardiotorácica de 54 % sugirió crecimiento del ventrículo izquierdo en la radiografía de tórax (Figura 1). El ecocardiograma evidenció cavidades cardíacas de tamaño normal, con importante hipertrofia de las paredes del ventrículo izquierdo, hipocinesia del septum, cara inferior y lateral, con función sistólica moderadamente deprimida (fracción de eyección de 45 %) y derrame pericárdico que colapsa parcialmente el ventrículo derecho (Figura 2). Los exámenes de laboratorio mostraron descenso de la hemoglobina y hematocrito (8,3 g/dL y 24,2 %, respectivamente), con leucocitos $9\ 100 \times \text{mm}^3$ a predominio de linfocitos (59 %) y elevación discreta de ambas transaminasas. Se inició tratamiento con carvedilol y enalapril.

El 7 de abril, revirtió espontáneamente a ritmo sinusal y se intentó pericardiocentesis la cual fue fallida por su hepatomegalia. A pesar de no tener resultados parasitológicos, se recomendó iniciar benznidazol por vía oral, el cual se pospuso hasta realizar el vaciamiento uterino. El día 8 se realizó la pericardiocentesis, con el apoyo del Servicio de Cirugía Cardiovascular. El examen microscópico del frotis en fresco del líquido pericárdico evidenció la presencia de *T cruzi* lo que se realizó el diagnóstico definitivo de miopericarditis chagásica. Se practicó legrado uterino y la evaluación por la Unidad de

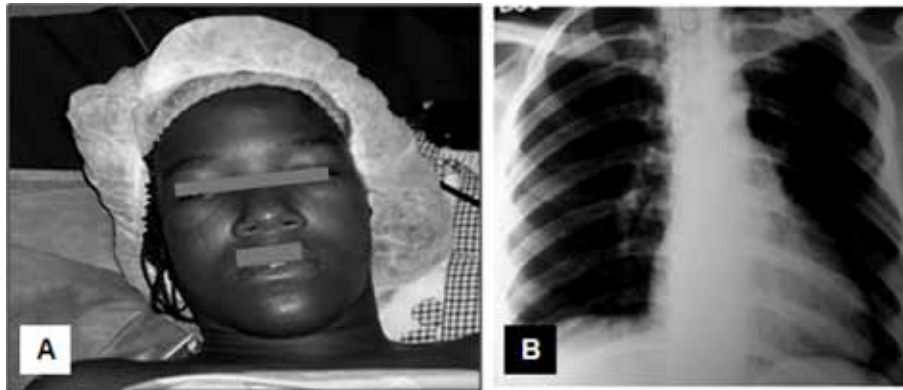


Figura 1. **A.** Aspecto del edema bipalpebral en la cara de la paciente. Síndrome endógeno, (Talice, 1944i). **B.** Radiografía de tórax que sugiere una dilatación del ventrículo izquierdo (VI). Fotografías: Cortesía Dr. Raúl Espinosa Mejía.

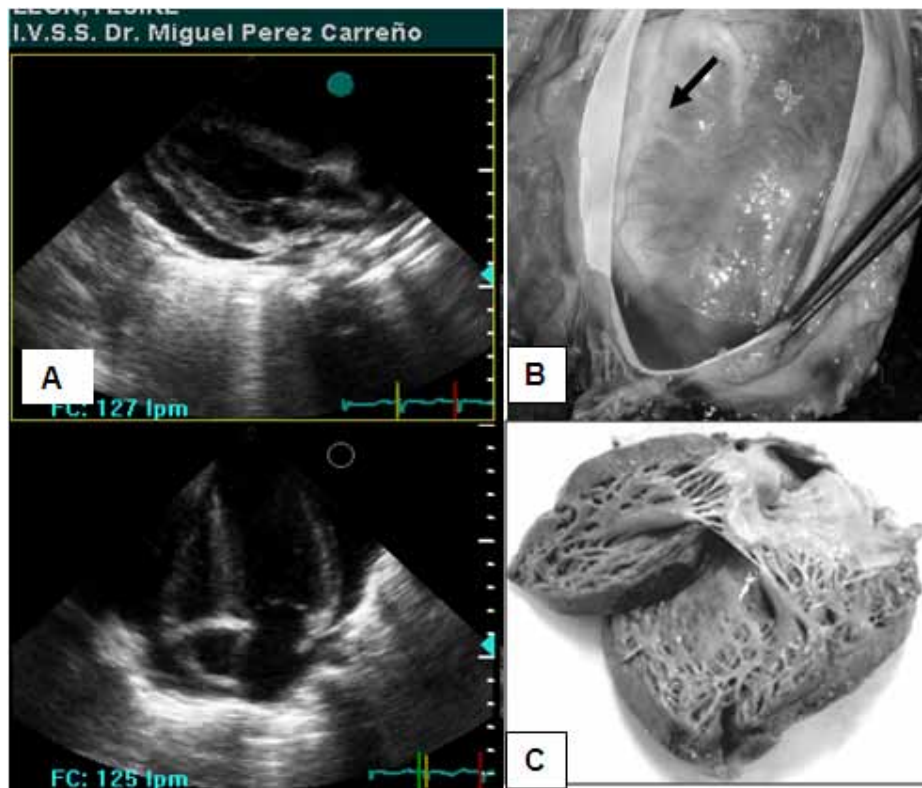


Figura 2. **A.** Imágenes ecocardiográficas que muestran unas cavidades de tamaño normal, aumento de grosor de las paredes del VI y derrame pericárdico. **B.** Aspecto macroscópico de la cavidad pericárdica abierta con presencia de derrame pericárdico y pericarditis focal (flecha). **C.** Aspecto de las cavidades cardíacas izquierdas con una discreta dilatación de cavidades y engrosamiento de paredes (hipertrofia excéntrica discreta) así como trabeculación del endocardio. Fotografías: cortesía del Dr. Raúl Espinosa Mejía y Dr. Jony Suárez.

Neumonología descartó tuberculosis pulmonar. El 9 de abril, es trasladada del Servicio de Obstetricia

al Área de Cuidados Coronarios, donde se comenzó tratamiento específico para *T. cruzi* con benznidazol

a dosis de 8 mg/kg peso/día en dos dosis. Mantuvo ritmo sinusal, sin arritmias cardíacas y las condiciones generales mejoraron en los siguientes días, con reducción del edema y la hepato-esplenomegalia. El día 12, presentó convulsión tónico-clónica y taquicardia ventricular, la cual se controló con cardioversión eléctrica manteniendo una fibrilación auricular con respuesta ventricular elevada y presencia de arritmia ventricular, se inició tratamiento con amiodarona endovenosa. Horas más tarde un episodio de fibrilación ventricular no logró revertir a procedimientos de desfibrilación eléctrica y a pesar de las maniobras de reanimación realizadas, la paciente falleció en horas de la madrugada del 13 de abril. Se le realizó autopsia ese mismo día.

Diagnósticos de ingreso

Miocardopatía chagásica aguda por clínica y nexo epidemiológico.

Embarazo de 7 semanas + tres días. Feto muerto retenido.

Trastornos del ritmo: fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida. Síndrome anémico.

Se descartaron las siguientes enfermedades: tuberculosis en el servicio de neumonología y la prueba de HIV fue negativa. Solo los Anticore de hepatitis B resultaron positivos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Procedimientos anatomopatológicos (autopsia)

Después de realizar la evisceración según las técnicas de rutina, se hizo la observación y descripción macroscópica de todos los órganos de las cavidades pleural, pericárdica y abdominal. Se fotografiaron los órganos más afectados y se seleccionaron las muestras de tejidos las cuales fueron inmediatamente fijadas en solución de formalina al 10 %. Posteriormente fueron incluidos en parafina y seccionadas con microtomo a un espesor de 5 a 7 micras aproximadamente. Las secciones histológicas se tiñeron con la solución doble de hematoxilina-eosina, Giemsa y tricrómico de Gomori, para ser examinadas al microscopio de luz. Las secciones de los restos ovulares fueron teñidas con Giemsa.

Para el estudio inmunohistoquímico convencional, se realizaron cortes de 2 micras de espesor en láminas pre tratadas con una solución adhesiva de poli-l-lysine (Sigma-Aldrich P8920) diluida en una proporción de 1:10. Luego de desparafinadas e hidratadas se

procedió a la recuperación antigénica para lo cual se colocaron en una solución de Buffer Citrato-Tween 20 (0,01 %) pH 6,2 por treinta minutos a una temperatura de 100° C en una vaporera de marca comercial Oster. Al terminar la recuperación, se dejaron enfriar a temperatura ambiente y se hizo la inhibición de la peroxidasa endógena con peróxido de hidrógeno al 3 % por diez min; luego se le hicieron tres lavados consecutivos con PBS Ph 7,4, para luego incubar con los siguientes anticuerpos por sesenta minutos: CD4 (Dako Monoclonal mouse anti-human clon MT310 dilución 1:10), CD8 (Dako monoclonal mouse anti-human clon C8/144B dilución 1:25), CD20 (Dako monoclonal mouse anti-human clon L26 dilución 1:400), CD 45ro (Dako monoclonal mouse anti-human clon UCHL1 dilución 1:100) y CD68 (Dako monoclonal anti-human clon EBM11 dilución 1:100). Al cumplirse el tiempo del anticuerpo primario se hicieron tres lavados consecutivos con PBS pH 7,4 para incubar con el sistema de visualización Dako En Vision dual link anti-mouse/anti-rabbit para DAB (Cat. K4065) por treinta minutos. Cumplido el tiempo, se realizaron tres nuevos lavados con PBS pH 7.4 para luego incubar con el cromógeno Dako DAB (cat. K3468) por siete minutos. Al finalizar el revelado, se lavaron las láminas con agua corriente, se contrastaron con hematoxilina de Mayer por un minuto, y se diferenciaron, deshidrataron y montaron con medio resinoso (Montex, marca comercial).

Diagnóstico parasitológico y serológico de enfermedad de Chagas

El examen parasitológico directo comprendió examen en fresco de sangre y del líquido del derrame pericárdico. El examen parasitológico indirecto se realizó con cultivo de sangre en medio LIT y la inoculación a ratones. El diagnóstico inmunológico se realizó por medio de la técnica de inmunoensayo enzimático (ELISA) (11) con conjugados anti-IgG y anti-IgM y la reacción de hemaglutinación indirecta (HI). Para ambas técnicas se empleó antígeno de epimastigotes de *Trypanosoma cruzi* deslipidizado. El punto de corte para los ensayos de ELISA fue de 0,200 de densidad óptica (DO) y mayor de 1/4 dilución para la HI (12).

La sangre completa se procesó para PCR (*Polymerase Chain Reaction*) con el mismo procedimiento del brote agudo anterior (8). Para la extracción de ADN se mezcló la muestra con igual volumen de 6M guanidine HCl /0,2M EDTA. La reacción de amplificación se dirigió a la detección

del fragmento de 330 pares de bases de ADN de minicírculo de kinetoplasto de *T. cruzi*. Para la tipificación genética del aislado de la paciente, se realizó la PCR para la amplificación del dominio divergente del gen ribosomal 24S, utilizando los primeros D71 y D72 (13). Este método genera bandas de ADN de 110 pb (específico para *T. cruzi I*) o 125 pb (específico *T. cruzi II*). Para la amplificación de la región intergénica del gen del mini-exon, se utilizaron los primeros TC, TCI y TCII como los describe Souto y col. (1996), los cuales generan bandas de 350 pb o 300 pb para *T. cruzi I* o *TCII*, respectivamente ¹³.

Detección de ADN de *Trypanosoma cruzi* en los tejidos

Para la detección de ADN de *T. cruzi* se llevó a cabo la reacción de PCR descrita en Chiurillo y col. (14), la cual se basa en la amplificación de un fragmento de 100 pares de bases (pb) específico de la región telomérica de los cromosomas de este parásito. Previamente se extrajo ADN genómico a partir de un corte de micrótopo de cada bloque (deparafinado con Xilol/etanol 99 %), mediante el kit DNeasy Tissue (QIAGEN) según las recomendaciones del fabricante. La amplificación fue llevada a cabo en un equipo *GeneAmp PCR System 2400* (Perkim Elmer) empleando 4 µl de muestra en un volumen final de 25 µl de reacción. Los productos de la reacción de amplificación fueron analizados mediante electroforesis en geles de agarosa al 1,5 % y observados con luz ultravioleta luego de teñir con bromuro de etidio en un sistema *GelLogic 200 Imaging System* (Kodak). Las imágenes fueron analizadas con el programa Molecular Imaging v.4.0.1.

Resultados serológicos, anatomopatológicos y moleculares

Diagnóstico de enfermedad de Chagas

Tanto en examen directo del fresco de sangre como del líquido pericárdico obtenido por pericardiocentesis, se visualizaron tripomastigotes móviles. Sangre completa fue inoculada a ratones y sembrada en medio de cultivo LIT del cual se obtuvo posteriormente el aislado parasitario. La determinación de anticuerpos IgG e IgM específicos anti-*Trypanosoma cruzi* resultó positiva (DO: 0,710 y DO: 0,420, respectivamente) así como la determinación de anticuerpos por hemaglutinación indirecta la cual fue positiva hasta la dilución 1/64. La PCR en sangre resultó positiva con la aparición de una banda en el gel de agarosa

de 330 pb, específica para *T. cruzi* (Figura 3). La caracterización molecular del aislado del parásito correspondió a *TCI*. (Figura 4).

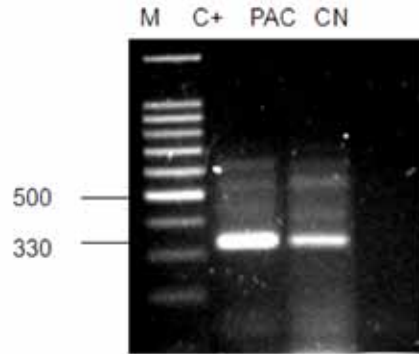


Figura 3. PCR para diagnóstico en sangre completa. Amplificación de ADN de kinetoplasto de *Trypanosoma cruzi* por PCR. M: marcador de tamaño del fragmento de ADN en nucleótidos. C+: Control positivo, ADN extraído de *T. cruzi* del aislado PM en cultivo. PAC: ADN extraído de la sangre del paciente. CN: Control negativo, mezcla de PCR sin ADN.

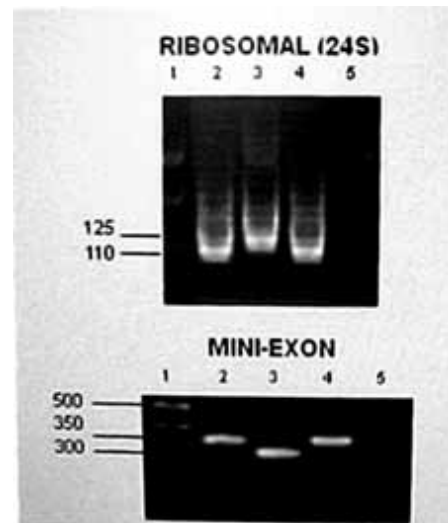


Figura 4. Tipificación del linaje por electroforesis en gel de agarosa (3 %) de productos de PCR generados por amplificación de la secuencia de ADN de genes ribosomal 24S y mini-exon y coloreados con bromuro de etidio. Línea 1: marcador de tamaño del fragmento de ADN en nucleótidos. Línea 2: ADN extraído de *T. cruzi* Tc I. Línea 3: ADN extraído de *T. cruzi* Tc II. Línea 4: ADN extraído del aislado del paciente. Línea 5: mezcla de PCR sin ADN.

Hallazgos anatomopatológicos macroscópicos

Los principales hallazgos patológicos de la autopsia se encontraron en el corazón, pulmón, riñón y útero, así como en los órganos más afectados por la insuficiencia cardíaca congestiva global: hidrótórax moderado; hepatoesplenomegalia; congestión pasiva crónica hepática (hígado con aspecto “en nuez de moscada”); congestión esplénica; adenopatías múltiples peritraqueales; peribronquicas, mesentéricas y periaórticas. El útero gravídico mostró una cavidad de 5x7 cm con escasos restos ovulares. Quistes ováricos foliculares. El pulmón presentó congestión pasiva crónica y neumonía bilateral. No se examinó la masa encefálica. Algunas imágenes macroscópicas se muestran en la Figura 5.

El corazón mostró un aumento de peso moderado (290 g) con hipertrofia excéntrica de ambas cavidades ventriculares y auriculares. El miocardio era pálido y flácido. No se observaron zonas de adelgazamiento parietal en región apical ni subvalvular mitral.

Los diagnósticos macroscópicos preliminares fueron: cavidad pericárdica con 55 cm de líquido cetrino; miocardiopatía dilatada de probable etiología chagásica; neumonía bilateral con hidrotórax bilateral; pielonefritis crónica; adenopatías peritraqueales, periaórticas y mesentéricas; hepatoesplenomegalia congestiva y bazo supernumerario.

Hallazgos histopatológicos

El estudio histológico de los pulmones, hígado, bazo, ganglios linfáticos, suprarrenales y riñón, mostró: congestión generalizada. Las lesiones más importantes se comprobaron en riñón, pulmón, endometrio y corazón: necrosis tubular aguda (*Pneumocystis jirovecii*), neumonía basal y congestión crónica pasiva pulmonar (hipertensión venocapilar pulmonar); endometritis aguda con necrosis focal y miocarditis chagásica aguda persistente, respectivamente. Se encontraron nidos de formas amastigotes de *Trypanosoma cruzi* en los parénquimas de varios órganos: corazón, pulmón, hígado, restos ovulares, bazo y ganglios linfáticos.

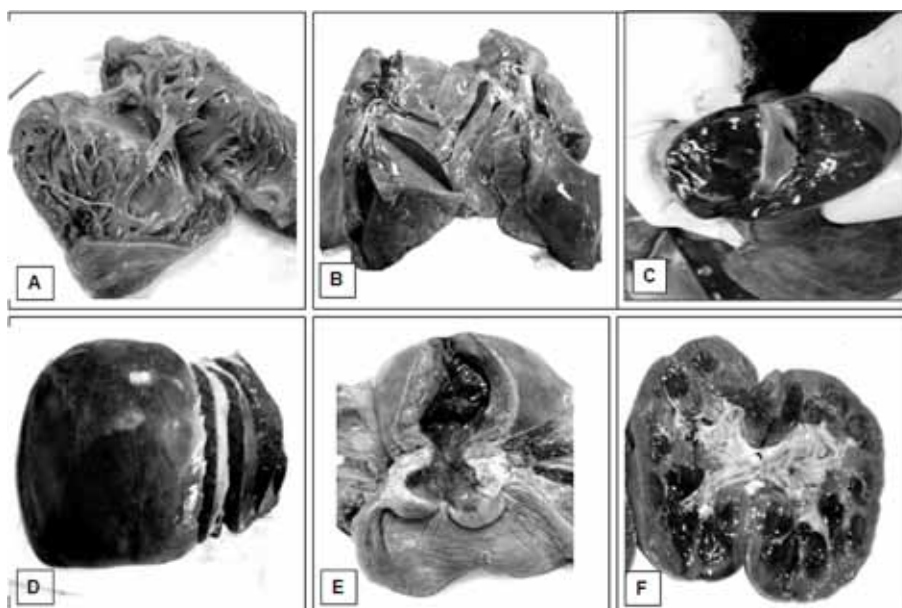


Figura 5. Aspecto macroscópico de varios órganos: **A:** Corazón.: ventrículo derecho y aparato valvular tricuspideo. La cavidad está dilatada. **B:** Pulmones con congestión crónica y neumonía bilateral. **C:** Bazo congestivo. **D:** Superficie externa del hígado con congestión crónica pasiva. **E:** Cavidad uterina conteniendo restos ovulares. **F:** Superficie de corte de un riñón con necrosis tubular aguda. Fotografías Dra Francis De Martín. Cortesía Dr. Jony Suárez.

Histopatología del miocardio

Secciones histológicas de ambas aurículas y ventrículos mostraron alteración importante de la estructura normal del miocardio, pericardio y endocardio, debido a la presencia de un infiltrado inflamatorio severo y edema intersticial (Figura 6). En el miocardio las células inflamatorias, de tipo: monocitos, linfocitos y escasos plasmocitos mostraron una distribución predominantemente intersticial con escasa remodelación de la matriz extracelular (fibrosis). El compartimiento miocítico mostró severas alteraciones: necrosis focal, atrofia de fibras con fragmentación del citoplasma, hipertrofia celular aislada con distorsión de la forma celular e hipertrofia de núcleos, (binucleación e hiperchromatismo). En el compartimiento no miocítico, el edema no era severo pero las lesiones de la microvasculatura así como la de los filetes nerviosos y ganglios parasimpáticos fueron severas. Las arteriolas mostraron edema de la pared, endotelio hipertrófico, permeación de la pared por células inflamatorias linfomononucleares. El hallazgo del parásito fue muy escaso. La búsqueda de nidos de amastigotes en el miocardio fue minuciosa en todas las secciones histológicas seriadas, no encontrándose fibras miocárdicas parasitadas en más de 30 campos examinados con aumento de 200X.

Inmunohistoquímica

El inmunomarcaje mostró positividad en una gran mayoría de células para los linfocitos T (CD 45) destacándose los linfocitos citotóxicos (CD8) y en menor cantidad los linfocitos ayudadores (CD4). Asimismo se comprobó la presencia de linfocitos B (CD45 Ro), macrófagos (CD68) y células presentadoras de antígeno (LCA, antígeno de histocompatibilidad mayor II). (Figura 7).

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tejidos

Como se observa en la Figura 8, en los carriles del 1 al 4 correspondientes a las muestras de bazo, corazón, hígado y pulmón respectivamente, se amplificó el fragmento de 100 pb esperado para la reacción de PCR utilizada. El control (carril 5), correspondiente a ADN genómico de una cepa venezolana de *T. cruzi* (M/HOM/VE/92/YBM) resultó positivo a la amplificación, mientras que en ambos controles negativos (carril 6 y 7, ADN de mucosa de colon y agua destilada, respectivamente) no se obtuvo la amplificación del fragmento de 100 pb específico de *T. cruzi*.

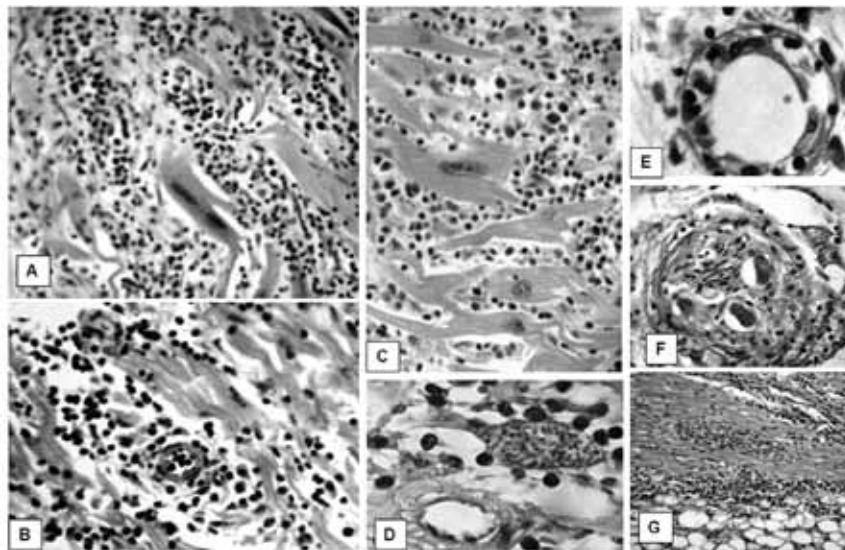


Figura 6. Microfotografías que muestran aspectos histopatológicos del corazón: **A:** Infiltrado inflamatorio severo con alteraciones de fibras miocárdicas. Hipertrofia celular aislada. **B:** Infiltrado inflamatorio que fragmenta fibras e involucra microvasculatura. **C:** Hipertrofia y fragmentación celular y discreto aumento de la matriz extracelular. **D:** Fibra miocárdica parasitada con formas amastigotas del *T. cruzi*. 400X. **E:** Arteria intramiocárdica con severo edema de pared y permeación por células inflamatorias. Periarteritis. **F:** Ganglio parasimpático intramiocárdico con ganglionitis. **G:** Pericarditis severa. Fotografías Dra. Claudia de Suárez.

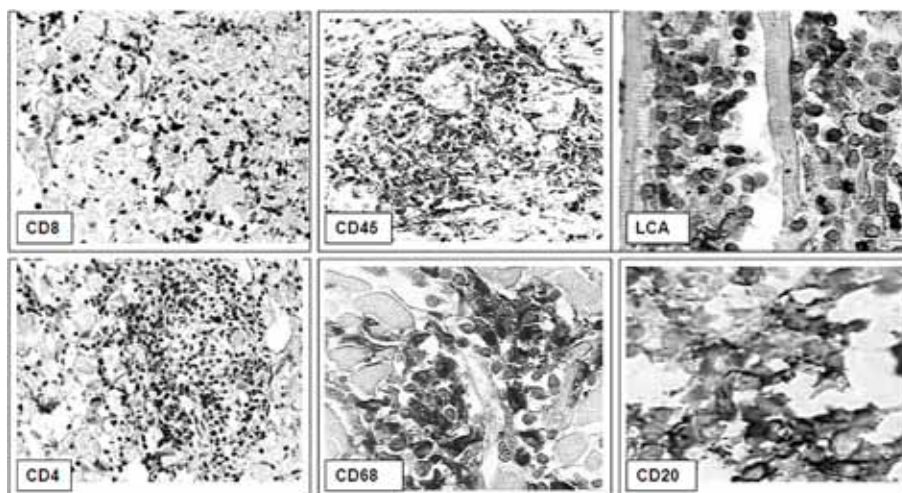


Figura 7. Microfotografías que muestra el inmunomarcaje positivo para varios tipos de células inflamatorias. Fotografías. HT Ayarit Villaroel.

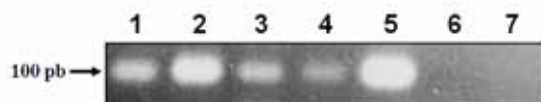


Figura 8. Electroforesis en gel de agarosa al 1,5 % teñido con bromuro de etidio. Carril 1: bazo; carril 2: corazón; carril 3: hígado; carril 4: pulmón; carril 5: ADN de *T. cruzi* YBM; carril 6: ADN de mucosa de colon procedente de un individuo sin cardiopatía; carril 7: agua destilada. Se indica con una flecha el fragmento de 100 pb obtenido ante la presencia de ADN de *T. cruzi*. Nota: carriles 1 al 4 corresponden a muestras del caso estudiado.

DISCUSIÓN

Los aspectos macroscópicos e histopatológicos de la miocardiopatía chagásica en todas sus etapas han sido ampliamente estudiados en nuestro país así como las manifestaciones clínicas evolutivas y progresivas de esta enfermedad (15-17). Los hallazgos radiológicos de este caso, sugiere que una gran mayoría de las supuestas cardiomegalias observadas por radiología no son por dilatación de cavidades sino por derrames pericárdicos sobre todo en los casos donde la fiebre es el principal hallazgo clínico. También es importante la evidencia de miocarditis en los pacientes con ECh en fase aguda, la cual es el constante hallazgo histopatológico.

En las primeras fases de la enfermedad, las características macroscópicas del corazón no se expresan aún como en el presente caso, cuyo aspecto era de una “miocardiopatía dilatada” dado por la hipertrofia excéntrica de las cavidades ventriculares y la flaccidez del miocardio, tipo de remodelado de patrón ventricular y auricular que se observa en las fases evolutivas de la miocarditis aguda chagásica vía hacia la cronicidad (etapa asintomática o indeterminada) (18,19).

Los hallazgos histopatológicos de hipertrofia celular y la respuesta de la matriz extracelular (fibrosis) así como el polimorfismo celular del infiltrado inflamatorio apoyan el diagnóstico de miocarditis chagásica aguda persistente en evolución. Se observó que todos los elementos del corazón estaban involucrados (pancarditis) lo cual explica la sintomatología clínica de la paciente. La escasez relativa de los nidos de amastigotes de *T. cruzi* en esta fase evolutiva tanto en el corazón como en los otros órganos, se podría explicar porque a pesar que la infección tenía aproximadamente más de un mes de evolución, aún estaba en la fase invasiva cuando los tripomastigotes se encuentran penetrando las células. Sin embargo, en todos los órganos explorados se confirmó la presencia del parásito por medio de la reacción de PCR específica para *T. cruzi*. La identificación del fenotipo de las células inflamatorias reveló que fue evidente el predominio de linfocitos T principalmente de los linfocitos citotóxicos supresores (CD8). Algunos investigadores

han comparado la desproporción de linfocitos CD4 y CD8 con los procesos de rechazo cardíaco en casos de trasplantes cardíacos, lo que sugiere mecanismos de auto-inmunidad (20).

Este caso es el primero autopsiado en nuestro país con la enfermedad de Chagas adquirida mediante transmisión oral. Los hallazgos anatomopatológicos no difieren de los casos de transmisión vectorial natural tanto humanos como experimentales (21). Sin embargo, no se exploró la presencia de *T. cruzi* en órganos digestivos pues el parásito debió penetrar por estómago o por la unión esófago-estomática según los trabajos experimentales. Es de hacer notar que en este caso se conjugaron varias circunstancias patológicas que lo hacen particularmente interesante. En primer lugar, la presencia del parásito en los restos ovulares constituye una evidencia más de la permeabilidad de la barrera placentaria. En Venezuela, el primer caso de Ech congénita fue publicado por el Dr. Luis Dao en Roblecito, Estado Guárico en la década del 40 y anatomopatológicamente en una autopsia realizada por el Dr. Bela Gavaller en la Maternidad “Concepción Palacios” de Caracas (22,23). En segundo lugar, esta vía de transmisión que de por sí, es fulminante y más grave que la vía más común, causó una parasitosis (*T. cruzi*) multisistémica que se comprobó en varios órganos inclusive en un bazo supernumerario, en una paciente inmunosuprimida por su estado de gravidez y presencia de hepatitis B demostrada por exámenes de laboratorio. Todas las herramientas utilizadas en vida de la paciente para el diagnóstico de la infección por *T. cruzi* resultaron positivas tanto en la serología como en el diagnóstico molecular de sangre y la propia visualización del parásito en fresco, en cultivo y en animales. Como era de esperar, la subespecie de *T. cruzi* determinado en este estudio fue *TCI*, relacionado con el ciclo selvático y causante de los brotes agudos de la Ech (4). El desarrollo de la infección por el parásito afectó varios tejidos y se hizo multisistémica, lo cual se constituye en la causa del desenlace fatal independientemente que hubiese otros factores de morbilidad asociados como lo fue la neumonía por *pneumocystis jirovecii* (hongo acomiceto). Esta es una de las razones de la administración de tratamiento en situaciones de epidemia aun en casos no confirmados, ya que la infección puede evolucionar de manera diferente dependiendo de la respuesta inmunológica de cada persona. La limitante para la administración inicial de tratamiento en esta paciente, probablemente se haya debido a la contraindicación por embarazo. Es de hacer notar que en esta paciente, la neumonía igualmente se desarrolló causada por una función

inmunitaria comprometida. Esta afección por la sintomatología (tos, fiebre y disnea) fue confundida en el principio de su enfermedad con una tuberculosis pulmonar, la cual se comprobó era negativa.

La comunicación de este caso nos lleva a considerar la presencia de dos brotes de transmisión oral en nuestro país en circunstancias realmente dramáticas por afectar poblaciones de menores recursos económicos y además, en condiciones similares de transmisión oral mediante jugos de fruta (guayaba) contaminados con *T. cruzi*, preparados para poblaciones escolares. Sin embargo, la Ech aguda es de un relativo buen pronóstico como lo comprobamos en los dos brotes mencionados, donde la mortalidad fue escasa, gracias al diagnóstico oportuno seguido del tratamiento adecuado.

Después del primer brote ocurrido en Caracas, varios e importantes organismos oficiales y universitarios emitieron un amplio documento sobre el diagnóstico, manejo y tratamiento de la enfermedad de Chagas aguda a nivel de los establecimientos de salud, en diciembre del año 2007. En esta publicación manifestaron que la presencia “de un brote de chagas agudo por transmisión oral en un estado fundamentalmente urbano” planteaba “la necesidad de ampliar las acciones de vigilancia en la lucha antichagásica a todo el territorio nacional, considerándolo como área endémica debido a las evidencias de colonización de domicilios y peridomicilios por triatomas con infección tripanosómica” (24). Era evidente que la Ech aguda era y/o, es, un indicador indirecto de una mayor intensidad de transmisión en nuestro país.

En Venezuela, Díaz-Ungria (1964) inició una serie de investigaciones experimentales sobre la transmisión de los tripanosomas (*T. lewisi*, *T. duttoni*, *T. blanchardi*, *T. abinowitshi*, *T. nabiassi*, *T. melophagium*, *T. theodori*, *T. theileri*, *T. ingens*, *T. cruzi*) por vía bucal. Este autor consideraba que “la contaminación de vertebrados por vía bucal con tripanosomas es un conocimiento clásico, aunque un poco olvidado”. Sus experimentos ofrecen una serie de consideraciones sobre el tipo de transmisión de la enfermedad causado por vectores intradomiciliarios y peridomiciliarios así como el papel importante que pueden jugar los reservorios que conviven con las comunidades en estrecha unión con el hombre como el perro y los gatos. Plantea la posibilidad de la intervención de otros elementos tales como roedores, insectos como la mosca doméstica y otros, en este tipo de transmisión (25-27).

A raíz del segundo brote en 2009 donde se autopsiaron dos casos (uno de ellos fue una autopsia forense y no tuvimos acceso a los datos patológicos), nos vimos en la necesidad de enviar a la Dirección de Epidemiología un documento con “*recomendaciones para las estrategias a seguir para el estudio anatomopatológico de los casos que ameriten experticias especiales para el diagnóstico postmortem de enfermedades infecciosas, especialmente en los casos de Chagas*”. (Suárez C., documento enviado a la Dirección de Epidemiología por la Sección de Patología Cardiovascular del Instituto Anatomopatológico-UCV).

REFERENCIAS

1. OPS/OMS. Informe final de la consulta técnica en epidemiología, prevención y manejo de la transmisión de la enfermedad de Chagas como enfermedad transmitida por alimentos (ETA). Rio de Janeiro, mayo 2006. http://www.observatorio.saludsantander.gov.co/contenionsulta_Técnica_Chagas_ETA.pdf
2. Pinto Dias JC. Notas sobre o *Trypanosoma cruzi* e suas características bio-ecológicas, como agente de enfermedades transmitidas por alimentos. Soc Brasí Méd Trop. 2006;39:370-375.
3. Pinto PLS, Amato Neto V, Nascimento SAB, Souza HBWT, Myamoto A, Moreira AAB, et al. Observações sobre a viabilidade do *Trypanosoma cruzi* no caldo de cana. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1990;32:325-327.
4. Marcili A, Valente VC, Valente SA, Junqueira CA, Maia da Silva F, Yece das Neves PA, et al. *Trypanosoma cruzi* in Brazilian Amazônia: Lineages TCI and TCIIa in wild primates, *Rhodnius* spp, and in humans with Chagas disease associated with oral transmission. Int J Parasitol. 2009;39:615-623.
5. Benchimol P. The oral transmission of Chagas disease. An acute form of infection responsible for regional outbreaks. Int J Cardiol. 2006;112:132-133.
6. Añez N, Crisante G, Romero M. Supervivencia e infectividad de formas metacíclicas de *Trypanosoma cruzi* en alimentos experimentalmente contaminados. Bol Malariol Salud Ambiental. 2009;49:91-96.
7. Mendoza I, Marqués J. Una nueva epidemia de arritmias. La enfermedad de Chagas aguda por transmisión oral. Avances Cardiol. 2008;28:70-72.
8. 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.
9. Alarcón de Noya B, Martínez J. Transmisión oral de la enfermedad de Chagas en Venezuela: un segundo brote escolar. Salus. 2009;13:9-10.
10. <http://www.noticierodigital.com/forum/viewtopic.php?>
11. Voller A, Bidwell DE, Bartlett A, Fleek DG, Perkins M, Oladehin B. A microplate enzyme immunoassay for *Toxoplasma* antibody. J Clin Pathol. 1976;29:150-153.
12. Díaz-Bello Z, Zavala-Jaspe R, Díaz-Villalobos M, Mauriello L, Maekelt A, Alarcón de Noya B. Diagnóstico confirmatorio de anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi* en donantes referidos por bancos de sangre en Venezuela. Invest Clin. 2008;49:141-150.
13. Souto RP, Fernandes O, Macedo AM, Campbell DA, Zingales B. DNA markers define two major phylogenetic lineages of *Trypanosoma cruzi*. Mol Biochem Parasitol. 1996;83(2):141-152.
14. Chiurillo MA, Crisante G, Rojas A, Peralta A, Díaz M, Guevara P. Detection of *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma rangeli* infections by Duplex PCR assay based on telomeric sequences. Clin Diag Lab Immunol. 2003;10(5):775-779.
15. Puigbó JJ, Acquatella H, Giordano H, Suárez C. Actualizaciones en la enfermedad de Chagas. En: RJ Madoery, C Madoery, editores. Simposium Satélites, Córdoba, Argentina, Buenos Aires: Grafiquil; 1992.
16. Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, de Arriaga A, Palacios E, et al. La enfermedad de Chagas aguda. Características clínicas, parasitológicas e histopatológicas. Avances Cardiol. 1996;16:10-17.
17. Puigbó JJ, Acquatella H, Suárez C, Loyo JG, Giordano H. Clinical aspects of Chagas' disease. En: Tentori-Segura E, Hayes D (Clinica Mayo), editores. Arrhythmia management in Chagas' disease. Cap. 4. Rochester (EE.UU): Futura Pub. Armonk, NY; 2000.p.27.
18. Suárez C, Mota JD, Puigbó JJ, Avilán RJ, Suárez JA, Zambrano F. Patrones morfológicos de la miocarditis crónica chagásica en autopsias forenses. Gac Méd Caracas. 1999;107(4):517-530.
19. Puigbó JJ, Suárez C, Giordano H. Correlaciones anatomoclínicas en la enfermedad de Chagas. Rev Fac Med. 2000;23(Supl 1):47-53.
20. Higuchi ML, Sampaio Gutierrez P, Vera Demarchi A, Palomino S, Bocchi E, Kalil J, et al. Immunohistochemical characterization of infiltrating cells in human chronic chagasic myocarditis: Comparison with myocardial rejection process. Wirschow Arch Pathol Anat. 1993;423:157-160.

21. Anselmi A, Pifano F, Suárez J A. Miocardiopatía chagásica experimental para el estudio de las propiedades fundamentales del corazón del perro con infección chagásica aguda y crónica. Arch Ven Med Trop Parasitol Méd. 1962;4:47-52.
22. Dao L. Otros casos de enfermedad de Chagas en el Estado Guárico. Primera observación de enfermedad de Chagas congénita en Venezuela. Rev Polic Caracas. 1949;18:17-24.
23. Gavaller B de. La enfermedad de Chagas congénita. Observación anatómo-patológica de dos gemelos. Bol Mater Concepción Palacios de Caracas. 1953;4:59-64.
24. Alarcón de Noya B, Torres J, Suárez JA, Naranjo L, Noya O, Ruiz R. Guía para el diagnóstico, manejo y tratamiento de enfermedad de Chagas en fase aguda a nivel de los establecimientos de salud. Avances Cardiol. 2008;28:250-267.
25. Díaz-Ungría C. Transmisión experimental del *Trypanosoma cruzi* en los vertebrados. I Contaminación bucal a partir de heces de *Rhodnius prolixus* infestados. Rev Ibérica Parasitol. 1965;25:75-85.
26. Díaz-Ungría C, Yépez C, Torres AR. La vía bucal en la transmisión de las tripanosomiasis animales. Bol Acad Ciencias Naturales. 1967;74:33-50.
27. Díaz-Ungría C. La contaminación por vía buco-gástrica y ocular en los tripanosomas. Resumen y nuevas experiencias. Rev Vet Ven. 1968;24:39-66.

Agradecimiento: Las investigaciones realizadas por el Dr. Chiurillo formaron parte del Proyecto CDCHT-UCLA 005-RCS.

La Sección de Inmunología realizó la investigación con financiamientos parciales de sus ingresos propios y del Subproyecto 2 del Proyecto Misión Ciencia.

La Sección de Patología Cardiovascular utilizó recursos del Instituto Anatomopatológico. Facultad de Medicina. UCV.

Correspondencia

Dra. Claudia A Blandenier de Suárez

Sección de Patología Cardiovascular.

Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O'Daly". Facultad de Medicina. UCV. Telf. (0212) 6053492-2577656.

Correo electrónico: claudia1937@cantv.net

Gac Méd Caracas 2010;118(3):222-227

Propuesta de un nuevo indicador para calificar la capacidad de publicación en hospitales docentes

Dr. Luis F. Moreno Guarache *

RESUMEN

Las publicaciones científicas son un reflejo de la marcha de un departamento hospitalario. Nuestros hospitales se caracterizan por producir pocos trabajos para las revistas médicas y la web. Presentamos aquí metodologías foráneas para evaluar esas instituciones y se razona sobre lo difícil de obtener resultados precisos. Proponemos un indicador empírico llamado "Índice de Publicaciones" que anunciaría la capacidad productiva de los departamentos en ese campo. Faltan referencias venezolanas para enriquecer este aspecto de la pesquisa de buenos hospitales en nuestro país.

Palabras clave: Indicadores. Evaluación hospitalaria. Publicaciones. Revistas.

SUMMARY

Scientific papers are the mirror of a hospital department's performance. Our hospitals produce few papers for journals and the web. We present foreign methods to evaluate hospitals, taking into account the difficulties to obtain accurate results. Here, we suggest an empirical indicator called "Index of Publications" which should show the publication capacity of medical departments. Venezuelan references are needed to enrich the screening of good hospitals in our country.

Key words: Index. Hospital evaluation. Publications. Papers. Journals.

* Ex Presidente de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. Profesor Honorario de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Oriente.