

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen **51**
Volume

Número **4**
Number

Octubre-Diciembre **2004**
October-December

Artículo:

Trypanosoma cruzi: Historia natural y diagnóstico de la enfermedad de Chagas

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Trypanosoma cruzi:

Historia natural y diagnóstico de la enfermedad de Chagas

Palabras clave: *Trypanosoma cruzi*, enfermedad de Chagas, historia natural, diagnóstico, tratamiento.

Key words: *Trypanosoma cruzi*, Chagas' disease, natural history, diagnosis, treatment.

Recibido:16/03/2004
Aceptado:20/04/2004

Teodoro Carrada-Bravo*

* Jefe de Educación Médica e Investigación. Hospital General de Zona de Medicina Familiar No. 2. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:
Dr. Teodoro Carrada-Bravo
Calzada de los Rincones No. 694, Colonia Las Plazas
C. P. 36670, Irapuato, Guanajuato, México.
E-mail: teocamx@yahoo.com.es
Tel. 01 (462) 62 5 17 46

Resumen

La enfermedad de Chagas causada por el *Trypanosoma cruzi* es un problema de salud pública muy importante en las Américas. La infección es endémica en varias regiones rurales de la República Mexicana, en donde se identificaron 39 especies de triatomíneos, pero sólo 20 de ellos estaban infectados de manera natural por el *T. cruzi*, principalmente *T. barberi*, *T. dimidiata*, *Rhodnius prolixus* y *T. p. pallidipennis*. Se ha reconocido también a los reservorios silvestres como el tlacuache (*Didelphis marsupiales*), el armadillo (*Dasybus novemcinctus*) y los roedores pequeños. La tasa de seroprevalencia encontrada fue más alta en Chiapas, Oaxaca, Hidalgo, Veracruz, Yucatán, Jalisco, San Luis Potosí y Baja California. La cardiomiopatía chagásica crónica pareciera haber afectado a gran número de pacientes mexicanos, pero los casos agudos y de transmisión congénita están subregistrados. La producción científica y las publicaciones nuevas sobre la enfermedad de Chagas son escasas y la relevancia de este problema aún se debate; por tanto, queda mucho por hacerse a fin de lograr un conocimiento completo y confiable sobre la biología y ecología de los vectores, la biología molecular del parásito, y la prevalencia de las distintas formas clínicas cardiacas y digestivas, en el país. En este artículo, se revisa la historia natural, el diagnóstico de laboratorio de la tripanosomiasis americana, así como la patogenia y la anatomía patológica, la epidemiología y el tratamiento médico.

Summary

Chagas' disease caused by *Trypanosoma cruzi* is a major public health problem in the Americas, this infection is endemic in various rural areas of the Mexican Republic, where 39 triatomines species have been recorded, but only 20 have been found naturally infected by *T. cruzi*, principally *T. barberi*, *T. dimidiata*, *Rhodnius prolixus*, and *T. p. pallidipennis*. Also wild reservoirs have been identified such as opossums (*Didelphis marsupialis*), armadillos (*Dasybus novemcinctus*), and small rodents. Seroprevalence of *T. cruzi* human infection was higher in Chiapas, Oaxaca, Hidalgo, Veracruz, Yucatán, Jalisco, San Luis Potosí y Baja California. Chronic chagasic cardiomyopathy appears to be affecting large number of Mexican patients, but many acute and congenital transmission cases are underreported. Scientific research production and new publications on Chagas' disease are rather scarce and the public health relevance of the disease remains debated, therefore much remains to be done to have a reliable and complete knowledge on vectors biology and ecology, molecular biology of the parasite, and different types and prevalence of cardiac and digestive clinical forms. This paper is a short review on the natural history and laboratory diagnosis of american trypanosomiasis, as well as the pathogenesis and pathology of the disease, epidemiology and medical treatment.

Introducción

La tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas) es una zoonosis parasitaria causada por *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*. El reservorio natural lo constituyen los armadillos, marsupiales (*Didelphis* sp o tlacuaches), roedores, murciélagos y primates silvestres, además de ciertos animales domésticos como perros, gatos, incluso ratas (*Rattus rattus*) y los cobayos (figura 1).

La enfermedad tiene mayor prevalencia en las regiones rurales más pobres de América Latina. La infección es transmitida al hombre por los triatomos hematófagos, por transfusión de sangre contaminada o verticalmente de la madre infectada al feto. La etapa aguda infantil se ha caracterizado por síndrome febril, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y, en ocasiones, miocarditis o meningoencefalitis de pronóstico grave. En la etapa crónica suele haber cardiomiopatía difusa grave, o dilatación patológica del esófago y colon (megasíndromes). La importancia de la parasitosis radica en su elevada prevalencia, incurabilidad, grandes pérdidas económicas por incapacidad laboral, y muerte repentina de personas aparentemente sanas.¹⁻⁴ En este trabajo se revisa la historia y curso de la enfermedad de Chagas, los métodos de diagnóstico laboratorial y de gabinete, la epidemiología y el tratamiento.

Ciclo vital del parásito

El *T. cruzi* es un protozooario flagelado digenético del orden *Kinetoplastida* subgénero *Schizotrypanum*.⁵ El ciclo biológico se completa al infectar la sangre y otros tejidos de los reservorios y en el tubo digestivo del vector, lugares en donde el protozooario sufre transformaciones como sigue:

a) En la sangre de los humanos o ratones infectados experimentalmente se ha observado a los tripomastigotos fusiformes, en forma de C o de S, miden 20 μm de largo por 1 μm de anchura⁶

(figura 2). En la unión de los dos tercios posteriores con el anterior se localiza el núcleo elipsoidal vesiculoso; mientras que en el extremo posterior se observa el cinetoplasto grande y teñido intensamente como una "manzana atravesada por una daga". El axonema parte del cuerpo basal, situado dentro de la bolsa flagelar, y corre a lo largo del cuerpo parasitario, por fuera y con pocas ondulaciones; el espacio estrecho intermedio es ocupado por la membrana ondulante. El tripomastigoto no se multiplica en la sangre del hospedero. El flagelo tiene una microestructura molecular típica de nueve pares de subunidades (figura 3).

Con microscopía electrónica (figuras 4 y 5) se ha observado al protozooario revestido por la unidad de membrana con ocho glicoproteínas superficiales; por debajo de la misma están los microtúbulos del periplasto (submembrana), unidos por puentes. El núcleo es típico de los eucariotas con doble membrana porosa, el endosoma y la cromatina condensada a la periferia. El citoplasma retacado de ribosomas tiene una mitocondria (M) crestada, en continuidad con las cisternas del retículo endoplásmico granular; el aparato de Golgi lleva vesículas lisas y cuerpecillos multivesiculares.

El cinetoplasto (figura 6) es una estructura discoide con tres espirales de ADN-fibrilar, circular y lineal (k-ADN) alojadas dentro de una expansión capsular de la mitocondria, comprende 20% del ADN en el parásito. En los tripomastigotos, la mitocondria se reduce a un canalillo pequeño, sin crestas; la glucosa se oxida a piruvato con producción de NADH_2 y presencia de glicerol-fosfato-oxidasa, pero las formas más cortas oxidan el 2-oxoglutarato y la prolina por descarboxilación, pero no respiran el succinato.⁷

b) Cuando el parásito infecta las fibras del músculo cardíaco estriado o a los fagocitos, se acorta el flagelo y se transforma en un amastigote redondo de 2 a 5 μm de diámetro (figuras 7 y 8), se multiplica por fisión binaria, formando "racimos

o nidos" que repletan la célula hospedera hasta que se produce la rotura. Los parásitos liberados se convierten en promastigotos y tripomastigotos e invaden otras células, para repetir el ciclo.

c) El vector se infecta al ingerir la sangre humana o de otro vertebrado; en el intestino del triatomino se forman los epimastigotos y, al cabo de 15 a 30 días, en el recto aparecen los tripanosomas metacíclicos infectantes; es decir, la transmisión sólo ocurre cuando el insecto defeca al momento de alimentarse. Curiosamente, en las glándulas anales del tlacuache (*Didelphis* sp.), el *Trypanosoma* evade las defensas inmunológicas del hospedador y se multiplica a nivel extracelular, tal como lo hace en el intestino del insecto.²

El *T. cruzi* ha podido cultivarse en medios artificiales o en los cultivos de tejidos (*figura 9*); de este modo se han podido aislar varias cepas, diferenciadas por el patrón electroforético (zimodemos), la estructura molecular, la virulencia u otras propiedades⁸ (*figura 10*). El diagnóstico de la infección crónica se basa principalmente en el estudio clínico más las pruebas serológicas estandarizadas positivas; pero el *T. cruzi* ha podido detectarse dentro del músculo cardíaco dañado o en el encéfalo del paciente al aplicar la reacción en cadena de polimerasa, que tiene sensibilidad de 100% y especificidad de 96%; para este fin se utilizan dos oligonucleótidos, KNS-1 y KNS-2, obtenidos a partir de secuencias del ADN en los minicírculos del cinetoplasto. Con esta nanotécnica, es factible medir de 0.8 a 1.5 moléculas del minicírculo, es decir, 1/12,000 partes del parásito, a través de sondas específicas; por tanto, esta tecnología encontrará aplicaciones en los estudios clínicos y las encuestas epidemiológicas, lo mismo que en la vigilancia de los bancos de sangre.⁹

Biología molecular

En el laboratorio se ha identificado una glicoproteína de 90,000 daltons (Dal),^{10,11} otra de 85,000

Dal específica de tripomastigoto,¹² un lipofosfopeptidoglicano (LFPG) de 72,000 a 75,000 Dal específico de las formas existentes en el insecto,¹³ la glicoproteína de 70,000 a 84,000 Dal es propia del amastigote intracelular,¹⁴ y no se ha encontrado variaciones antigénicas en ninguna de ellas.¹⁵ Esto indica que tales antígenos, ubicuos e inmunodominantes, podrían ser aprovechados para la fabricación de vacunas protectoras y, con la tecnología del ADN-recombinado, pudieran producirse a gran escala y bajo costo.⁸

Los tripanosomas, a diferencia de las células de los mamíferos, no tienen catalasa ni glutatión-reductasa, enzimas claves del proceso antioxidativo; sin embargo, sí producen una flavoproteína-disulfido-reductasa dependiente del NADPH (tripanotio-reductasa). Por ello, los fármacos que estimulan la generación de H₂O₂ o impiden su utilización tiene un efecto tripanomicida; por ejemplo, el nifurtimox (derivado del nitrofurano) estimula la formación del anión superóxido y del peróxido de hidrógeno, este mecanismo de acción explicaría los efectos tóxicos colaterales del medicamento.¹⁶

No todas las cepas del *T. cruzi* son igualmente virulentas, por ello se acostumbra investigar el patrón isoenzimático o zimodemo;¹⁷ más recientemente se ha usado el análisis de los fragmentos de los minicírculos del k-ADN tratados con endonucleasas o esquizodemo,¹⁸ aunque un zimodemo dado no siempre coexiste con el mismo esquizodemo y, hasta la fecha, no se ha demostrado correlación constante entre las manifestaciones clínicas y la taxonomía bioquímica-genética de las cepas conocidas.

Epidemiología

En la República Mexicana, la existencia de la enfermedad de Chagas se documentó en dos casos humanos procedentes de Oaxaca, estudiados por el Dr. L. Mazzotí en 1940. Pero no fue sino 40 años más tarde cuando el Dr. R. S. Goldsmith encontró en una encuesta serológica 58% de posi-

tividad en mayores de 20 años, incluso 3% de seropositivos en menores de tres años y 6% en niños oaxaqueños de cuatro a seis años de edad.¹⁹ La prevalencia de esta enfermedad se ha relacionado con las viviendas rurales hechas de adobe, carrizo y techos de hoja de palmera o de paja; tales habitaciones favorecen la colonización intradomiciliar de los vectores hematófagos del género *Triatoma*, familia *Reduviidae*, subfamilia *Triatominae* (triatominos) conocidos vulgarmente como chinches hociconas, vinchucas, etcétera. Las zonas endémicas corresponden a localidades que se ubican a menos de 1,800 m sobre el nivel del mar, aunque E. P. García encontró al *T. barbieri* infectado en una localidad poblana a 2,400 m.²⁰ En la Encuesta Seroepidemiológica Nacional se demostró una positividad media de 1.6%, aunque los estados aparentemente más infectados fueron Chiapas, principalmente en la parte sur, la Selva Lacandona y del Marqués de Comillas; Oaxaca; los Llanos de Apan, la región de Mezquital y partes de la Huasteca en Hidalgo; Veracruz; Baja California; además de Zacatipan, en San Luis Potosí; Yucatán; Jalisco; Michoacán, Morelos y Guerrero. En estas regiones los vectores de mayor importancia epidemiológica son *T. barbieri*, *T. dimidiata*, el complejo de *T. phyllosoma* y *Rhodnius prolixus*. Pero hay cerca de 20 especies endémicas infectadas, aunque los estudios formales de investigación se han realizado sólo en Yucatán, Jalisco, Morelos, Veracruz y Oaxaca, es decir, queda todavía mucho por hacerse.^{21,22}

En 1994, se realizó otra encuesta en 18 bancos de sangre de la Secretaría de Salud de México. Se encontraron 996 personas positivas detectadas mediante hemaglutinación (HAI) indirecta y confirmadas por inmunofluorescencia indirecta (IFI), con una prevalencia media de 1.5%, lo cual implica que la transfusión de sangre infectada es otro riesgo importante para los receptores. Esto significa que de las 850,000 unidades de sangre que se recolectan en el país cada año, alrededor de 12,750 probablemente están contaminadas.²³

En otras investigaciones se ha demostrado el peligro de la transmisión congénita, la cual genera un enorme desgaste fetal y ha cursado con tasas de letalidad muy altas.^{24,25} Por otro lado, no ha sido rara la contaminación accidental de los laboratoristas, dada la facilidad de reproducir las formas infectantes y la falta de medidas de seguridad para el personal.^{26,27} De estas dos modalidades de contagio, muy poco sabemos en México.

Historia natural

En las heces del insecto vector y a través de la piel rota, el parásito pasa los tripomastigotos metacíclicos. Éstos son fagocitados por los macrófagos, se multiplican en su citoplasma y los rompen, generándose la inflamación local o "chagoma de inoculación", lesión de 3 cm de diámetro, levantada, eritematoedematosa y moderadamente dolorosa, con adenomegalia satélite regional. Cuando los tripomastigotos infectan la piel periorbitaria o la mucosa conjuntival, se produce el complejo oftalmoganglionar o signo de Romana, caracterizado por edema periorcular unilateral, bpalpebral, duro y de color violáceo (ojo en tinta), indoloro, que dificulta la apertura de los párpados y ocasiona secreción conjuntival escasa, dacriocistitis y adenopatía preauricular satélite (*figura 11*). Los ganglios linfáticos cervicales afectados son dolorosos, de 1 a 2 cm de diámetro, no están adheridos a los planos profundos ni supuran. Esta lesión es rara y cura en cuatro semanas, pero la observación clínica de este signo ha permitido diagnosticar la puerta de entrada del parásito.^{28,29}

En los niños, la fase parasitémica aguda se ha caracterizado por fiebre vespertina de 38° C y, después de dos a tres semanas, puede haber edema facial, de piernas y pies, así como hepatoesplenomegalia y linfadenopatía axilar e inguinal moderadas.³⁰ La miocarditis difusa, acompañada o no de pericarditis o endocarditis, se manifiesta por dilatación cardíaca (*figura 12*); los cambios electrocardiográficos son inespecíficos: ondas T negativas, taqui-

Cuadro I. Correlación entre las variantes clínicas en 260 pacientes infectados por el *Trypanosoma cruzi*.

Grupo etario	Modalidad clínico-patológica de la enfermedad				Total
	Asintomática	Miocarditis	Megaesófago	Megacolon	
0 - 9	4	0	0	0	4
10 - 19	13	3	2	0	18
20 - 29	27	25	10	1	63
30 - 39	36	410	7	4	88
40 - 49	12	27	7	1	47
50 - 59	10	11	5	0	26
60 y más	4	6	1	1	14
Total	106	113	32*	9**	260
(%)	(40.76)	(43.46)	(11.53)	(3.46)	(100)

* Dieciséis sufrían de cardiomiopatía concomitante.

** Dos con miocarditis, dos con megaesófago y uno con miocarditis y megaesófago asociados.

Fuente: Nogueira N, Rodríguez-Coura J.⁸

cardia sinusal, debilitamiento del segundo ruido, soplos funcionales y bloqueos diversos del sistema de conducción auriculoventricular; a veces se acompaña de meningoencefalitis, de mal pronóstico. Casi todos los casos agudos se recuperan espontáneamente, antes de tres meses. En un estudio longitudinal de 554 niños brasileños con serología inicialmente negativa, seguidos durante 16 meses, hubo 14 (2.5%) casos nuevos y, de ellos, sólo cinco (35%) tuvieron manifestaciones "específicas", es decir, la inmensa mayoría cursaron asintomáticos o no fueron reconocidos por los médicos.³¹

Al crecer la parasitemia, el *Trypanosoma* tiene predilección por el miocardio, el músculo liso y la glia del sistema nervioso. La miocarditis aguda chagásica se ha caracterizado por dilatación y flacidez. Microscópicamente hay edema, inflamación intersticial de células mononucleares y leucocitos polimorfonucleares; los amastigotes abundan dentro de las fibras cardíacas, con pérdida de su estriación (figura 13). El proceso inflamatorio se extiende al sistema de conducción y a los ganglios parasimpáticos intracardíacos, pero también se ha observado los infiltrados mononucleares y destrucción neuronal del plexo mioentérico del tubo di-

gestivo. Como resultado de la invasión primaria, se genera una respuesta inmune compleja: producción primero de IgM y luego de IgG circulantes; en la sangre se ha demostrado la existencia de linfocitos Th-1 sensibilizados, capaces de producir interferón gamma y otras linfocinas.

En el periodo latente, la sintomatología se apaga, hay multiplicación lenta de los parásitos y presencia de anticuerpos circulantes específicos de la clase IgG. La curación, con eliminación del *Trypanosoma*, es rara. Esta fase puede durar toda la vida o pasar a la etapa crónica.³²

El periodo crónico se manifiesta 10 o más años después de la primoinfección. Se ha estimado que la tercera parte de las personas infectadas tienen cardiopatía.³³ El daño comienza por bloqueo completo de la rama derecha del haz de His, extrasístoles ventriculares prematuras, voltaje bajo del QRS, bloqueo auriculoventricular de la rama anterior izquierda (figura 14); más tarde se presenta disnea de esfuerzos, palpitaciones, dolor precordial e insuficiencia cardíaca, pero también puede ocurrir la muerte súbita.^{33,34} La cardiopatía crónica se ha caracterizado por dilatación inicial del ventrículo derecho, adelgazamiento irregular de las

paredes ventriculares, presencia de un aneurisma apical y trombosis intramural (*figuras 15 y 16*). Microscópicamente, se ha observado destrucción y disminución de las fibras cardíacas y fibrosis intersticial, con liberación de antígenos intracelulares que suelen inducir la síntesis de autoanticuerpos contra el endocardio, los vasos sanguíneos y las fibras cardíacas. El sistema de conducción está alterado, con infiltrado inflamatorio, es decir, la cardiopatía es multifactorial: lisis del miocardio parasitado por los amastigotes, denervación por ataque selectivo al sistema nervioso parasimpático y generación de autoanticuerpos flogógenos.³⁵

Otra porción de los enfermos chagásicos desarrollan los megasíndromes del esófago o del colon. Al alterarse la motilidad del esófago, se produce disfagia, dolor epigástrico o retroesternal y regurgitaciones. El Dr. Joffre Marcondes de Rezende, investigador de Goias en Brasil, ha estudiado 1,057 casos de megaesófago. En la primera etapa, el calibre del órgano es normal, pero hay acalasia y retardo del tránsito esofágico; aparece después la dilatación (que puede alcanzar de dos a tres veces el diámetro normal) y alargamiento del tubo esofágico (*figura 17*). En la fase tardía, el esófago denervado y parésico no transporta su contenido, hay retención del bolo a nivel de cardias por largo tiempo. El enfermo se desnutre y sufre de neumonitis por aspiración repetitiva. Este proceso se ha objetivado al efectuarse la demostración patológica secuencial del esófago denervado (*figura 18*). Cuando esta afección se da en los niños, suele provocar malnutrición crónica y "enanismo chagásico" secundario.³⁶

El mismo autor estudió también 622 enfermos de megacolon. El síntoma principal fue el estreñimiento o estitiquetaz pertinaz y progresivo, retención de materia fecal por 10 o más días y dilatación abdominal enorme (*figuras 19 y 20*). A pesar de los enemas, laxantes y sifonajes, el paciente empeora y puede sufrir de volvulus por torsión del intestino.³⁶⁻³⁸ En un estudio de 250 necropsias con enfermedad de Chagas crónica, el Dr. Fritz Kó-

berle encontró: cardiomegalia en 203 casos, megacolon en 69, megaesófago en 62, megaestómago en siete, megaduodeno en tres, megayeyuno en uno, megabronquios en 13 y megauréter en uno,³⁵ aunque no se ha podido explicar satisfactoriamente las diferencias regionales en la prevalencia de los diferentes síndromes chagásicos.³⁹ El *cuadro 1* muestra la correlación entre los grupos etarios y las diversas modalidades clínicas de la tripanosomiasis.⁸

Diagnóstico diferencial

La enfermedad de Chagas congénita debe considerarse al revisar niños prematuros con hepatoesplenomegalia, daño neurológico progresivo, hemorragias en piel y alteraciones electrocardiográficas. La placenta es más pesada de lo normal, a pesar de que la madre aparente estar bien. La mortalidad es de 50%.⁴⁰

En el diagnóstico diferencial de la enfermedad aguda debe considerarse la toxoplasmosis, mononucleosis infecciosa, endocarditis, tuberculosis, brucelosis, fiebre tifoidea y leucemias. Los síntomas de la meningoencefalitis son indistinguibles de los encontrados en infecciones neurológicas virales o bacterianas. El chagoma y el signo de Romáña pueden confundirse con blefaritis, paniculitis, micosis o picaduras de insectos.

En áreas endémicas, el médico debe considerar la cardiomiopatía chagásica en pacientes jóvenes con arritmias, tromboembolia sistémica, insuficiencia cardíaca congestiva de predominio derecho, cardiomegalia (*figura 21*) y trastornos de la conducción intraventricular, en particular el bloqueo de la rama derecha o el bloqueo auriculoventricular. Tales datos servirán para la diferenciación con la fiebre reumática que cursa con estenosis mitral o valvulopatía aórtica; o de la cardiopatía isquémica (historia de angina de pecho e infarto miocárdico). El diagnóstico diferencial es más difícil cuando se tiene que establecer con el alcoholismo, el embarazo o la fibrosis endomiocárdica.⁴¹

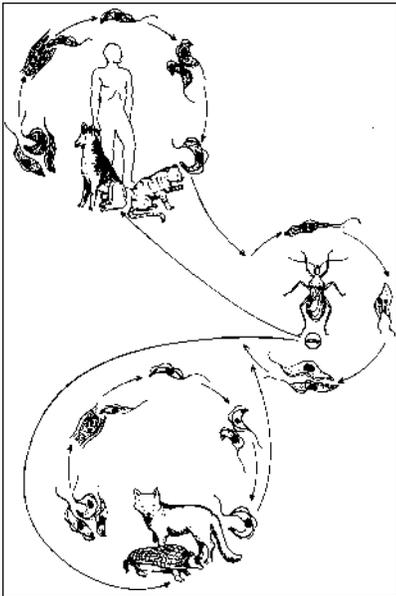


Figura 1. El *T. cruzi* tiene un ciclo de transmisión intradomiciliario, incluyéndose los perros y los gatos domésticos (reservorios). El transmisor es un triatmino domiciliario. Hay otros ciclos: peridomiciliario y selvático; los armadillos (*Dasypus novemcinctus*) y las zangüeyas (*Didelphis marsupiales*) son los reservorios principales.

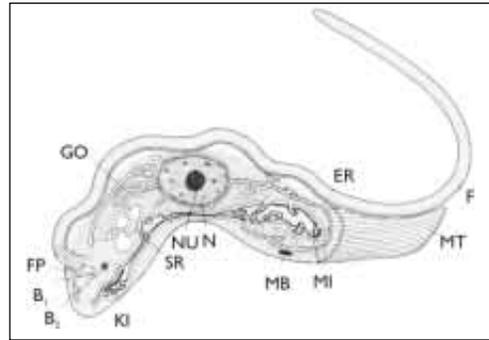


Figura 4. Esquema estructural del *T. cruzi*. El núcleo (N) tiene un nucleóide (NU); por debajo está la mitocondria (MI) única, ramificada y crestada (KI), conectada al retículo endoplásmico (ER) y al aparato de Golgi vesicular (GO). Del cuerpo basal (B) parte el flagelo (F) y la membrana ondulante (MT), hay cuerpos multivesiculares densos (MB). (Diseño del autor).

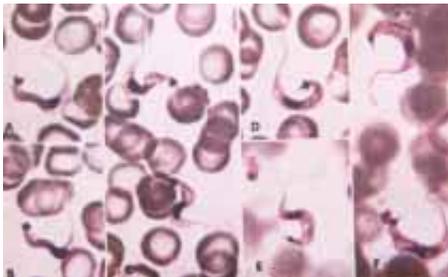


Figura 2. Frotis de sangre obtenido de un ratón de laboratorio infectado con la cepa del *T. cruzi* "Berenice". Las formas típicas en C, tienen el núcleo oval y vesiculoso, un cinetoplasto voluminoso subterminal, y el flagelo libre y largo, anterior. Tinción de Giemsa, frotis delgado (1,000 X. Foto del autor).



Figura 5. MET. En un corte longitudinal del *Trypanosoma*, se observa el flagelo (F), el cinetoplasto discoide con minicírculos de ADN (K) y el núcleo (N) con zonas de cromatina condensada. El citoplasma está repleto de ribosomas. La barra mide 1 μm . (Foto del autor).

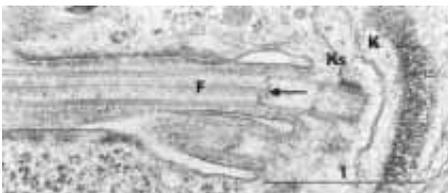


Figura 3. Microscopía electrónica de transmisión (MET). El flagelo (F) del parásito cortado longitudinalmente parte del cuerpo basal (Ks), estructura semejante al centriolo. El cinetoplasto (K) fibrilar de ADN (k-ADN) está situado a la derecha (20,000 X. Foto del autor).

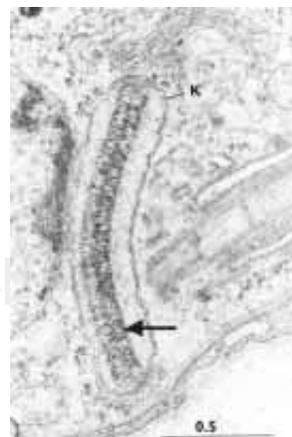


Figura 6. MET. El cinetoplasto (K) está envuelto dentro de una cápsula mitocondrial. A la derecha sale el flagelo y a la izquierda se observa la membrana nuclear porosa. Arriba están las porciones vesiculares del aparato de Golgi. La barra mide 0.5 μm . (Foto del autor).

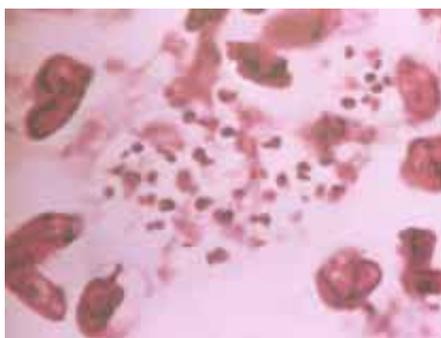


Figura 7. Corte del testículo humano. Dentro de las células testiculares se alojan los amastigotes característicos del *T. cruzi*. Este paciente de 33 años de edad era VIH positivo y, simultáneamente, presentó meningoencefalitis parasitaria. (Tinción HE, 1,800 X. Foto del Dr. Carrada-Bravo).

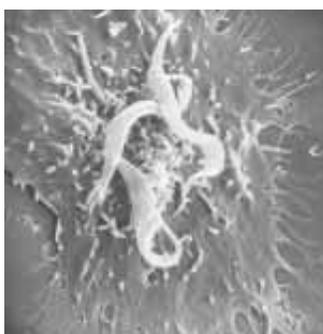


Figura 10. Se ven tres tripanosomas completos fagocitados dentro del macrófago de un ratón de laboratorio. Microscopia de barrido (10,000 X). (Cortesía de la Dra. Gilla Kaplan, Universidad Rockefeller de Nueva York, USA).



Figura 11. Signo de Romaña-Mazza. El ojo derecho está hinchado con blefaritis y dacriocistitis. El *T. cruzi* se demostró en la sangre del niño infectado de dos años de edad. Dentro del hogar se encontró al *Triatoma infestans* infectado. (Cortesía del Dr. Salvador Mazza, Universidad de Buenos Aires, Argentina).

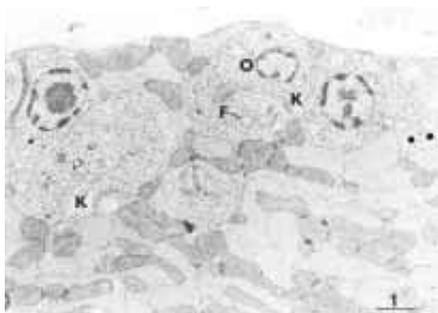


Figura 8. MET. Corte ultraestructural del miocardio obtenido de un niño de cinco años, el cual falleció por miocarditis aguda. Se observan cinco amastigotes de 2 μ m, dentro de las fibras cardíacas. (F) el flagelo es corto, (K) el cinetoplasto es muy visible. Barra de 1 μ m. (Foto del Dr. Carrada-Bravo).



Figura 12. Estudio *post mortem* de miocarditis chagásica aguda. El corazón está crecido y dilatado. El miocardio es suave y pálido con hemorragias focales. (Cortesía del Dr. Carl M Johnson, del Gorgas Memorial Laboratory en Panamá).

212

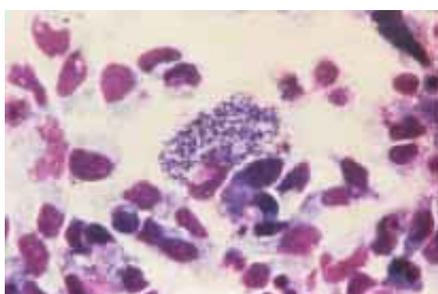


Figura 9. Cultivo de células de riñón humano. En el centro de la preparación se ve una célula recargada de amastigotes abundantes, teñidos de color azul intenso. (Tinción de Giemsa, 1,200 X. Foto del Dr. Carrada-Bravo).

Figura 13. Miocarditis chagásica aguda en un niño de cuatro años. Las fibras cardíacas son edematosas y fragmentadas, con degeneración hialina focal. Hay infiltrado inflamatorio denso de linfocitos, macrófagos y polimorfonucleares neutrófilos. A la izquierda, se ve una fibra retacada de amastigotes. (Tinción de Giemsa, 200 X. Foto del Dr. Carrada-Bravo).

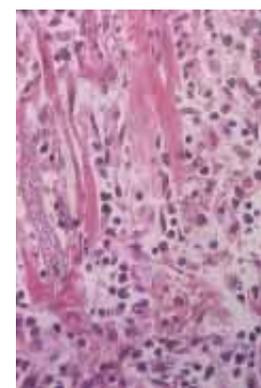


Figura 14. Electrocardiograma. Paciente de Pénjamo, Guanajuato con cardiopatía chagásica crónica. Bloqueo completo de la rama derecha del haz de His, AQRS de orientación superior y zona eléctrica inactiva en parte anterior de V3 y V6. Observación del autor.

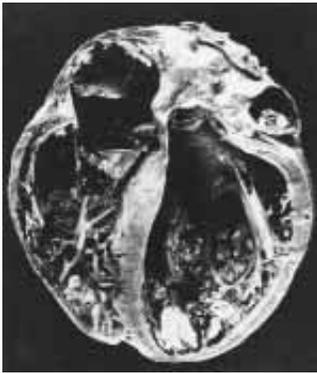


Figura 15. Estudio *post mortem* de la miocarditis chagásica crónica. Dilatación y adelgazamiento de las cámaras ventriculares y trombosis intramural. (Cortesía del Dr. Fritz Köberle del Dpto. de Patología, Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo, Riberão Preto, Brasil).



Figura 19. Estudio intestinal de bario por enema, observado en un enfermo con estreñimiento pertinaz y dilatación del abdomen. Diagnóstico: Megacolon chagásico. (Observación cortesía del Profesor J. M. de Rezende, Universidad Federal de Goias, en Brasil).

Figura 16. Cardiopatía chagásica crónica. Adelgazamiento del ápex ventricular y formación del aneurisma demostrado por transluminación del ventrículo afectado. Cortesía del Dr. John H. Edgcomb, Washington DC, USA.

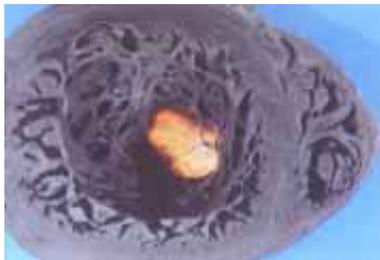


Figura 20. Estudio *post mortem* del megacolon chagásico, obsérvese la enorme dilatación del órgano denervado. (Cortesía del Prof. J. M. de Rezende).



Figura 17. Dilatación patológica del esófago chagásico. Paciente de 32 años con disfagia y regurgitaciones; la motilidad del órgano estaba muy disminuida. (Cortesía del Dr. JM de Rezende, de Goias, en Brasil).



Figura 21. Aumento global de la silueta cardíaca, observado en un enfermo adulto de Pénjamo, Guanajuato. Las pruebas de ELISA y de inmunofluorescencia indirecta y el xenodiagnóstico fueron positivas para *T. cruzi*. Este paciente presentó arritmias ventriculares y bloqueo de rama derecha del haz de His. (Observación del autor).

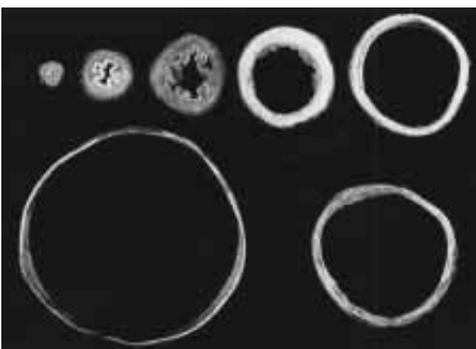


Figura 18. Evolución de la esofagitis chagásica progresiva, demostrada en cortes seriados del órgano en el material de necropsias. El esófago denervado puede alcanzar cuatro veces su diámetro normal. (Cortesía del Profesor Fritz Köberle, de São Paulo, Brasil).



Figura 22. *Triatoma dimidiata* adulto. Este vector transmite la enfermedad de Chagas en Yucatán, Veracruz y otros estados del sureste mexicano. (Cortesía del Dr. E. Méndez).

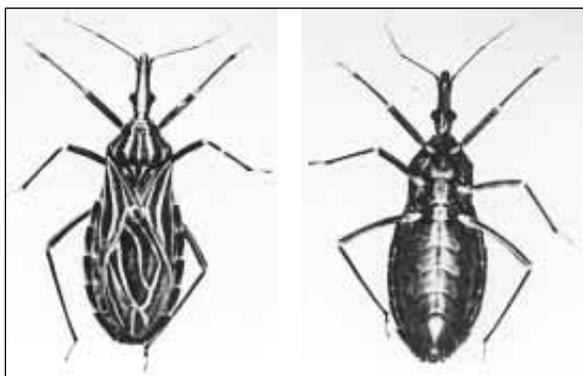


Figura 23. El *Triatoma rhodnius prolixus* se ha encontrado en Chiapas y Oaxaca, es vector importante del *Trypanosoma cruzi*. (Cortesía del Dr. Luis Vargas. Departamento de Entomología del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales, Secretaría de Salud de México).

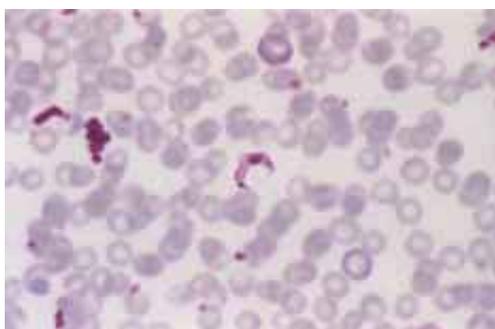


Figura 24. Observación microscópica del *T. cruzi* en la sangre de un niño de cinco años, procedente de Ciudad "Manuel Doblado", Guanajuato, con síndrome febril y hepatoesplenomegalia. Dentro del domicilio se encontró al *Triatoma barberi* infectado. (Tinción de Giemsa, 1,000 X. Foto del autor).



Figura 27. Colonia de triatomíneos de la especie *D. maximus* criados en el laboratorio dentro de una cámara. Las ninfas al picar la piel, sacan la sangre infectada del enfermo, y el *Trypanosoma* se demuestra en las heces del insecto. El xenodiagnóstico se aplica principalmente en las formas crónicas de la infección chagásica. (Foto del autor).

214



Figura 25. El *T. barberi* defeca sobre la piel del hospedador en el momento de alimentarse, por esta razón es un transmisor eficiente de la tripanosomiasis americana. (Foto del Dr. Carrada-Bravo).



Figura 26. En las heces del *T. barberi* infectado naturalmente, se demostró la presencia de dos epimastigotos. (Tinción de Giemsa, 800 X. Foto del Dr. Carrada-Bravo).



Figura 28. El *Trypanosoma rangeli*, no patógeno, existe también en México y es miembro del género *Herpetosoma*. Éste sí se transmite por la picadura del vector. El ejemplar fue observado en el intestino del *Rhodnius prolixus*, en Chiapas, México. (Tinción de Giemsa, 1,000 X. Cortesía del Dr. Luis Vargas).

¿Cómo establecer el diagnóstico?

Debe elaborarse con base en el estudio clinicoepidemiológico integral y los datos aportados por el laboratorio, dado que los síntomas y signos recabados son inespecíficos. Un paciente, o un donador de sangre, procedente de una región endémica puede tener serología positiva, incluso se puede identificar el *T. cruzi* o algunos de sus productos químicos en la sangre, pero sin que presente síntomas (caso indeterminado o en fase latente).⁸ Lo importante es capacitar a los médicos y a los patólogos clínicos, usar sólo reactivos y procedimientos estandarizados de calidad; y tener en mente esta infección, que no es rara, sino mal o poco conocida en México.⁴²⁻⁴⁶ Es importante realizar la investigación de los triatomas dentro del hogar del paciente (figuras 22 y 23).

Para el examen directo "en fresco" con microscopía de contraste de fases: se usa la sangre venosa citritada en tubo capilar, se separan los eritrocitos por centrifugación, y se aprovechan también los frotis de sangre delgados teñidos con Giemsa, y el examen en la gota gruesa, tal como se acostumbra para el paludismo⁴⁷⁻⁴⁹ (figura 24). En los cortes histológicos teñidos con hematoxilina-eosina pueden verse los amastigotes.^{50,51}

El examen parasitológico puede lograrse en todos los casos agudos e infecciones congénitas hasta seis semanas después de la infección, pero sólo es posible en 40% de los casos crónicos. El triatoma transmite la infección sólo cuando se alimenta y defeca al mismo tiempo (figuras 25 y 26); por ello es muy importante efectuar la investigación entomológica y ecológica de los vectores.

El xenodiagnóstico se realiza con diez o más ninfas de triatominos criados en el laboratorio, se colocan dentro de una cámara pequeña que se pega sobre la extremidad del paciente, por 20 minutos (figura 27). Un mes después, se buscan los tripomastigotos en las heces del insecto.⁵² El hemocultivo se practica al inocular al paciente en los medios de Noguchi, de Warren o NNN, revisándolos

cada semana, durante varios meses.⁴³ Algunos laboratorios acostumbran inocular la sangre en los ratones de laboratorio, con edades de tres a 10 días, y se busca el *Trypanosoma* circulante semanalmente, por un mes.⁴⁸ El parásito ha sido aislado del líquido cefalorraquídeo sólo durante la etapa aguda o en aquellos pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.^{47,53}

Las pruebas serológicas se hacen positivas cinco a 15 días después de haber aparecido los síntomas. Las más utilizadas son la hemaglutinación indirecta, inmunofluorescencia indirecta y ELISA, aunque puede haber reacciones cruzadas en la infección por *Leishmania* y por el *T. rangeli* (figura 28). Para los bancos de sangre, es recomendable usar sólo una prueba de cribado;⁴⁹ sin embargo, en casos con fase crónica, debe efectuarse más de un método serológico. Prácticamente nunca se hallan los parásitos en el examen microscópico directo; en tales enfermos, debe aplicarse el xenodiagnóstico con 40 ninfas de triatominos; el hemocultivo tiene éxito en 50%. Es ventajoso solicitar siempre un electrocardiograma y radiografías posteroanterior y laterales del tórax, para valorar la cardiomegalia. La esofagografía con medio de contraste y el estudio del colon con enema de bario suelen mostrar aumento del tamaño y dilatación patológica de colon descendente, sigmoides y recto.^{3,8}

Prevención y tratamiento

El objetivo principal es interrumpir la transmisión dentro del hogar, particularmente cuando las especies tales como *T. barberi* presentan hábitos de picadura intradomiciliaria. El rociamiento prudente con insecticidas piretroides, organofosforados o carbamatos puede ser útil, siempre y cuando se eduque intensamente a la población en riesgo. El perro y los gatos son reservorios domésticos importantes. Es imposible eliminar el ciclo selvático extradomiciliario, pero al mejorarse las casas y la limpieza de patios y corrales, se abaten los riesgos para la familia.⁵⁴⁻⁵⁸

La transmisión por transfusión se elimina al seleccionar los donadores. Se ha recomendado agregar violeta de genciana a la sangre, 0.25 g/1,000 mL, 24 horas antes de usarla. También debe insistirse en el uso de guantes y mascarillas, cuando el laboratorista maneje la sangre humana.⁸

En niños con infección aguda confirmada, se administrará el nifurtimox por vía oral, 8 mg/kg divididos en tres dosis, por 50 a 120 días. Este fármaco puede producir anorexia, insomnio y nerviosismo, así como neuritis periférica que obliga a retirar el medicamento. Son raras las alucinaciones y las convulsiones.⁵⁹ En la fase crónica, se aplica el benzonidazol, 4 a 7 mg/kg, durante dos meses. Este medicamento produce náuseas (24%), cefalea (18%), anorexia (18%), dolor abdominal (15%), pérdida de peso (15%), mareos (12%), astenia (6%), vómito (3%), polineuritis (3%), dermatitis exfoliativa (3%), trombocitopenia (3%) y púrpura alérgica (3%).^{60,61} Los cardiopatas o los enfermos del tubo digestivo deben ser referidos al especialista, particularmente aquéllos con bloqueo auriculoventricular o arritmias de repetición.

216

Discusión

En las investigaciones entomológicas referentes a los triatominos de México, se han reconocido 39 especies endémicas; 20 de las cuales estaban infectadas por *T. cruzi*, principalmente *Rh. prolixus*, *T. barberi*, *T. dimidiata*, *T. p. mazzoti*, *T. p. pallidipennis* y otros, con prevalencia de la infección natural variable de 16 a 90%. Entre los reservorios silvestres se ha señalado al tlacuache y los armadillos con tasas de infección entre 8 a 62%, lo que significa que la zoonosis tiene distribución geográfica muy amplia. Pero, ¿cuál es la magnitud y la trascendencia de la infección en humanos? No es fácil responder esta pregunta, porque los conocimientos disponibles son fragmentarios y porque sólo muy pocos investigadores se ocupan formalmente de este importante problema sanitario.⁶²⁻⁶⁹

El problema de la patogenia no ha sido aclarado

en su totalidad. Recientemente, con el uso de técnicas de inmunohistoquímica y de la reacción de la polimerasa en cadena, se demostró la presencia de los antígenos del *T. cruzi* en el miocardio dañado, las secuencias de los aminoácidos del parásito son similares a los aminoácidos componentes de la mio-sina, se explicaría así el cardiotropismo selectivo y la reacción inmunitaria cruzada contra las fibras cardíacas (autoinmunidad inducida). Por otro lado, en la etapa crónica se incrementan los linfocitos CD8 + , pero se disminuyen los CD4 + , y ciertos antígenos del *T. cruzi* ejercen efecto inmunosupresor. La respuesta inmune es, por tanto, ineficaz e hiperérgica con exacerbaciones periódicas, probablemente responsables del daño neuronal, de las alteraciones en la microcirculación y en la matriz extracelular, así como de la insuficiencia cardíaca progresiva. Cuando la respuesta inmune es protectora, la inflamación del miocardio suele ser menor y, por consiguiente, habría menos incidencia de trombosis, necrosis y fibrosis miocárdica.⁷⁰

Las encuestas seroepidemiológicas, aunque útiles y valiosas, se realizaron en México con técnicas y reactivos distintos, por lo que es difícil interpretar los resultados; además de que en las muestras poblacionales no siempre se incluyeron las zonas rurales más afectadas y, peor aún, en algunos estados y bancos de sangre no se practica todavía el cribado obligatorio de la sangre destinada a las transfusiones.^{71,72} Ciertamente, muchos casos infectados no se diagnostican ni son notificados al Sistema de Salud. Como resultado de lo anterior, hay ignorancia y negligencia, con poquísima acción, cuando varios países de América del Sur han logrado abatir drásticamente la prevalencia de la enfermedad chagásica en los humanos.^{55,56}

Para corregir esta grave deficiencia, es indispensable planear con objetivos a largo plazo y llevar a cabo una investigación clinicoepidemiológica y entomológica completa y formal, de nivel nacional, con participación conjunta y entusiasta de los centros académicos y del sector salud, así como de epidemiólogos, veterinarios, ecólogos, cardió-

logos, gastroenterólogos, pediatras e infectólogos. El papel del patólogo clínico es fundamental: diagnosticar con exactitud y oportunidad los casos sospechosos, controlar y actualizar la tecnología de laboratorio con estándares de calidad y controles interno-externo y difundir los avances de la ciencia. Deberá ponerse un alto a la apatía y al rezago científico-tecnológico, de otro modo, México corre el riesgo humillante de ser el único país latinoamericano donde la enfermedad de Chagas seguirá "viento en popa", sin esperanza de poder eliminarla como problema de salud pública nacional no atendido. El único modo de avanzar es hacer conciencia, educar, fortalecer la investigación científica y proponer acciones, probadas y costeables. Tal es el reto principal de los médicos, químicos, laboratoristas y de otros profesionales responsables. Sin acrecentar el saber y al no aplicar correctamente lo conocido, caminaremos a ciegas.

El objetivo de esta monografía ilustrada (aunque es incompleta y de pretensión modesta) es motivar a la reflexión profunda. Sirva esta contribución como plataforma para la discusión crítica que suscite el interés de jóvenes inquietos y de las mentes proactivas que no se resignan a la mediocridad.

Es urgente forjar equipos de trabajo interdisciplinario con base en la mejor evidencia disponible, sin desperdiciar los recursos escasos. La meta es abatir el riesgo de enfermar y ser inválido, con beneficio máximo a la población más pobre de las zonas rurales y de riesgo alto. Tal es el reto del porvenir.

Agradecimientos

Este trabajo hubiera sido imposible sin el apoyo de brillantes colegas y expertos de la enfermedad de Chagas, principalmente el profesor João Carlos Pinto-Dias, investigador titular del FIOCRUZ y de la Facultad de Medicina en la Universidad Federal de Minas-Gerais, Brasil; el Dr. Zigman Brenner, profesor titular de Parasitología de la Fundação Instituto Oswaldo-Cruz, de Belo Horizonte en

Minas Gerais, Brasil; el profesor Joffre Marcondes de Rezende, titular del Departamento de Clínica Médica, Facultad de Medicina de la Universidad Federal de Goias, en Goiania, Brasil; el Dr. Mario Camargo, investigador del Laboratorio de Inmunología del Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Brasil; el Dr. Anis-Rassi, profesor de cardiología en la Facultad de Medicina de Goias y el profesor Fritz Köberle, titular del Departamento de Anatomía Patológica, en la Universidad de São Paulo, en Riberão Preto, Brasil. Deseo expresarles mi más profundo agradecimiento, así como las consideraciones de mi afecto y amistad sentida durante muchos años.

Referencias

1. Brener Z. Recent development in the field of Chagas' disease. *Bull WHO* 1982; 60: 463-473.
2. Prata A. Tripanosomiasis Americana (enfermedad de Chagas) En: Goldsmith R, Hayneman D. *Parasitología y medicina tropical*. México DF: Manual Moderno, 1995: 346-359.
3. Brener Z, Andrade AZ. *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. Guanabara: Koogan SA, 1979.
4. Kumate J. *Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas)* En: Kumate J, Gutiérrez G, Muñoz D, Santos-Preciado. 16a ed. México DF: Méndez-Oteo, 2001: 695-700.
5. Levine ND, Corliss JO, Cox PEG. A newly revised classification of the protozoa. *J Protozool* 1980; 27: 37-58.
6. Hoare CA, Wallace FG. Developmental stages of trypanosomatid flagellates: A new terminology. *Nature* 1966; 212: 1385-1386.
7. Vickerman K. The ultrastructure of pathogenic flagellates. In: *Ciba Foundation Symposium 20. Tripanosomiasis and leishmaniasis with special reference to Chagas' disease*. Amsterdam: Elsevier, 1974: 171-198.
8. Nogueira N, Rodriguez-Coura J. American Trypanosomiasis (Chagas' Disease). In: Warren KS, Mahmoud AAF. *Tropical and geographical medicine*. 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill, 1994: 281-295.
9. Monteón PVM. Detección de *Trypanosoma cruzi* en muestras experimentales por el método de reacción en cadena del ADN polimerasa. *Arch Inst Cardiol Mex* 1994; 64: 135-143.
10. Snary D, Hudson L. *Trypanosoma cruzi* cell surface proteins: Identification of one major glycoprotein. *FEBS Letter* 1979; 100: 166-170.
11. Nogueira N, Chaplan S, Tyding J. *Trypanosoma cruzi*: Surface antigens of blood and culture forms. *J Exp Med* 1981; 153: 629-639.
12. Peterson DS, Wrightsman RA, Manning JE. Cloning of a major surface antigen gene of *T. cruzi* and identification of a monapeptide repeat. *Nature* 1986; 322: 566-568.
13. Snary D, Ferguson MAJ, Scott MT. All surface antigens of *T. cruzi*: Use of monoclonal antibodies to identify and isolate an epimastigote specific glycoprotein. *Mol Biochem Parasitol* 1981; 3: 343-356.
14. Andrews NW, Robbins ES, Levy V. Developmentally regulated phospholipase C-mediated release of the major surface glycoprotein of amastigotes of *Trypanosoma cruzi*. *J Exp Med* 1988; 167: 300-314.

15. Snary D. *Trypanosoma cruzi*. Studies on the cell surface glycoprotein, no evidence for antigenic variation. *Exp Parasitol* 1980; 49: 68-77.
16. Do Campo R, Moreno SRJ, Stoppani AOM. Mechanism of nifurtimox toxicity in different forms of *Trypanosoma cruzi*. *Biochem Pharmacol* 1981; 30: 1947-1951.
17. Miles MA, Toye PJ, Oswald SC. The identification of isoenzyme patterns of two distinct strain-groups of *Trypanosoma cruzi* circulating independently in a rural area of Brazil. *Trans Soc Trop Med Hyg* 1977; 71: 217-225.
18. Morel C, Chiari E, Plessman-Camargo E. Strains and clones of *Trypanosoma cruzi* can be characterized by patterns of restriction endonuclease products of kineto plast DNA minicircles. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 6810-6814.
19. Goldsmith RS, Zárate RJ, Zárate LG. Estudios clínicos y epidemiológicos de la enfermedad de Chagas en Oaxaca. *Bol Sanit Panam* 1986; 100: 145-166.
20. Velasco-Castrejón O, Guzmán-Bracho O, González-Domínguez F. La enfermedad de Chagas con especial referencia a México. México DF: *Pub Técnica del INDRE No 8/SSA*, 1991.
21. Zárate LG, Zárate RJ. A checklist of the *Triatominae* (Hemiptera: *Reduviidae*) of Mexico. *Int J Entomol* 1985; 27: 102-127.
22. Tay J, Schenone H, Sánchez JT, Robert L. Estado actual de los conocimientos sobre la enfermedad de Chagas en la República Mexicana. *Bol Chil Parasitol* 1992; 7: 43-53.
23. Guzmán-Bracho C, García-García L, Floriani-Verdugo J, Guerrero-Martínez S, Torres-Cosme M, Ramírez-Melgar C et al. Riesgo de transmisión de *Trypanosoma cruzi* por transfusión en México. *Rev Panam Sal Pub* 1998; 4: 94-98.
24. Azogue E, La Fuente C, Darras CH. Congenital Chagas' disease in Bolivia: Epidemiological aspects and pathological findings. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985; 79: 176-180.
25. Freilij H, Altcheh J. Congenital Chagas' disease: Diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 551-555.
26. Hofflin JM, Sadler RH, Arauyo FG. Laboratory acquired Chagas' disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987; 81: 437-440.
27. Herwaldt BL, Juraneck DD. Laboratory acquired malaria, leishmaniasis, trypanosomiasis and toxoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 48: 313-323.
28. Prata A, Carlos Chagas. Coletanea de trabalos científicos. *Col temas brasileiros*. Vol 6. Brasilia, Brasil: Univ Brasilia, 1981.
29. Romaña C. *Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires, Argentina: López Libreros, 1963.
30. Atias A. Enfermedad de Chagas. En: Atias A, Neghme A. *Parasitología clínica*. Santiago de Chile: Pub Téc Mediterráneo, 1979: 238-251.
31. Chagas C. Nova entidade morbida do homen. Resumo general de estudos etiológicos e clínicos. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1911; 3: 219-275.
32. Santos-Bush CA. American tripanosomiasis: Chagas' disease. *Intl Rev Exp Pathol* 1979; 19: 63-100.
33. Puigbo JJ, Nava-Rhode JR, Garcia-Barrios H, Suarez JA, Yopez CG. Clinical and epidemiologic study of chronic hearth involvement in Chagas' disease. *Bull WHO* 1966; 34: 655-669.
34. Pinto-Dias J. Historia natural. En: Caçado LB, Chuster M. *Cardiopatía chagásica*. Belo Horizonte, Brasil: Pub Fundação Carlos Chagas, 1985: 99-174.
35. Köberle F. Patología y anatomía patológica de la enfermedad de Chagas. *Bol Sanit Panam* 1961; 51: 404-428.
36. De Rezende JF. Chagasic Mega syndromes and regional differences. In: *New approaches in american trypanosomiasis research*. Internat Symposium. Pub Cientifica No 318. Belo Horizonte, Brasil: Pub OPS/OMS, 1975: 195-205.
37. Marsden PD. South American tripanosomiasis (Chagas' disease). *Intl Rev Trop Med* 1971; 4: 97-121.
38. Atias A. Enfermedad de Chagas digestiva en Chile. Experiencia de 20 años. *Bol Hosp San Juan de Dios* 1980; 27: 251-257.
39. Miles MA, Pvoa MM, Prata A. Do radically dissimilar *Trypanosoma cruzi* strains (zymodemes) cause Venezuelan and Brazilian forms of Chagas' disease? *Lancet* 1981; 1: 1138-1340.
40. Howard IE. La enfermedad de Chagas congénita. *Monografía*. Santiago: Edic Univ de Chile, 1962.
41. Amarin DS, Manco JC, Gallo L, Marin-Neto JA. Clínica: Forma crónica cardiaca. En: Braner Z, Andrade ZA. *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara-Koogan, 1979: 265-311.
42. Lazzari JO, Pereira M, Antunes CM, Guimarães A, Moncayo A, Chavez R et al. Diagnostic electrocardiography in epidemiological studies of Chagas' disease: Multicenter evaluation, of a standardized method. *Rev Panam Sal Pub* 1998; 4: 317-321.
43. Chiari E, Dias JCP, Lana M, Chiari CA. Hemocultures for the parasitological diagnosis of human chronic Chagas' disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 1989; 22: 19-23.
44. Carvalho MR, Krieger MA, Almeida E. Chagas' disease diagnosis: Evaluation of several tests in blood bank screening. *Transfusion* 1993; 33: 830-834.
45. Kirchoff LV, Gam AA, Gusmao RD. Increased specificity of serodiagnosis of Chagas' disease by detection of antibody to the 72- and 90-kilodalton glycoprotein of *Trypanosoma cruzi*. *J Infect Dis* 1987; 155: 561-564.
46. Gómez ML, Macedo AM, Vago AR. *Trypanosoma cruzi*: Optimization of polymerase chain reaction for detection in human blood. *Exp Parasitol* 1998; 88: 28-33.
47. Carmargo ME, Takeda GKF. Diagnóstico de Laboratorio. En: Brener Z, Andrade ZA. *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara-Koogan, 1979: 175-198.
48. Adam KMG. Trypanosomes. In: Adm KMG, Paul J, Zaman. *Medical and veterinary protozoology*. An illustrated guide. Edimburgo y Londres: Churchill-Livingstone, 1971: 60-87, 170-178.
49. Camargo ME, Amato-Neto V. Anti-*T. cruzi* antibodies as a serological evidence of recent infection. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1974; 16: 200-202.
50. Andrade ZA, Andrade SG. Patología. En: Brener Z, Andrade ZA, *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara-Koogan, 1979: 199-248.
51. Egcomb JH, Johnson CM. American trypanosomiasis (Chagas' Disease). In: Binford ChH, Connor DH. *Pathology of tropical and extraordinary disease*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1976: 244-259.
52. Marsden PD, Barreto AC, Cuba CC. Improvement in routine diagnosis with first instar *Dipetalogaster maximus* (Uhler 1984) *Triatominae*. *Am J Trop Med Hyg* 1979; 28: 694-652.
53. Rocha A, Oliveira de Meneses AC, da Silva AM. Pathology of patients with Chagas' disease and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50: 261-268.
54. Zeledon R. *Epidemiology, modes of transmission and reservoir hosts of Chagas' disease*. Ciba Foundation Symposium 20 (new series). Amsterdam: Elsevier, 1974: 51-85.
55. Segura EL, Sosa Estani S, Esquivel ML, Gomes A, Salomón OD. Control de la transmisión del *Trypanosoma cruzi* en Argentina. *Medicina* (B Aires) 1999; 59 (Supl 2): 91-96.
56. Blanco SB, Segura EL, Gürtler RE. El control de la transmisión congénita de *Trypanosoma cruzi* en la Argentina. *Medicina* (B Aires) 1999; 59 (supl 2): 138-142.
57. Segura EL, Cura EN, Sosa-Estani SA, Andrade J, Lansetti JC, de Rissio AM. Long-term effects of a nationwide control pro-

- gram on the seropositivity for *Trypanosoma cruzi* infection in young men from Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62: 353-362.
58. Dias JCP. Epidemiology of Chagas' disease. In: Wendel S, Brenner Z, Camargo ME, Rassi A (eds). *Chagas' disease (American trypanosomiasis): Its impact on transfusion and clinical medicine*. São Paulo: ISBT-Brasil, 1992: 49-80.
59. Rassi A, Ferreira HO. Tentativas de tratamento específico da fase aguda da doença de Chagas com nifurtimol em esquema de duração prolongada. *Rev Soc Bras Med Trop* 1971; 5: 235-262.
60. De Andrade ALS, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida e Siva S, Luqueti A, Travassos LR. Randomized clinical trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 1996; 348: 1407-1413.
61. Fragata-Filho AA, Bioanin E, Silva MAD. Validade do tratamento etiológico da fase crônica da doença de Chagas com benznidazole. *Arq Bras Cardiol* 1995; 65 (suppl 1): 71-72.
62. Dumontell E. Update on Chagas' disease in Mexico. *Sal Pub Mex* 1999; 41: 322-327.
63. Zavala-Castro JE, Gutiérrez-Flota H, Barrera-Pérez MA, Bolio-Solis DJ, Zavala-Velásquez JE. Cardiopatía chagásica detectada en pacientes del Hospital General Regional O'Horam, Mérida, Yucatán, México. *Arch Inst Cardiol Mex* 1995; 65: 541-545.
64. Salazar-Schettino PM, Ruiz-Hernández AL, Haro-Arteaga I, Tay-Zavala J, Gutiérrez-Quiroz M. Serología y electrocardiografía en jóvenes de área endémica de enfermedad de Chagas. *Rev Med IMSS (Mex)* 1989; 27: 59-65.
65. Zavala-Castro JE, Velasco-Castrejón O, Hernández R. Molecular characterization of Mexican stocks of *Trypanosoma cruzi* using total DNA. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47: 201-209.
66. Velázquez O, Ortiz G, Tapia CR. Perspectivas para el control y vigilancia epidemiológica de la enfermedad de Chagas en el país. Zacatecas, Méx. *Memorias del XIII Congreso Nacional de Parasitología*, 1998: 35.
67. Domínguez-Vázquez A, Ricardes-Esquinca JR, Espinosa-Medini-lla E. Estudios de reservorios silvestres del *Trypanosoma cruzi* en la reserva ecológica de "El Zapotal" Chiapas, México. *Bol Chil Parasitol* 1990; 45: 3-8.
68. Tay-Zavala J, Sánchez-Vega JT, Robert-Guerrero L, Alonso-Guerrero T, Romero-Caballero R. Nuevas localidades con triatomíneos infectados por *Trypanosoma cruzi* en la República Mexicana. *Bol Chil Parasitol* 1996; 51: 49-53.
69. Magallón-Gastélum E, Magdaleno-Peñaloza NC, Kattain-Duchateau G, Trujillo-Contreras F, Lozano-Kasten FJ, Hernández-Gutiérrez RJ. Distribución de los vectores de la enfermedad de Chagas (*Hemiptera: Reduviidae: Triatominae*) en el Estado de Jalisco, México. *Rev Biomed* 1998; 9: 151-157.
70. Higuchi ML. Chronic chagasic cardiomyopathy: The product of a turbulent host-parasite relationship. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1997; 39: 53-60.
71. Rodríguez-Félix ME, Zavala-Velázquez J, Barrera-Pérez MA, Guzmán-Marín E, Ramírez-Sierra MJ, Álvarez-Moguel R. Riesgo de transmisión de la enfermedad de Chagas por donantes de sangre. *Rev Biomédica* 1995; 6: 70-75.
72. Rangel H, Gatica R, Ramos C. Detection of antibodies against *Trypanosoma cruzi* in donors from a blood bank in Cuernavaca, Morelos, México. *Arch Med Res* 1998; 29: 79-83.