

Enfermedad de Chagas en el estado Táchira: Reporte de un nuevo brote por transmisión oral de *Trypanosoma cruzi* en el occidente de Venezuela

Chagas disease in Táchira state: Report of a new Trypanosoma cruzi oral transmission outbreak in western Venezuela

Néstor Añez^{1*}, Agustina Rojas¹, Gladys Crisante¹, Jesús Parra², Dhamelis Vivas³ & Henry Parada⁴

RESUMEN

Se registra un nuevo brote de enfermedad de Chagas por transmisión oral de *Trypanosoma cruzi* en 27 individuos de una localidad rural del estado Táchira, al occidente de Venezuela. El masivo, simultáneo y severo cuadro clínico afectó los pacientes, cuya observación generó el presente estudio. La valoración clínica inicial, sugirió presunción diagnóstica de infección chagásica, basada en la detección de derrame pericárdico, taquicardia y electrocardiograma anormal en 74, 37 y 26% de los pacientes examinados, respectivamente, concomitante con fiebre, cefalea y mialgia. La asociación del brote con infección oral por *T. cruzi* fue establecida por su semejanza sintomatológica ($5,5 \pm 1$ -rango: 3-8 síntomas), similar tiempo y lugar de ocurrencia, además de presencia de edema facial en 74% de pacientes, en ausencia de signo de Romaña, característico en transmisión vectorial. El diagnóstico clínico presuntivo fue corroborado en 96% (26/27) de pacientes, mediante detección de tripomastigotes sanguíneos de *T. cruzi*, anticuerpos anti-*T. cruzi* y ADN específico del parásito, siguiendo métodos parasitológicos, serológicos y moleculares (PCR), respectivamente. Se discute el efecto de la demora en el diagnóstico y la aplicación de tratamiento sobre la evolución clínica del paciente. Se sugiere valoración hematológica previo a tratamiento con benznidazole por posible generación de trombocitopenia. Se discute la necesidad de suplir fallas en estructuras diagnósticas en servicios de salud en áreas rurales y se clama por la implementación de una política de estado que integre esfuerzos para el control de la enfermedad de Chagas en Venezuela.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas, *Trypanosoma cruzi*, transmisión oral, Táchira, Venezuela.

SUMMARY

A new orally transmitted Chagas disease outbreak involving 27 individuals from a rural locality of Táchira state in western Venezuela, is reported. All patients were severely affected and they were followed up during the present study. Clinical evaluation suggested Chagas disease presumptive diagnosis based on detection of pericardial effusion, tachycardia and abnormal electrocardiogram in 74, 37 and 26% of the examined patients, respectively, as well as some other symptoms including fever, headache and myalgia. The outbreak association with *T. cruzi* oral infection was established considering similar symptomatology, same time and place of occurrence, as well as the presence of facial edema in 74% of patients in the absence of Romaña's sign, a typical characteristic in vectorial transmission. Presumptive clinical diagnosis was corroborated in 96% of the study patients by detecting *T. cruzi*-blood circulating trypomastigotes, anti-*T. cruzi* specific antibodies and *T. cruzi*-DNA using parasitological, serologic and molecular (PCR) techniques, respectively. The effect caused by the delay in getting specific diagnosis and treatment on the patient's clinical condition, is discussed. In addition, hematologic evaluation prior to benznidazole treatment, is suggested to avoid possible thrombocytopenia. The need for better diagnostic structures in rural health centers, is discussed, and the implementation of an integral and robust policy of state for the control of Chagas disease in Venezuela, is claimed.

Key words: Chagas disease, *Trypanosoma cruzi*, Oral transmission, Tachira, Venezuela.

¹ Investigaciones Parasitológicas "J. F. Torrealba", Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida, 5101, Venezuela

² Unidad de Cardiología, Hospital Central San Cristóbal, Táchira, Venezuela

³ Unidad de Pediatría, Hospital Central San Cristóbal, Táchira, Venezuela

⁴ Unidad de Cardiología, Hospital General "Luís Razetti", Barinas, Venezuela

* Autor para correspondencia: nanes@ula.ve

INTRODUCCIÓN

La transmisión por vía oral de *Trypanosoma cruzi* es quizás el más antiguo y eficiente modo de infección que ocurre en la naturaleza entre mamíferos silvestres que cohabitan el nicho natural del ecosistema que preserva la biocenosis donde circula este parásito endémico del continente americano. Esta aseveración, aunque especulativa, pareciera cobrar sentido considerando la asociación de este flagelado, como un parásito monogenético, con marsupiales (Didelphidae) y edentados placentarios (Dasypodidae, Myrmecophagidae) que evolucionaron en la parte sur del continente americano hace 60-70 millones de años (Días & Schofield, 2009). Asimismo, pareciera que la previa adaptación de *T. cruzi* en los antiguos mamíferos pobladores de esta parte del globo, pudo haber servido para facilitar una exitosa asociación con otros hospedadores como roedores, quirópteros y primates, los cuales se estima aparecieron hace 25 millones de años. Este hecho, pudo haber permitido al parásito expandir su circulación a otras biocenosis en los ecosistemas ocupados, asegurándose un aventajado éxito ecológico. Por otra parte, lo anterior parece estar apoyado en el hecho de que la asociación de *T. cruzi* con triatominos hematófagos, actuales transmisores del parásito por vía vectorial, se estima pudo haber ocurrido hace 5 millones de años. Esta circunstancia permite especular que el mantenimiento del ciclo de *T. cruzi* en la naturaleza en la Suramérica de entonces, pudo haber dependido del frecuente canibalismo entre mamíferos que actuaron como reservorios en los focos enzoóticos de aquella era, comportamiento que aún en esta era, también es observado con relativa frecuencia (Pipkin, 1969; Diotaiuti *et al.*, 1995; Schofield, 2000; Días & Schofield, 2009; Stevens & Schofield, 2003; Añez *et al.*, 2016). A pesar de lo anterior, el amplio conocimiento desarrollado sobre la típica transmisión vectorial de *T. cruzi* por insectos reduvídeos hematófagos de la subfamilia triatominae, pareciera haber contribuido para subestimar su transmisión por vía oral. No obstante, el proceso de infección por ingestión de alimentos y/o bebidas contaminados con formas metacíclicas de *T. cruzi* ha sido experimentalmente demostrado, lo cual evidencia su eficacia para infectar hospedadores mamíferos (Deane *et al.*, 1984; Añez *et al.*, 2009).

Recientemente se ha incrementado la información sobre detección, frecuencia y tamaño de brotes agudos de enfermedad de Chagas debido a

la ingesta de alimentos y bebidas contaminados con *T. cruzi*, resaltando los registros de casos detectados en Brasil, Colombia, Bolivia, Chile, Argentina y Venezuela (Nobrega *et al.*, 2009; Alarcón de Noya *et al.*, 2010; Shikanai-Yasuda & Barbosa-Carvalho, 2012; Añez *et al.*, 2013; Rueda *et al.*, 2014; Añez *et al.*, 2016).

En relación con Venezuela, alrededor de 20 brotes agudos de enfermedad de Chagas han sido registrados en grupos humanos durante las últimas dos décadas en las regiones norcentral y occidental del país, incluyendo micro epidemias familiares y brotes mayores en áreas rurales y urbanas respectivamente, los cuales en algunos casos han involucrado más de 100 personas (Alarcón de Noya *et al.*, 2010, 2015, 2016; Añez *et al.*, 2013, 2016). El seguimiento de los mencionados brotes ha permitido describir este evento epidemiológico como un masivo, simultáneo y severo brote micro epidémico agudo de la enfermedad de Chagas, caracterizado por la presencia de similares perfiles clínicos en miembros de un mismo grupo familiar compartiendo el mismo domicilio, y/o en habitantes de una misma localidad con comportamiento similar. En todos los casos, individuos involucrados muestran al ser analizados alta y patente parasitemia, anti-*T. cruzi* IgM específica como respuesta humoral del hospedador e infección causada por el mismo genotipo de *T. cruzi*, todo esto en ausencia de signo de Romaña, chagoma de inoculación, o cualquier evidencia de la puerta de entrada del parásito detectada en la infección por vía vectorial.

En el presente estudio se registra la detección de un brote agudo de enfermedad de Chagas ocurrido en una localidad rural del estado Táchira, al occidente de Venezuela, probablemente debido a ingesta contaminada por *T. cruzi*. El análisis incluye descripción de criterios diagnósticos considerando perfiles clínicos en asociación con metodología parasitológica, serológica y molecular (PCR) con la finalidad de dilucidar específicamente el origen del evento.

PACIENTES Y METODOS

Procedencia y características de pacientes estudiados

Un total de 27 individuos identificados con los códigos JFT-1 al JFT-27 fueron involucrados en el presente estudio. Todos procedentes de la localidad conocida como Puerto Nuevo, Municipio Libertador

estado Táchira, Venezuela, ubicada a 245 m.s.n.m. en las coordenadas 7°37'20"N - 71°30'38"O, con temperaturas promedio anual de 25°C y humedad relativa promedio >75%. Los miembros del grupo estudiado son vecinos cercanos, quienes durante el mes de marzo 2018 mostraron simultáneamente fiebre, cefalea y edema facial, días después de haber coincidido con la ingesta de helados de fruta de fabricación casera obtenidos en un mismo lugar del caserío. El grupo está constituido por 17 (63%) individuos del sexo masculino y 10 (37%) del femenino, con una relación 1,7 masculino: 1 femenina, con edad promedio 17,5±14 años y rango de 3 a 82 años.

La atención primaria fue recibida en el centro ambulatorio de salud de la localidad entre 4 y 30 días, con un promedio de 20±8 días de haber comenzado los primeros síntomas, según testimonios de los pacientes. Durante el período sintomático inicial los cuadros febriles no respondieron a la terapia antibiótica o anti pirética, ni las cefaleas al tratamiento con analgésicos administrados en el referido centro, razón por la cual fueron referidos al Hospital Central de San Cristóbal, capital del estado Táchira. La hospitalización y el diagnóstico clínico presuntivo de enfermedad de Chagas ocurrió a los 20±8 días y un período de 7-45 días de iniciada la sintomatología, tomando en consideración los aspectos de similitud sintomática antes expresados y la detección de derrame pericárdico en exámenes ecocardiográficos realizados en la unidad de cardiología.

Confirmación diagnóstica

Con la finalidad de obtener un diagnóstico específico y confirmar la presunción diagnóstica dado por el perfil clínico del grupo de pacientes, muestras de sangre periférica fueron tomadas asépticamente y llevadas al laboratorio de Investigaciones Parasitológicas "J.F. Torrealba", Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela, para su procesamiento. Para ello, técnicas parasitológicas, serológicas y moleculares (PCR) fueron realizadas para cada una de las muestras de los pacientes involucrados.

Diagnóstico parasitológico

Cada una de las 27 muestras de sangre tomadas por venopunción, fueron examinadas

microscópicamente para la detección de formas circulantes de *T. cruzi*. En caso de ser detectados flagelados en la muestra fresca, alícuotas de 5µL fueron tomadas para realizar extendidos en láminas portaobjetos de vidrio. Una vez secada la muestra extendida e identificada la lámina con el código del paciente, la misma fue fijada con metanol durante tres minutos y coloreada con Giemsa al 10% en buffer fosfato pH 7,2. Tanto las muestras frescas como las láminas coloreadas fueron examinadas en microscopio Axioscop (Zeiss-Germany) acoplado a cámara Noticam 480 conectada a computador Laptop-HP para realizar registro de actividad y morfología de parásitos. De resultar positivas cualquiera de las muestras examinadas, un volumen de sangre de 0,5mL fue colocado, bajo condiciones de esterilidad, en tubos de cultivo conteniendo medio difásico NNN. Los hemocultivos fueron revisados cada 5 días hasta lograr la observación de flagelados para ser luego transferidos a nuevos cultivos con la finalidad de amplificar la población y estabilizar el aislado en condiciones de laboratorio. Detalles sobre las técnicas parasitológicas y su procedimiento han sido presentados en previas publicaciones (Añez *et al.*, 2013, 2016).

Diagnóstico serológico

Muestra de suero de cada paciente fue utilizada para llevar a cabo la detección de anticuerpos circulantes anti-*T. cruzi* con las técnicas de aglutinación directa (TAD) y la prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI) polivalente y específica para IgM e IgG, siguiendo procedimientos descritos previamente (Añez *et al.*, 2011, 2016).

Diagnóstico molecular

Para constatar la especificidad de los resultados sobre identificación del parásito observado en pruebas anteriores, se procedió a la obtención de ADN a partir de cultivos estabilizados y masificados. Ensayos de PCR fueron realizados utilizando un primer especie-específico para *T. cruzi* diseñado a partir del gen de cathepsina (L-like) cisteína-proteasa (Tcr-CatL: 5_ GGT AAT CGTGGC AAC CAC CGT 3_) siguiendo protocolo previamente detallado por Ortiz *et al.* (2009). Los fragmentos amplificados fueron separados en geles de agarosa al 2% y coloreados con bromuro de etidio.

Evaluación hematológica

Todos los pacientes fueron valorados hematológicamente una vez hospitalizados siguiendo metodología de rutina hospitalaria. La misma consistió en estimaciones de valores sobre hemoglobina, hematocrito, plaquetas y recuento diferencial de glóbulos blancos.

Tratamiento y valoración postratamiento

El tratamiento de elección utilizado en los 27 pacientes diagnosticados con infección aguda por *T. cruzi* consistió en administración oral de Benznidazol® en presentación de comprimidos de 100 mg a dosis de 5 mg/kg/día para adultos y de 10 mg/kg/día para los niños, con dosis máximas por día no mayor de 300 mg, durante 60 días, siguiendo esquema terapéutico establecido convencionalmente y aprobado por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2002). Durante la hospitalización las dosis para los adultos fueron espaciadas en 200 mg/día, a razón de 100 mg cada 12 horas, y en niños fue administrada una sola dosis de 100 mg/día. La valoración postratamiento inicial fue realizada mediante exámenes cardiológicos (EKG, Ecocardiograma) de acuerdo a las posibilidades del centro de atención.

Consideraciones éticas

El presente estudio fue realizado bajo las normas de la comisión de ética del Hospital Central de San Cristóbal, Táchira, Venezuela, con participación

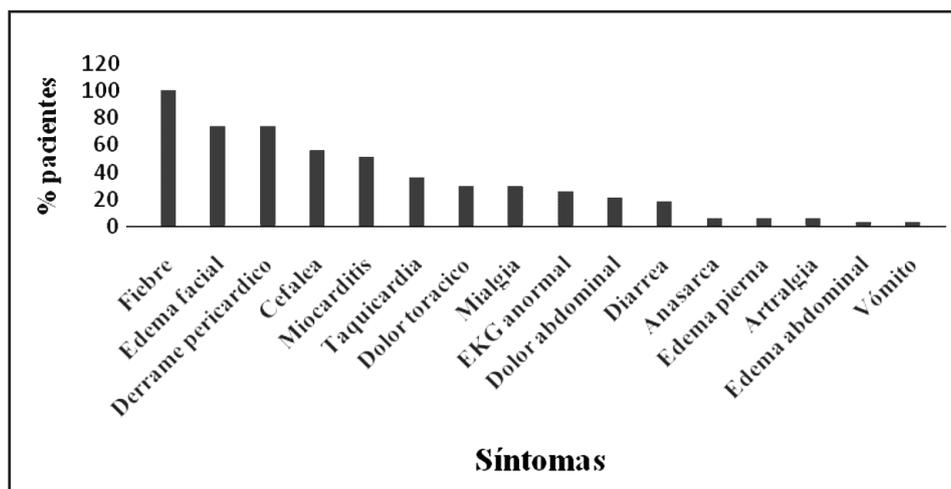
de las unidades de cardiología y pediatría de la institución. Asimismo, cada caso en particular dio su consentimiento por escrito previa información del proceso sobre la muestra tomada y en caso de niños autorizados por su representante legal.

RESULTADOS

Hallazgos clínicos

El análisis del perfil clínico de los pacientes involucrados en el presente estudio, reveló un total de 16 síntomas con un promedio/paciente de 5,5±1 (rango 3-8 síntomas) siendo fiebre (100%), edema facial y derrame pericárdico (74%), cefalea (56%) y miocarditis (52%) los más frecuentemente detectados en el grupo valorado. Un segundo grupo de hallazgos clínicos incluyendo taquicardia, dolor torácico y mialgia, fueron detectados con una frecuencia de 37 y 30%, respectivamente. Seguidamente, electrocardiograma (EKG) anormal, dolor abdominal y diarrea fueron registrados entre 26 y 19%, detectándose las menores frecuencias entre 4 y 7% en casos presentando anasarca, edema de miembro, artralgia, edema en pared abdominal y vómito. Es interesante hacer notar que dos pacientes presentaron derrame pericárdico severo ameritando uno de ellos ventana pericárdica y el otro pericardiocentesis para el drenaje del mismo. Para mejor comprensión de los hallazgos clínicos detectados durante el evento registrado, se presenta una visión general de la totalidad de síntomas detectados en los pacientes estudiados en la Fig. 1, la cual se complementa con

Fig. 1. Frecuencia de síntomas detectados en pacientes chagásicos agudos de un brote oral.



los detalles de la sintomatología manifestada por cada paciente en particular, incluyendo el número de síntomas para cada uno (Tabla I).

Hallazgos sero-parasitológicos y moleculares

Del total de 27 pacientes, las pruebas serológicas fueron realizadas en 26 (96%) de ellas, detectándose anticuerpos circulantes anti-*T. cruzi* en el 88% y 92% cuando se utilizaron las técnicas de TAD e IFI, respectivamente. Asimismo, la estimación de inmunoglobulinas llevadas a cabo por

inmunofluorescencia indirecta, reveló positividad a la presencia de los subtipos IgM e IgG específicos para *T. cruzi* en 65 y 85% de los pacientes. Los títulos de anticuerpos detectados por las diferentes pruebas para cada uno de los pacientes estudiados se muestran en la Tabla II.

El diagnóstico parasitológico permitió la detección de 37 y 38% de positividad a la presencia de tripomastigotes sanguíneos de *T. cruzi* mediante la realización de pruebas en muestras de sangre observadas microscópicamente y sembradas en medio

Tabla I. Síntomas detectados en pacientes de brote oral de enfermedad de Chagas en Puerto Nuevo, estado Táchira, Venezuela*.

Código	Fieb.	Mi	Ce	Ef	Epa	Em	An	Da	D	Ar	V	Dp	T	Dt	Ekga	M	TS
JFT1	+			+								+				+	4
JFT2	+			+	+	+						+				+	6
JFT3	+			+								+	+			+	5
JFT4	+			+								+	+			+	5
JFT5	+		+	+								+	+	+		+	7
JFT6	+		+	+				+					+		+		6
JFT7	+	+		+								+	+		+		6
JFT8	+	+	+						+			+			+	+	7
JFT9	+	+	+	+			+					+					6
JFT10	+								+	+		+	+	+			6
JFT11	+		+					+	+			+				+	6
JFT12	+	+	+	+				+				+				+	7
JFT13	+		+	+								+			+	+	6
JFT14	+		+	+								+			+	+	6
JFT15	+			+						+				+			4
JFT16	+						+	+			+	+				+	6
JFT17	+		+										+	+	+		5
JFT18	+		+	+								+	+	+	+	+	8
JFT19	+		+	+		+		+				+					6
JFT20	+			+					+				+	+			5
JFT21	+			+										+			3
JFT22	+							+	+								3
JFT23	+	+	+									+				+	5
JFT24	+			+										+			3
JFT25	+	+	+	+								+	+			+	7
JFT26	+	+	+	+								+					5
JFT27	+	+	+	+								+					5
Total(%)	27 (100)	8 (30)	15 (56)	20 (74)	1 (4)	2 (7)	2 (7)	6 (22)	5 (19)	2 (7)	1 (4)	20 (74)	10 (37)	8 (30)	7 (26)	14 (52)	5.5±1

Fieb: fiebre; Mi: mialgia; Ce: cefalea; Ef: edema facial; Epa: edema en pared abdominal; Em: edema en miembro; An: anasarca; Da: dolor abdominal; D: diarrea; Ar: artralgia; V: vómito; Dp: derrame pericárdico; T: taquicardia; Dt: dolor torácico; Ekga: electrocardiograma anormal; M: miocarditis; TS: Total síntomas/paciente (rango 3-8 síntomas)*. +: indica presencia de síntomas en cada paciente; casillas vacías: indican ausencia de síntomas en cada paciente.

Tabla II. Identificación y pruebas diagnósticas realizadas en pacientes procedentes de brote oral de enfermedad de Chagas de Puerto Nuevo, estado Táchira, Venezuela.

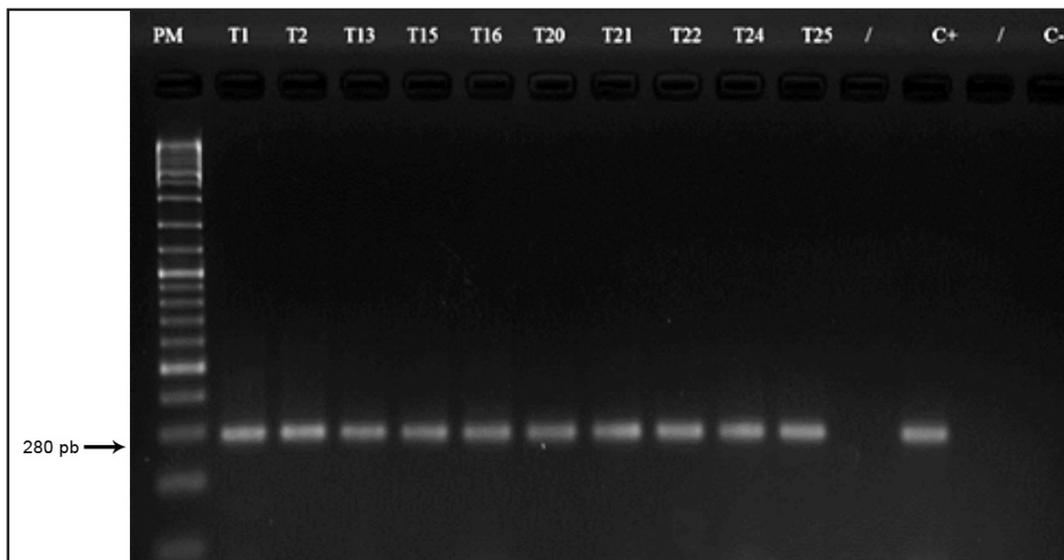
Identificación paciente			Diagnóstico parasitológico		Diagnóstico serológico				Títulos de anticuerpos anti-T. cruzi	Diagnóstico molecular	Aislado T. cruzi
Nº	Edad	Sexo	Ex.fresco	Cultivo	TAD	IFI	IgM	IgG	PCR		
JFT1	20	F	+	+	512	512	-	32	+	+	
JFT2	82	M	+	+	128	256	64	32	+	+	
JFT3	19	F	-	-	4096	256	64	-	-	-	
JFT 4	16	M	-	-	1024	128	128	-	-	-	
JFT 5	15	M	-	-	256	64	-	64	-	-	
JFT 6	29	M	-	-	2048	256	64	32	-	-	
JFT 7	19	F	-	-	4096	256	64	64	-	-	
JFT 8	12	F	-	-	256	256	32	128	-	-	
JFT 9	15	M	-	-	4096	256	128	64	-	-	
JFT 10	26	F	-	-	512	256	-	64	-	-	
JFT 11	18	F	-	-	-	-	-	-	-	-	
JFT 12	15	M	-	-	2048	256	-	64	-	-	
JFT 13	13	F	+	+	256	256	32	64	+	+	
JFT 14	12	M	-	-	2048	256	128	128	-	-	
JFT 15	17	M	+	+	4096	256	128	256	+	+	
JFT 16	12	M	+	+	4096	256	256	256	+	+	
JFT 17	25	M	-	-	1024	256	128	256	+	-	
JFT 18	24	M	-	-	1024	256	128	256	+	-	
JFT 19	17	F	-	-	1024	256	256	256	+	-	
JFT 20	20	F	+	+	4096	256	64	128	+	+	
JFT 21	9	M	+	+	-	128	256	256	+	+	
JFT 22	3	M	+	+	-	-	-	64	-	+	
JFT 23	3	M	-	-	256	128	-	64	+	-	
JFT 24	5	M	+	+	128	256	64	128	+	+	
JFT 25	6	M	+	+	256	256	-	256	+	+	
JFT 26	18	F	-	-	512	256	-	-	+	-	
JFT 27	3	M	-	NR	NR	NR	NR	NR	NR	-	
Total		10♀17♂	10	10	23	24	17	22	14	10	
(%)		(37-63)	(37)	(38)	(88)	(92)	(65)	(85)	(54)	(37)	

Ex. Fresco: Examen muestra sangre fresca; Cultivo: Hemocultivo; TAD: Test aglutinación directa; IFI: Prueba inmunofluorescencia indirecta; NR: No realizado

de cultivo. Como resultado del crecimiento *in vitro* se logró la obtención de 10 aislados de *T. cruzi*, los cuales fueron identificados mediante procesamiento de su ADN por ensayos de PCR, revelando bandas de 280pb que coinciden con muestra de ADN control de esta especie. Este resultado confirma no solamente las observaciones previas con métodos sero-parasitológicos, sino que también corrobora

el diagnóstico clínico presuntivo referido por el parte médico en las unidades cardiológica y pediátrica del hospital donde los pacientes fueron recluidos. Detalles sobre los resultados obtenidos por metodología parasitológica y molecular se presenta para cada paciente en la Tabla II y en la Fig. 2 se muestra el resultado del ensayo de PCR en 10 aislados obtenidos de los pacientes indicados

Fig. 2. Gel de agarosa coloreado con bromuro de etidio mostrando resultados del ensayo de PCR enfrentados al gen de cathepsina (L-like) de *Trypanosoma cruzi* en muestras de ADN de aislados obtenidos de pacientes chagásicos agudos infectados por contaminación oral en el estado Táchira (T1...T25: muestra de aislados; C+: ADN Control de *T. cruzi*; C-: Control de reacción; PM: Escala Peso molecular).



comparado con su respectivo control de ADN de *T. cruzi*. Resultados sobre genotipaje serán discutidos en futura publicación.

Hallazgos hematológicos

La condición hematológica de los pacientes que sufrieron infección chagásica por ingesta contaminada por *T. cruzi* reveló, en todos los casos, tendencia hacia la normalidad. El análisis de los valores promedios reflejó niveles que se estiman como normales para las distintas edades, cuando fueron comparados con el rango de valores referenciales promedios.

Tratamiento de pacientes

En general, el tratamiento con benznidazole a la dosis indicada fue bien tolerado por los pacientes. Sin embargo, 1 paciente (3,7%) presentó complicaciones con anemia y trombocitopenia, la cual fue controlada con suspensión y posterior ajuste del tratamiento. Dada la necesidad imperante en el centro hospitalario, el alta clínico fue aprobado paulatinamente de acuerdo a la mejoría detectada en cada paciente con indicaciones de seguir tratamiento de acuerdo a prescripción acordada. El resultado

general del tratamiento permitió la salida del hospital de todos los pacientes a 30 días promedio de iniciado el mismo, sin haberse detectado complicaciones significativas desde el punto de vista clínico.

Reevaluación postratamiento de pacientes

El primer grupo reevaluado a final del tratamiento estuvo conformado por 15 de los 27 (56%) pacientes involucrados en el brote estudiado, habiéndose revelado electrocardiográficamente persistencia de alteraciones detectadas en la fase inicial de la infección chagásica en sólo 2 (13%) pacientes, quienes presentaron bloqueo incompleto de rama derecha y onda T negativa con frecuentes extrasístoles. El resto de los pacientes presentó EKG normal. La valoración ecocardiográfica mostró una mejoría significativa, no habiéndose registrado evidencias de derrame pericárdico en 12 de los 15 (80%) pacientes examinados, en relación con esta anomalía detectada al inicio de la infección. Además, los 3 (20%) pacientes restantes presentaron derrame pericárdico leve, sin evidencia de hipertrofia miocárdica y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) sobre 40%. Los restantes 12 pacientes involucrados en el brote oral y reportados aquí, serán evaluados posteriormente y los resultados

serán registrados y publicados con los sucesivos estudios de seguimiento de acuerdo al protocolo establecido en el equipo de investigación.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se registra la detección de un masivo, severo y similar cuadro clínico en miembros de una comunidad rural del estado Táchira, al occidente de Venezuela. La mayoría de los involucrados coincidieron en afirmar que 5-7 días después de haber ingerido helados de fruta de fabricación casera en un mismo lugar de la localidad, se generó el desarrollo simultáneo de síntomas agudos de similar gravedad, habiendo recibido atención primaria en centro de salud local, sin mejoría alguna. La persistencia de la condición clínica en los 27 pacientes, determinó la referencia para su hospitalización y realización de exámenes por distintas metodologías para la detección específica de la génesis del cuadro clínico. Esto último, motivó un seguimiento desde el punto de vista clínico para producir un diagnóstico presuntivo de infección chagásica, lo cual fue corroborado mediante diagnósticos sero-parasitológicos y moleculares. La presunción diagnóstica de infección por *T. cruzi* fue sustentada en la observación al examen cardiológico de derrame pericárdico, taquicardia y EKG anormal en el 74, 37 y 26% de los pacientes hospitalizados, respectivamente. Todo en conjunción con presencia simultánea de fiebre, cefalea y mialgia en el 100, 56 y 30%. Asimismo, la sospecha de transmisión por vía oral fue fundamentada en la detección de una microepidemia en la que los pacientes involucrados presentaban un historial similar, con masiva infección y síntomas parecidos detectados al mismo tiempo en el mismo lugar y sin respuesta a terapia antipirética o analgésica, resaltando la presencia de edema facial en el 74% de los pacientes, todo en ausencia de signo de Romaña o chagoma de inoculación característico de la transmisión vectorial de *T. cruzi*. Es importante resaltar que esta última manifestación clínica, conocida como edema bipalpebral, ha sido previamente registrada por nuestro equipo de investigación en casos agudos, también del occidente de Venezuela, en 45-63% de pacientes de áreas donde la enfermedad de Chagas es endémica (Añez *et al.*, 1999, 2015). La confirmación diagnóstica de la presencia de enfermedad de Chagas en el grupo estudiado, fue inequívocamente obtenida en el 96% (26/27) de los pacientes mediante la utilización de metodología

parasitológica (examen en muestra fresca, láminas coloreadas por Giemsa y hemocultivo), serológica (TAD, IFI, IFI-IgM/IgG) y molecular (ensayo de PCR), revelándose tripomastigotes sanguíneos de *T. cruzi* (38%), anticuerpos circulantes anti-*T. cruzi* (88-92%) y parte del genoma del parásito en 54% de los pacientes respectivamente, lo cual justificó el tratamiento indicado.

El conjunto de valores diagnósticos mostrados y el total de 16 síntomas detectados en el grupo de pacientes, observados en rangos de 3-8 síntomas y en promedio de 5,5±1 síntomas/paciente, mostró la gran similitud entre el brote oral ocurrido en el estado Táchira y previos eventos registrados en localidades rurales del estado Mérida, también en la región andina venezolana (Añez *et al.*, 2013, 2016). Asimismo, estos brotes microepidémicos, originados en la región andina del occidente del país, muestran semejanza en severidad y frecuencia con eventos similares de enfermedad de Chagas registrados en otros países latinoamericanos y de otras localidades del centro-norte de Venezuela (Nobrega *et al.*, 2009, Bastos *et al.*, 2010, Alarcón de Noya *et al.*, 2010, Santalla *et al.*, 2011, Shikanai-Yasuda & Barbosa-Carvalho, 2012, Rueda *et al.*, 2014).

Analizando en su conjunto resultados de las distintas experiencias registradas sobre este aspecto pudiera sugerirse que, el efecto de la infección por *T. cruzi* transmitida por ingesta de alimentos o bebidas contaminadas, es similar e independiente de la edad y el sexo del paciente, la latitud del área endémica donde circula el parásito y del genotipo que la causa, corroborando previa información sobre el comportamiento de esta especie en el hospedador humano (Añez *et al.*, 2004).

Por otra parte, es interesante mencionar que, a pesar de la cantidad de síntomas observados y la severidad de los cuadros clínicos causados por la infección por *T. cruzi*, los valores hematológicos promedios detectados reflejaron niveles de normalidad descritos para la edad y sexo de los pacientes involucrados, comparados con el rango normal de referencia. Este conocimiento pareciera de singular importancia tenerlo en consideración antes de administrar el tratamiento de elección debido a los potenciales efectos colaterales incriminados al uso de nitroderivados (nitroimidazole/nitrofurano) como benznidazole y nifurtimox. Se enfatiza

este hallazgo debido a la detección de algunas complicaciones atribuibles al efecto benznidazole en 1 (3,7%) de los pacientes, quien presentó anemia y trombocitopenia que ameritó la suspensión del tratamiento y reanudación tras ajuste del mismo bajo estricta vigilancia. No obstante este inconveniente aislado, la recuperación física, incluyendo la mejoría de la función cardíaca, fue constatada durante la primera reevaluación de un grupo de pacientes (56%) realizada a los 60 días postratamiento. En este respecto, el estudio eco-cardiográfico no reveló evidencias de derrame pericárdico en el 80% de los examinados quienes lo habían sufrido al inicio de la infección, detectándose en el 20% restante leves señales de pequeños derrames pericárdicos sin hipertrofia miocárdica y con mejora manifiesta en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI >40%).

Un aspecto preocupante que pareciera una constante en cualquier latitud sobre brotes microepidémicos de enfermedad de Chagas por transmisión vía oral de *T. cruzi*, es la demora entre el inicio de los síntomas y la presunción diagnóstica de la infección y, mayor aún, en la detección de un diagnóstico específico que indique inequívocamente la infección por el agente etiológico en cuestión. En el período transcurrido entre el contacto del parásito con el hospedador humano y su detección, se estima radica el riesgo de mortalidad del paciente infectado tomando en consideración, como preocupación primaria que, el período de incubación y la culminación del primer ciclo de desarrollo de *T. cruzi* en la célula hospedadora tiene una duración aproximada de 5-7 días postinvasión. Transcurrido este tiempo comienzan las manifestaciones sintomáticas tras la colonización masiva de los diferentes tejidos, dado el carácter paninfectivo de *T. cruzi*. Lo anterior queda demostrado en el presente estudio al observar que los pacientes afectados recibieron atención primaria en el centro de salud de la localidad en un promedio de 20±8 días (rango: 5-30 días) luego de iniciados los síntomas, habiéndose obtenido un diagnóstico clínico presuntivo cercano a los 45 días y el diagnóstico específico definitivo aproximadamente a los 60 días de iniciado los síntomas. Considerando el tiempo transcurrido hasta obtener justificación para suministrar tratamiento específico, el parásito ha podido completar sucesivos ciclos en los diferentes tejidos y órganos invadidos, afectando el funcionamiento de órganos vitales que

comprometieron la vida de los pacientes atendidos, lo cual se evidencia por la cantidad y el efecto de los síntomas registrados. Lo anterior lo demuestra el 74% de los pacientes con derrame pericárdico y afecciones varias como taquicardia, EKG anormal y otras anomalías características de insuficiencia cardíaca, además de sintomatología general que causan postración en los afectados con esta tripanosomiasis. Asimismo, la demora en la atención de los pacientes, fue demostrada por la detección de niveles altos de IgG en el 85% de los involucrados en el brote, superando los correspondientes a IgM, variable utilizada como marcador para identificar infecciones recientes por *T. cruzi* (Añez *et al.*, 2001, 2013,2016). Por otra parte, un aspecto relevante que merece ser mencionado en relación con este brote agudo de enfermedad de Chagas, es el testimonio de algunos pacientes sobre la ocurrencia de 5 casos fatales en la misma localidad, presentando sintomatología similar a los registrados en el presente estudio durante el mismo período, de los cuales no podemos más que informar de manera anecdótica por carecer de información suficiente al respecto.

Con base en nuestros resultados y a lo anteriormente expuesto, es imperativo insistir sobre la necesidad de suplir las fallas de estructuras diagnósticas en las que se encuentran los servicios de salud en las áreas rurales del occidente de Venezuela con lo que, se podría disminuir el riesgo de mortalidad en la población. Asimismo, pareciera necesario recalcar el desconocimiento del personal médico destacado en los centros rurales de salud sobre la presencia y distribución de *T. cruzi*, agente causal de la enfermedad de Chagas, y demás factores de riesgo asociados con esta biocenosis que ataca sintomática y subclínicamente a la población de esta parte de la geografía nacional.

Finalmente, como reiteradamente manifestado en previos reportes sobre esta problemática, se clama ante el sector oficial, representado por el ministerio de salud, por una política de estado para la atención de la enfermedad de Chagas, en la cual se contemple acciones integradas tendientes a promover información en salud y educación sobre esta dolencia que azota nuestra población. Todo lo anterior, en asociación con entrenamiento para profesionales de la salud (médicos, enfermeras), técnicos de laboratorio, biólogos, entomólogos, garantizaría diagnósticos

específicos y confiables, además de tratamientos en las fases iniciales de la infección. De lograrse conformar equipos científicos con miembros del sector oficial y el académico, trabajando mancomunadamente, podría avanzarse en el control eficaz de la enfermedad de Chagas en pobladores en condiciones de riesgo, llegando a incorporar activamente los rescatados de la acción de *T. cruzi*, regresándoles su capacidad productiva limitada por la infección chagásica.

AGRADECIMIENTOS

Los autores dedican esta modesta contribución a nuestros pacientes, los aquí estudiados y todos los anteriores, razón de nuestra existencia científica y motivos de alegrías y tristezas compartidas. La colaboración prestada por la unidad de epidemiología de la coordinación de salud del estado Táchira, es altamente agradecida. Trabajo parcialmente financiado por los proyectos FONACIT-CFP-2018-00002 (NA) y CDCHT-ULA-C-1988-17-03A (GC). El apoyo a nuestro centro de investigación recibido del Dr. Felipe Contreras es altamente agradecido. Asimismo, dejamos constancia de nuestro agradecimiento al Prof. Dr. J. Alfonso Osuna Ceballos, por su ponderada revisión del manuscrito.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

- Alarcón de Noya B., Díaz-Bello Z., Colmenares C., Ruiz-Guevara R., Mauriello L., Zavala-Jaspe R., *et al.* (2010). Large urban outbreak of orally-acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. *J. Infect. Dis.* **201**: 1308-1315.
- Alarcón de Noya B., Díaz-Bello Z., Colmenares C., Ruiz-Guevara R., Mauriello L., Muñoz-Calderón A., *et al.* (2015). Update on oral Chagas disease outbreaks in Venezuela: epidemiological, clinical and diagnostic approaches. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **110**: 377-386.
- Alarcón de Noya B., Colmenares C., Díaz-Bello Z., Ruiz-Guevara R., Medina K., Muñoz-Calderón A., *et al.* (2016). Orally-transmitted Chagas disease: epidemiological, clinical, serological and molecular outcomes of a school microepidemic in Chichiriviche de la Costa, Venezuela. *Parasite. Epidemiol. Control.* **1**: 188-198.
- Añez N., Carrasco H., Parada H., Crisante G., Rojas A., González N., Ramirez J. L., *et al.* (1999). Acute Chagas' disease in western Venezuela: a clinical, sero-parasitologic, and epidemiologic study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **60**: 215-222.
- Añez N., Crisante G., Rojas A., Carrasco H., Parada H., Yépez Y., *et al.* (2001). Detection and significance of inapparent infection in Chagas disease in western Venezuela. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **65**: 227-232.
- Añez N., Crisante G., Maia da Silva F., Rojas A., Carrasco H., Umezawa E., *et al.* (2004). Predominance of lineage I among *Trypanosoma cruzi* isolates from Venezuelan patients with different clinical profiles of acute Chagas disease. *Trop. Med. Intern. Health.* **9**: 1319-1326.
- Añez N., Crisante G. & Romero M. (2009). Supervivencia e infectividad de formas metacíclicas de *Trypanosoma cruzi* en alimentos experimentalmente contaminados. *Bol. Mal. Sal. Amb.* **49**: 91-96.
- Añez N., Crisante G., Caraballo F., Delgado W. & Parada H. (2011). *Trypanosoma cruzi* persistence at oral inflammatory foci in chronic chagasic patients. *Act. Trop.* **171**: 207-211.
- Añez N., Crisante G., Rojas A. & Dávila D. (2013). Brote de enfermedad de Chagas agudo de posible transmisión oral en Mérida, Venezuela. *Bol. Mal. Sal. Amb.* **53**: 1-11.
- Añez N., Crisante G., Rojas A., Araujo S., Liuzza A., Mesa J. & Parada H. (2015). A follow up study of chagasic patients with special reference to *Trypanosoma cruzi* persistence and criteria of Chagas disease cure. *Int. J. Clin. Med. Res.* **2**: 20-29.
- Añez N., Crisante G., Rojas A., Rojas R. O. & Bastidas J. (2016). A new acute oral Chagas disease outbreak in Mérida, Venezuela: a comprehensive study. *Int. J. Clin. Med. Res.* **3**: 29-37.

- Bastos C., Aras R., Mota G., Reis F., Dias J. P., *et al.* (2010). Clinical outcomes of thirteen patients with acute Chagas disease acquired through oral transmission from two urban outbreaks in northeastern Brazil. *PLOS. Negl. Trop. Dis.* **4e**: 711.
- Deane M. P., Lenzi H. L. & Jansen A. (1984). *Trypanosoma cruzi*: Vertebrate and invertebrate cycles in the same mammal host, the opossum *Didelphis marsupialis*. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **79**: 513-515.
- Dias J. C. P. & Schofield C. J. (2009). History of Chagas disease as a public Health problem in Latin America. *Emerging Chagas disease*, Chapter **1**: 1-9.
- Diotaiuti L., Pereira A. S., Loiola C. F., Fernandes A. J., Schofield C. J., Dujardin J. P., *et al.* (1995). Interrelation of sylvatic and domestic transmission of *Trypanosoma cruzi* in areas with and without domestic vectorial transmission in Minas Gerais, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **90**: 443-448.
- Nobrega A. A., García M. H., Tatto E., Obara M. T., Costa E., Sobel J. & Araujo W. N. (2009). Oral transmission of Chagas disease by consumption of acai palm fruit, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* **15**: 653-655.
- OMS (2002). *Control of Chagas disease. Technical report series*. Report 905. WHO expert committee, Geneva, Switzerland.
- Ortiz P. A., Maia da Silva F., Cortez A. P., Lima L., Campaner M., Pral E. M. F., *et al.* (2009). Genes of cathepsin L-like proteases in *Trypanosoma rangeli* isolates: Markers for diagnosis, genotyping and phylogenetic relationships. *Act. Trop.* **112**: 249-259.
- Pipkin A. C. (1969). Transmission of *Trypanosoma cruzi* by arthropod vectors: anterior versus posterior route infection. *Intern. Rev. Trop. Med.* **3**: 1-47
- Rueda K., Trujillo J. E., Carranza J. C. & Vallejo G. A. (2014). Transmisión oral de *Trypanosoma cruzi*: una nueva situación epidemiológica de la enfermedad de Chagas en Colombia y otros países suramericanos. *Biomédica.* **34**: 631-641.
- Santalla J., Oporto P., Espinoza E., Ríos T. & Brutus L. (2011). Primer brote reportado de la enfermedad de Chagas en la Amazonia Boliviana: reporte de 14 casos agudos por transmisión oral de *Trypanosoma cruzi* en Guayaramerín, Beni-Bolivia. *Biofarbo.* **19**: 52-58.
- Schofield C. J. (2000). *Trypanosoma cruzi*. The vector-parasite paradox. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **95**: 535-544.
- Shikanai-Yasuda M. A. & Barbosa-Carvalho N. (2012). Oral transmission of Chagas disease. *Emerg. Inf.* **54**: 845-852.
- Stevens J. R. & Schofield C. J. (2003). Phylogenetics and sequence analysis- some problems for the unwary. *Trends Parasito.* **119**: 582-588.

Recibido el 10/09/2018
Aceptado el 20/12/2018