

TEMAS DE ACTUALIDAD

Investigaciones sobre la enfermedad de Chagas en el Departamento de Medicina Tropical del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Año 1982-2009.

A 100 años del Descubrimiento de la Enfermedad de Chagas

Research on Chagas disease in the Department of Tropical Medicine from the Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud.

Years 1982-2009.

100 years after the discovery of Chagas disease

***Vera de Bilbao N**

Departamento de Medicina Tropical. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud.
Universidad Nacional de Asunción (UNA).Paraguay

RESUMEN

El Departamento de Medicina Tropical del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud se dedicó desde sus inicios (1982) a la investigación de la Enfermedad de Chagas realizando estudios serológicos, búsqueda de un modelo animal y control de la enfermedad a través del mejoramiento de la vivienda. Tiene una colonia de primates, un bioterio de ratones destinado al mantenimiento de cepas de referencia de *Trypanosoma cruzi*, y un vinchucario. Se han incluido líneas de investigación como la búsqueda de productos naturales con actividad sobre *T. cruzi* y *Leishmania sp.* En el área de vectores, se realizaron trabajos sobre ecología y dinámica de distribución de vectores y ensayos en campo para la búsqueda de atractantes eficaces para la detección temprana de reinfestación. En 1995, se aislaron parásitos del primer caso humano de Leishmaniasis visceral, iniciándose luego estudios diagnósticos de Leishmaniasis visceral canina con otros departamentos de la institución alertando sobre la urbanización de esta enfermedad en el Gran Asunción. Cuenta con un banco de cepas, único en Paraguay y mantiene cepas usadas en el diagnóstico serológico de la Enfermedad de Chagas y la Leishmaniasis. También ofrece servicios de asistencia para consulta clínica, serológica, radiológica y cardiológica para pacientes chagásicos. El departamento continua trabajando en estas patologías consideradas actualmente como desatendidas, aunando esfuerzos con organismos nacionales e internacionales para identificar compuestos líderes para el tratamiento, contribuir al conocimiento de las mismas, y especialmente con el compromiso de dar una respuesta al siempre relegado paciente chagásico.

Palabras claves: Enfermedad de Chagas, leishmaniasis, vectores, productos naturales.

ABSTRACT

The Department of Tropical Medicine of the Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud has worked since the beginning (1982) in the research of Chagas disease performing serological studies, search of an animal model and control of Chagas disease via housing improvement. The department has an animal care facility, including primates and mice, the latter used in the maintenance of *Trypanosoma cruzi* reference strains, as well as a colony of triatomine bugs. New research lines have been included such as the search of natural products with activity against *T. cruzi* and *Leishmania sp.* In the vectors area, studies about vectors ecology and distribution dynamics have been performed as well as field assays for the search of attractants efficient for the early detection of

*Autor Correspondiente: **Dra. Ninfa Isabel Vera de Bilbao**, Jefa Dpto. de Medicina Tropical.

Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Río de la Plata y Lagerenza. Asunción-Paraguay

Email: medicinatropical@iics.una.py

Fecha de recepción: septiembre del 2009, fecha de aceptación noviembre del 2009

reinfestation. In 1995, parasites were isolated in the first human case of visceral leishmaniasis in Paraguay since 1903, starting then diagnosis studies of canine visceral leishmaniasis with other departments of the institute giving the alert about the urbanization of the disease in the Great Asunción. The department has a strain bank, unique in Paraguay, and maintains strains for the serological diagnosis of Chagas disease and leishmaniasis. It also offers clinical, serological, radiological and cardiologic care services for chagasic patients. The department continues working in these pathologies currently considered as neglected diseases, joining efforts with national and international institutions to identify leader compounds for the treatment, contribute to the knowledge of these diseases and mainly answer to the commitment of providing assistance to the always relegated chagasic patient.

Keywords: Chagas disease, leishmaniasis, vectors, natural products.

En sus inicios en 1982, el Departamento de Medicina Tropical del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IICS) se proyectó hacia la investigación de una enfermedad olvidada en nuestro país, la Enfermedad de Chagas, abarcando la clínica, epidemiología y búsqueda de un modelo animal para esta enfermedad. Desde su creación el equipo de profesionales que lo compone impulsó estudios epidemiológicos en todo el país que mostraron una realidad desconocida hasta ese momento.

A fin de obtener más conocimientos sobre la enfermedad y proveer una alternativa a los pacientes, el departamento ofrece servicios de asistencia para consulta clínica, serológica, radiológica y cardiológica, estas últimas a través de acuerdos hechos con profesionales del Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción. Así, el IICS se convirtió en la primera institución nacional en brindar asistencia a los enfermos chagásicos y que sigue hasta la actualidad.

Los primeros estudios de campo para la Enfermedad de Chagas comenzaron en 1.984 y al mismo tiempo se creó la colonia de primates en la que se mantenían primates paraguayos del género *Cebus apella*, o ka'í Paraguay para ser usados como modelo animal de la enfermedad (1), apoyados por la Interamerican Foundation (IAF) de los Estados Unidos y el International Development Research Centre de Canadá (2). Además, se acondicionó un cuarto que fue usado como bioterio de ratones, destinados al mantenimiento *in vivo* de las primeras cepas de referencia de *Trypanosoma cruzi*, agente causal de la enfermedad de Chagas. En la misma época, se inició la captura y mantenimiento de vinchucas (*Triatoma infestans*) dando inicio al vinchucario.

El primer resultado de toda la información recogida fue la decisión de determinar si en la sangre a ser transfundida se encontraba el *Trypanosoma cruzi*, a fin de tomar medidas destinadas a evitar esta vía de contagio (3).

En 1.988, se inició el Proyecto "Enfermedad de Chagas y otras enfermedades Infecciosas" entre el Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud y la Agencia Internacional de Cooperación del Japón (JICA), con el que se desarrolló un programa de transferencia de tecnología y de investigación que incluyó donación de equipos de laboratorio, mejoras en la infraestructura de la institución y lo que es más importante, capacitación a profesionales paraguayos que tuvieron la posibilidad de asistir a las universidades e institutos del Japón y a la vez recibir expertos de ese país (4).

En este mismo año, el departamento fue beneficiado con el proyecto de control de la Enfermedad de Chagas vía mejoramiento de la vivienda, conjuntamente con la Universidad Católica, a través de su Centro de Tecnología Apropiada y bajo el auspicio del Centro Internacional de Investigaciones para el Desarrollo (CIID) de Canadá. Las actividades de campo de este proyecto se desarrollaron en comunidades del Departamento de Paraguari, con el propósito de determinar la efectividad de tres diferentes modos de intervención (rociamiento, mejoramiento de la vivienda y la combinación de ambos), además de educación y participación a la comunidad (5).

Luego, se incluyeron nuevas líneas de investigación como la búsqueda de compuestos puros, provenientes de plantas que presentaban actividad sobre dos parásitos: el *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania sp.* causantes de enfermedades de alta prevalencia en el Paraguay, como en varios países latinoamericanos, la Enfermedad de Chagas y las Leishmaniasis (6). Estas investigaciones comenzaron en 1993 a través de un convenio firmado entre la Universidad Nacional de Asunción y la Cooperación Francesa, a través de ORSTOM (IRD actualmente).

En el área de epidemiología de la Enfermedad de Chagas, junto con el SENEPA, dependiente del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, y las Fuerzas Armadas de la Nación se realizó una evaluación de la prevalencia a nivel país en conscriptos (7), luego de varios años del trabajo realizado anteriormente por *Cerisola y col* (8). también en conscriptos, arrojando resultados importantes, utilizados después en las acciones llevadas a cabo por el Programa Nacional de Control de la Enfermedad de Chagas. Se realizaron otros estudios en comunidades indígenas (9) y en reservorios silvestres (10). Así también, se enfocó el estudio de la prevalencia en niños de las zonas marginales de Asunción (11) y en dos zonas rurales del país (12) a fin de evaluar el alcance de la frontera chagásica en nuestro medio.

En el departamento se aislaron parásitos del primer caso humano de Leishmaniasis visceral en Paraguay en 1995(13) (después del caso descubierto por el Dr. Migone en el año 1903) y correspondía a un niño de un año de edad internado en el Hospital de Clínicas, con un diagnóstico de sospecha de cáncer de hígado. Posteriormente, se iniciaron estudios de Leishmaniasis visceral canina con otros departamentos de la institución, alertándose sobre la urbanización de esta enfermedad en el Gran Asunción (14).

En cuanto a vectores se han realizado varios trabajos tendientes a determinar la ecología y dinámica de distribución del vector principal, el *T. infestans*, y vectores secundarios, incluyendo al complejo *T. sordida*, mediante estudios citogenéticos, isoenzimáticos y morfométricos,(15-20) así como ensayos en campo para la búsqueda de atrayentes eficaces para la detección temprana del proceso de reinfestación en comunidades rociadas (21).

Desde sus inicios, el departamento se ha abocado al aislamiento, mantenimiento y caracterización biológica, bioquímica y molecular de las cepas de *T. cruzi*, (22-26) que circulan en el país, para contribuir al conocimiento del grado de asociación entre las mismas con las manifestaciones clínicas de los casos humanos, así como la asociación de los diferentes linajes de este parásito con vectores domiciliarios y reservorios silvestres (27-33). Como resultado de varios proyectos de investigación en esta línea, el departamento cuenta con un extenso banco de cepas, único en el Paraguay. A su vez, estas cepas son utilizadas en la producción por la institución de kits de ELISA para el diagnóstico serológico de la Enfermedad de Chagas (34), así como en el diagnóstico por inmunofluorescencia indirecta de esta enfermedad (35) y de la leishmaniasis.

El departamento cuenta con 25 publicaciones nacionales, 85 internacionales, 3 patentes compartidas, menciones y premios de varios congresos científicos y del Premio Nacional de Ciencias del Congreso de la Nación.

La historia de investigación del departamento se caracteriza por la colaboración con organismos nacionales como SENEPA, Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas (UNA), así también con organismos internacionales como el Instituto de Investigación para el Desarrollo, IRD (Francia), London School of Hygiene and Tropical Medicine (Reino Unido), Universidad de Salamanca (España), Universidad de la República (Uruguay), y pasantías de grado y post grado en universidades nacionales e internacionales.

El Departamento de Medicina Tropical continua trabajando en el seguimiento de estas patologías consideradas hoy en día como desatendidas, aunando esfuerzos con instituciones y organismos nacionales e internacionales con miras a la identificación de

compuestos líderes para su tratamiento y al conocimiento del comportamiento de las mismas, y sobre todo, al compromiso de dar una respuesta al siempre relegado paciente chagásico.

Todo este camino recorrido no hubiera sido posible, sin la notable y genial descripción de esta tripanosomiasis, por el Profesor Dr. Carlos Justiniano Ribeiro das Chagas, en 1909, quien fue el único investigador hasta ahora en describir completamente una nueva enfermedad infecciosa, su patógeno, su vector, su huésped, sus manifestaciones clínicas y su epidemiología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosner J, Schinini A, Rovira T, Merlo R, Bestard R, Maldonado M. Body Measurements, Hematology, and Serum Chemistry Values of the Adult *Cebus apella* Monkey. *J Med Primatol* 1986; 15:295-302.
2. Rojas de Arias A, Moreno Azorero R. Una prioridad para la Salud. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción* 1992; 18(1-2): 357-94.
3. Velázquez G, Pozzoli L, Guillén I, Funk L, Cabello A, Arias A, et al. Quality control assessment in Paraguayan blood banks. Abstracts, IFCC World Lab.99-Firenze-6-11. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(Special Supplement) pp S1-S576.
4. Proyecto IICS-JICA. Enfermedad de Chagas y Otras Enfermedades Infecciosas. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, EFACIM N° 38; 1992.
5. Rios LS, Rosner J, Arias A, Ferro E, Simancas L. Control de la Enfermedad de Chagas por la vía del Mejoramiento de la Vivienda. Informe Tomo 1. Centro de Tecnología Apropriada. Universidad Católica. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Asunción. (Proyecto IDRC 3-P-87-0342); 1994.
6. Arias A, Fournet A, Ferreira ME, Inchausti A, Yaluff G, Nakayama H, et al. Actividad Antiparasitaria de Productos Naturales en Modelos Biológicos. Breve Reseña de trabajos de Investigación presentados para el PREMIO NACIONAL DE CIENCIAS 1998 al Congreso de la Nación. Asunción: Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Asunción. Instituto Internacional de Investigación Científica (ORSTOM); 1998.
7. Vera de Bilbao N, Rojas de Arias A, Vera VC, Riego A, Tomassone M, Sanabria L. Seroprevalencia de la Enfermedad de Chagas en Conscriptos del Servicio Militar de las Fuerzas Armadas de Paraguay. Clase 1977-1980. *Rev Pat Trop* 2001; 30(2):183-92.
8. Cerisola A. Muestreo serológico para la Enfermedad de Chagas en conscriptos de la clase 1951. *Rev Paraguaya de Microbiol* 1972; 7:90.
9. Rojas de Arias A, Guillen I, Inchausti A, Samudio M, Schmeda Hirschmann G. Prevalence of Chagas disease in Ayoreo communities of the Paraguayan Chaco. *Trop Med Parasitol* 1993; 44:285-8.
10. Fujita O, Sanabria L, Inchausti A, Rojas de Arias A, Tomizawa Y, Oku Y. Animal Reservoirs for *Trypanosoma cruzi* Infection in an Endemic Area in Paraguay. *J Vet Med Sci* 1994; 56(2):305-8.
11. Vera de Bilbao N, Maldonado M, Yaluff G, Rojas de Arias A, Simancas L. Seroprevalence and sociocultural conditionants of Chagas disease in school aged children of marginal zones of Asunción. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1998; 31(4): 347-53.
12. Vera de Bilbao N, Samudio M, Schinini A, Acosta N, López E, González N, et al. Evaluación a 24 meses post-tratamiento con benznidazol en niños de 6 a 12 años infectados con *Trypanosoma cruzi*. *Revista de Patología Tropical* 2004; 33:301-12.
13. Kasamatsu E, Rojas de Arias A, Ferreira ME, Inchausti A, Tomassone MM, Russomando G, et al. Leishmaniasis visceral en Paraguay. Reporte de un caso con diagnóstico histológico y parasitológico. Asunción: V Congreso de Pediatría; 1996.
14. Schinini A, Inchausti A, Samudio M, Guillén I, Meza T, Rojas de Arias A. Características clínicas y epidemiológicas de la leishmaniasis visceral canina en Paraguay. Asunción: Annual Reports. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. EFACIM-EDUNA; 1998.
15. Rojas de Arias A, Hirai H, Acurra M. Karyotype variation in the Triatominae subfamily. A study on *Rhodnius neglectus* (Lent, 1954) and *Triatoma infestans* (Klug, 1934). Asunción: Annual Reports. Memorias del IICS; 1990.
16. Hirohisa H, Yoshinori S, Rojas de Arias A, Isao T. Constitutive heterochromatin polymorphism of a *Triatoma infestans* strain, a main vector insect of Chagas' disease. *Jpn J Sanit Zool* 1991; 42(4): 301-3.

17. González N, Gurtler R, Rojas de Arias A, De Marco R, Cousiño B. Fuente de alimentación de triatomíneos domésticos (Hemiptera-Reduviidae) en una localidad endémica para la enfermedad de Chagas. Asunción: Annual Reports; 1997.
18. Acosta N, López E, González N, Fernández MJ, Rojas de Arias A. Perfiles isoenzimáticos de poblaciones de *Triatoma infestans* de la región Oriental y Occidental del Paraguay. Mem Inst Invest Cienc Salud; 2001-2002; 1(1):39-41.
19. López E, Acosta N, González N, Fernández MJ, Ferreira E, Rojas de Arias A. Diferencias morfológicas en poblaciones de *Triatoma infestans* provenientes de las regiones Oriental y Occidental del Paraguay. Mem Inst Invest Cienc Salud 2001-2002; 1(1):35-8.
20. González N, Martínez C, Feliciángeli D, Carrasco H. Estructura Genética de Poblaciones Domésticas y Peridomésticas de *Triatoma sordida* (Hemiptera: Reduviidae) Provenientes de dos Regiones Endémicas del Paraguay. Caracas-Venezuela: Rev Med Tropical Facultad Medicina UCV; 2007.
21. Rojas de Arias A. Sistema de trampas semioquímicas en la vigilancia de vectores de la enfermedad de Chagas. En: Encuentro Regional del Cono Sur. Avances en la Vigilancia de la Enfermedad de Chagas Cono Sur. 9-11 de junio de 2004. Asunción, Paraguay: Universidad Nacional de Asunción y Proyecto Chagas Disease Control Activities-Comunidad Europea (CDIA-EC); 2004.
22. Ferreira ME, Rojas de Arias A, Samudio M. Cepas de *Trypanosoma cruzi* aisladas de hemocultivo en pacientes en fase crónica de enfermedad de Chagas. Asunción: Annual Reports N° 14- Proceedings of research on Chagas' Disease and other infectious diseases; 1990.
23. Fleitas N. Biological characterization of a Paraguayan *Trypanosoma cruzi* strain. Asunción: Annual Reports N° 16; 1991.
24. Yaluff G, Sanabria L, Inchausti A. Metacyclogenesis of *Trypanosoma cruzi*. Asunción: Annual Reports N° 16; 1991.
25. Mimori T, Maldonado M, Samudio M, Rojas de Arias A, Moreno R, Sakamoto M. Characterization of *Trypanosoma cruzi*, Isolates from Paraguay, using restriction enzyme Analysis of Kinetoplast. DNA. Ann Trop Med Parasitol 1992; 83(3):231-37.
26. Baba S, Matsumoto T, Kanbara H, Sakamoto S, Maldonado M, Rojas de Arias A, et al. Comparative study of random amplified polymorphic DNA of *T. cruzi* isolated from Paraguay. J Trop Med Hyg. 1999; 2(3): 427-31.
27. Acosta N, Maldonado M, Sanabria L, Yaluff G, Fuentes S, Torres S, et al. Characterization of Paraguayan *Trypanosoma cruzi* strains isolated from acute patients of Chagas disease. Trop Med Parasitol 1995; 46(3):195-200.
28. Acosta N, Samudio M, López E, Vargas F, Yaksic N, Breniere SF, et al. Isoenzymatic profiles of *Trypanosoma cruzi* stocks from different areas of Paraguay. Mem Inst Oswaldo Cruz 2001; 96(4): 527-33.
29. González N, Carrasco Hernán Martínez C. Detección de *Trypanosoma cruzi* en *Triatoma sordida*, Vector Secundario de la Enfermedad de Chagas en dos Regiones Endémicas del Paraguay. Acta Científica Venezolana 2002; 53 (Supl. 1): 215.
30. Yeo M, Acosta N, Llewellyn M, Sánchez H, Adamson S, Miles GA, et al. Origins of Chagas disease: *Didelphys* species are natural hosts of *Trypanosoma cruzi* I and armadillos hosts of *Trypanosoma cruzi* II, including hybrids. International Journal for Parasitology 2005; 35(2):225-33.
31. Acosta N, Yeo M, Sánchez H, López E, Alcaraz P, Rojas de Arias A, et al. "Linajes de *Trypanosoma cruzi* asociados a especies de armadillos, en la región del Chaco paraguayo". 6to Congreso Paraguayo de Infectología; 3 de noviembre, 2007. Asunción: Sociedad Paraguaya de Infectología; 2007.
32. Matthew Yeo, Michael D, Lewis, Hernan J. Carrasco N, Acosta M, Llewellyn S, Da Silva Valente A, Vera de Costa V, Rojas de Arias A, Miles MA. Resolution of multiclonal infections of *Trypanosoma cruzi* from naturally infected triatomine bugs and from experimentally infected mice by direct plating on a sensitive solid medium. International Journal for Parasitology 2007; 37: 111-20.
33. Llewellyn MS, Lewis MD, Acosta N, Yeo M, Carrasco HJ, Segovia M, et al. *Trypanosoma cruzi* IIc: phylogenetic and phylogeographic insights from sequence and microsatellite analysis and potential impact on emergent Chagas disease. Plos ntds 2009; 3(9): 1-10.
34. Kaspar P, Velázquez G, Monzón M, Meza T, Vera M, Pozzoli L, et al. Evaluation on a new anti-*T. cruzi* antibody ELISA kit. Mem Inst Oswaldo Cruz 1988; 83:125.
35. Monzón MI. Diagnóstico serológico de la infección por *Trypanosoma cruzi*. Enfermedad de Chagas en el Paraguay. Asunción: Annual Reports N° 15; 1990.