

Miocarditis Chagásica aguda y crónica: Una puesta al día de los aspectos morfológicos con especial énfasis de las investigaciones efectuadas en Venezuela

Dra. Claudia Antonieta Blandenier Bosson de Suárez*

RESUMEN

En Venezuela, la enfermedad de Chagas es una enfermedad reemergente, sin interrupción de la transmisión por vectores y añadiéndose la modalidad grave de transmisión oral desde 2009. La grave situación humanitaria del país ha causado una disminución de investigaciones básicas sobre la enfermedad, incluyendo la casi total ausencia de autopsias. Se hace un análisis de las investigaciones sobre los casos en humanos y animales reportados y de la transmisión de Chagas por vía oral, por vectores y placentaria. Se exponen las más importantes investigaciones realizadas en Venezuela sobre la patogénesis y los aspectos macroscópicos, histopatológicos, inmunohistoquímicos y ultraestructurales de la miocarditis aguda y crónica Chagásica.

Palabras clave: *Miocarditis, Chagas, Miocardiopatía, Transmisión oral, Inmunohistoquímica, Ultraestructura.*

SUMMARY

In Venezuela, Chagas disease is a reemerging disease, without interruption of the transmission by vectors and with severe cases of oral transmission from 2009 up to today. The extreme humanitarian situation in the country has caused a decrease in basic research on Chagas disease, including the near-absence of autopsies. An analysis of research on oral, vector and placental transmission of Chagas disease is reported with human and animal cases. Important research on the pathogenesis, macroscopic, histopathological, immunohistochemical and ultrastructural aspects of human and experimental acute and chronic Chagasic myocarditis conducted in Venezuela are presented.

Key words: *Myocarditis, Chagas, Myocardiopathy, Oral transmission, Immunohistochemistry, Ultrastructure.*

Conflicto de interés: no hay conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

En Venezuela, actualmente, la enfermedad de Chagas (ECh) producida por el *Trypanosoma cruzi* se ha considerado como una enfermedad reemergente (1,2). Existen más de 6 millones de personas que viven en 198 municipios de 14 Entidades Federales del país, expuestas a la enfermedad, la cual ha adquirido especial gravedad con las primeras epidemias de Chagas por transmisión oral en los años 2009 y 2010 (3,4).

* Patólogo Cardiovascular. Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. Miembro de la Academia Nacional de Medicina.

PhD en Ciencias Médicas. Patólogo Cardiovascular. Profesor en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. Miembro Correspondiente de la Academia Nacional de Medicina. Puesto No. 24. Caracas, Venezuela. E-mail: bds.ca18@gmail.com

Es de hacer notar que no se había planteado en nuestro país, la forma de transmisión oral humana de la ECh, a pesar de haberse realizado numerosos trabajos experimentales sobre este tema en décadas anteriores. Según Alarcón de Noya y col., han ocurrido 14 eventos adquiridos por esta vía hasta el año 2016 (5). También nosotros hemos reportado casos de Chagas canino en Haciendas del Centro norte del país (6). En abril de 2018, en la frontera con Colombia, sucedió un brote de Chagas agudo presuntamente por transmisión oral que ocasionó el contagio de 40 personas con cinco casos fatales (7).

En Venezuela, hoy en día no están dadas las condiciones mínimas de salud pública, por falta de agua potable, luz eléctrica y desnutrición, debidas a las deficientes condiciones sociales y políticas del país. La ECh es la expresión de la grave crisis humanitaria que se presenta en Venezuela por las características ambientales, que lo convierten en un ámbito epidemiológico de alta endemia Chagásica, con el agravante de que, aún no se ha dado la interrupción de la transmisión por vectores del *T. cruzi*.

Igualmente, la crisis ha llegado a los Centros Hospitalarios del país con la consiguiente disminución de autopsias y de investigaciones sobre la ECh.

Vías de penetración del *T. cruzi* en el organismo humano

La transmisión de la enfermedad puede ser natural: dérmica, transplacentaria, conjuntival, por vía oral y por transmisión sexual; y adquirida: transfusiones de sangre, trasplantes de órganos y accidentes de laboratorio.

Vía dérmica

La transmisión por vectores de la ECh es la más frecuente. La penetración del *T. cruzi* contenido en las heces fecales del vector, deja evidencias en la piel en el sitio de penetración, acentuadas por el rascado por sustancias urticantes inoculadas por el vector. Las formas clínicas de la penetración de *T. cruzi* por la piel o mucosas se caracterizan por los Chagomas de inoculación, los Chagomas hematógenos o metastásicos y otras lesiones de la

piel que varían en sus aspectos clínicos tales como: placas erisipelatoides o furunculoides, todas las cuales se acompañan de adenopatías regionales. Clásicamente, el Chagoma de inoculación es un nódulo o una placa con inflamación aguda o subaguda de la piel, con parásitos presentes. El más conocido y frecuente es el denominado: Complejo o Síndrome oftalmoganglionar de Romaña, causado por la penetración del *T. cruzi* en la piel del párpado o en la conjuntiva ocular (8). Los Chagomas hematógenos o metastásicos, se caracterizan histopatológicamente por una paniculitis aguda o crónica granulomatosa, sin parásitos presentes.

Vía oral

La vía oral es el medio de transmisión habitual en el ciclo selvático, en animales peridomésticos y domésticos. En el ser humano ha sido comprobada mediante evidencias epidemiológicas, clínicas y experimentales. La transmisión de la ECh, se hace a través de alimentos contaminados (jugos, helados entre otros); o de utensilios utilizados en la manipulación de esqueletos de mamíferos infectados; o con las heces o secreciones de los reservorios del *T. cruzi* y por la ingestión de sangre o de carne cruda o mal cocida de mamíferos infectados como armadillos y zarigüeyas; animales que poseen una función terapéutica en otras enfermedades, usados por algunos grupos indígenas en la Amazonía. Ha sido también mencionada la transmisión por medio de las patas y aparato bucal de moscas y otros insectos que han estado en contacto con heces y orinas infectados y donde el parásito sobrevive como ha sido demostrado experimentalmente (9,10). Las formas de cultivo también pueden ser transmitidas por vía oral accidentalmente, pero son menos patógenas que las heces infectadas de los vectores. Las formas metacíclicas infectivas de *T. cruzi* son capaces de invadir el organismo humano o de un animal de experimentación, por la vía gástrica, causar la enfermedad o producir un estado de inmunidad protectora, evidenciando su presencia en diferentes estadios del *T. cruzi*, en las células del epitelio de la mucosa gástrica (11,12). Desde hace años, en nuestro país, se comprobó que el *T. cruzi* tiene la capacidad de invadir la mucosa gástrica, soportar los jugos gástricos y pasar a la circulación del sistema porta-hepático a nivel del intestino

y en el parénquima hepático donde forman un foco primario demostrado histopatológicamente. Desde allí, los tripanosomas invaden la sangre para distribuirse por el organismo y localizarse en la musculatura esquelética especialmente en el miocardio (13,14). Se comprobó que los tripomastigotes metacíclicos son capaces de producir la infección en el 100,0 % de los animales al ser transmitidos por la vía oral, sin embargo, las formas sanguíneas, raramente causan infección por esta vía. Las formas metacíclicas expresan moléculas de superficie específicas (glicoproteínas gp82 y gp30) para la adhesión a receptores de superficie de las mucosas específicamente de mucina, las cuales normalmente no están presentes en las formas sanguíneas (15). Esta infectividad es modulada por factores del huésped, lo cual sugiere la posibilidad de que esté asociada a una mayor letalidad.

Vía placentaria

La penetración del *T. cruzi* se efectúa en las células placentarias posiblemente en las células de Hofbauer de las vellosidades coriónicas, donde el *T. cruzi* se multiplica por división binaria bajo la forma de amastigotes. Algunos autores sugieren que la transmisión se realiza durante el parto. La miocarditis congénita Chagásica ampliamente estudiada en Brasil, fue reportada por primera vez en Venezuela en 1949 y descrita en autopsias en 1953 (16,17). Nosotros publicamos el caso de una mujer embarazada infectada por vía oral quien falleció al igual que su feto. En la autopsia encontramos amastigotes del *T. cruzi* en los restos ovulares, como expresión de una placentitis Chagásica y además de una parasitosis multitisular (18).

Patogenia de la miocarditis Chagásica

La penetración tisular del *T. cruzi* cualquiera que sea su vía de invasión, comienza en las células retículo-endoteliales locales, para luego multiplicarse y penetrar en el endotelio vascular de los pequeños vasos intraparenquimatosos como los capilares y precapilares, para alcanzar la circulación sistémica e invadir a varios

parénquimas de acuerdo a su tropismo que comprende: el músculo esquelético y cardíaco, sistema digestivo, órganos linfohematopoyéticos y sistema nervioso. La disfunción endotelial, dispara la cascada de eventos subcelulares que conducen a la inflamación del miocardio, pericardio y endocardio, así como la respuesta de la matriz extracelular progresiva mediante cicatrización. La acción del *T. cruzi* más evidente, es el bloqueo de las células presentadoras de antígenos por su proteína Tesc y por la inducción de la inmunoglobulina, agonista de los receptores β -adrenérgicos. Peralta y col., analizaron la expresión de moléculas de adhesión neural (NCAM) en corazones humanos normales y en miocarditis Chagásica crónica y aguda experimentales. Encontraron una importante sobre expresión de NCAM en los discos intercalares de los cardiomiocitos y en los nidos de amastigotes intracardiomiocitos. En cambio, la expresión de proteínas de adhesión N-caderina y β -catenina, fue solamente observada en los discos intercalares distorsionados por la infección. La expresión de NCAM en los parásitos y discos intercalares, sugiere que estos últimos serían la vía de penetración celular miocárdica preferencial de los parásitos (19).

Patología cardíaca de la enfermedad de Chagas. Investigaciones en autopsias. Correlaciones Anatómo-clínicas

Los aspectos morfológicos del corazón varían de acuerdo a las fases de la historia natural de la cardiopatía Chagásica aguda y crónica. Desde la década del 60, en Venezuela, los trabajos experimentales y morfológicos constituyeron la base para comprender la evolución y manifestaciones clínicas de esta patología (20,21). En un trabajo previo, se ha analizado ampliamente los aspectos de la enfermedad en nuestro país comparándola con la patología reportada en otros países de América Latina (22).

Características morfológicas de la miocarditis Chagásica aguda. Aspectos generales

La historia natural de la enfermedad, revela que los casos agudos son menos frecuentes. En

zonas endémicas, la incidencia de la miocarditis aguda en los individuos infectados con *T. cruzi*, es más baja que la de la miocarditis crónica afectando generalmente a la población infantil. Se estima que solo un 10,0 % a 30,0 % de las personas infectadas con *T. cruzi*, desarrollan la miocarditis Chagásica sintomática. Durante la etapa indeterminada o silente de la fase crónica de la enfermedad, puede haber una reactivación de la infección, produciéndose una miocarditis aguda o una meningo-encefalitis aguda con más cambios histopatológicos que macroscópicos. La ECh humana por transmisión oral es una forma más grave de la miocarditis Chagásica aguda, la cual cursa generalmente como una invasión multitisular del parásito. Influyen en su gravedad y en su mortalidad, las bajas defensas del individuo, la desnutrición y comorbilidad con otras enfermedades parasitarias, el SIDA, el embarazo y algunos tratamientos antineoplásicos.

Aspecto macroscópico de la miocarditis Chagásica aguda

En la fase aguda de la enfermedad, el corazón puede presentar un peso cardíaco normal o discretamente aumentado debido al edema severo del miocardio. Predomina la dilatación de las cavidades cardíacas con escasas o casi ausentes trombosis parietales. No hemos observado rasgos macroscópicos diferenciales entre este tipo de miocarditis Chagásica y los corazones con miocarditis aguda viral o inespecífica. La pericarditis con derrame pericárdico es un hallazgo frecuente. En la miocarditis aguda Chagásica con fracción de eyección normal, se han descrito áreas de disquinesias anterior o apical del ventrículo izquierdo en el 21,0 % de los casos. Este hallazgo puede ser útil para apoyar la presunción diagnóstica de la etiología Chagásica en pacientes con cardiopatías cuyo origen es desconocido. Igualmente, las correlaciones anatomoclínicas en animales de experimentación permitieron comprobar la existencia de lesiones miocárdicas apicales en las fases tempranas de la miocarditis Chagásica (23-25).

Histopatología de la miocarditis Chagásica aguda

La nota especial de la miocarditis aguda

Chagásica humana y experimental, la constituye la inflamación aguda tisular. El edema intersticial es intenso y el infiltrado inflamatorio es de tipo linfomononuclear predominante (linfocitos T y B), macrófagos con polimorfonucleares, especialmente eosinófilos. El infiltrado celular inflamatorio se extiende al pericardio, endocardio e infiltra tanto el miocardio de trabajo como el de conducción, por esta razón se considera como una “Pancarditis Chagásica”. Se comprueba un abundante parasitismo de las fibras del miocardio, necrosis focal celular y modificación de la microvasculatura intramural miocárdica con una moderada remodelación colágena e hipertrofia celular. Las evidencias de la presencia del *T. cruzi*, donde él se reproduce por división binaria, formando los nidos de amastigotes en los tejidos, se puede observar con el microscopio de luz con coloraciones histológicas de rutina como la hematoxilina-eosina. Su diferenciación con el *Toxoplasma gondii* puede ser difícil para un observador sin experiencia y tendrá que recurrir a tinciones especiales. Actualmente los antígenos del *T. cruzi* se detectan mediante inmunohistoquímica, o LSSP-PCR para estudios del cinetoplasto y fragmento de ADN mediante el PCNA. Se han observado parásitos no solo en los cardiomiocitos sino también en las células que conforman la matriz extracelular. Se pueden distinguir dos tipos de nidos parasitarios: unos sin reacción inflamatoria, en el cual el *T. cruzi* pernocta en la fibra sin cambios severos mientras prolifera en su interior sin dañar ni romper la membrana celular y los “nidos rotos” los cuales hacen presión sobre los elementos celulares, rompen la membrana celular causando una intensa reacción inflamatoria, edema y vasodilatación capilar. Esta última estructura fue catalogada por Ferreira Berutti (1941), como la “Unidad patológica de la miocarditis Chagásica” (26). Las lesiones de los cardiomiocitos son difusas y se caracterizan por miofibrilolisis, atrofia severa, necrosis de coagulación y fragmentación celular. La lesión descrita por el investigador brasileño Magarinos Torres (1916) consiste en la presencia de degeneración miofibrilar con desaparición de las bandas Z en algunas fibras miocárdicas (27). La presencia de algunos eosinófilos formando focos densos o placas acompañados de angiogénesis, son características de estados más avanzados o en evolución hacia la cronicidad en forma persistente.

Características morfológicas de la miocarditis crónica Chagásica. Aspectos generales

Cerca del 70,0 % a 90,0 % de los individuos infectados con *T. cruzi*, desarrollan una miocardiopatía crónica cuando el parásito es menos evidente en el miocardio, lo que constituye uno de los hechos más controvertidos de la enfermedad. Los factores que determinan la progresión de la fase asintomática a la fase sintomática de la miocardiopatía Chagásica, no están aun totalmente esclarecidos. Actualmente, la identificación del parásito mediante métodos inmunohistoquímicos y de biología molecular, más sensibles, constituye un avance muy importante en este sentido. Durante la fase crónica de la enfermedad, el porcentaje de linfocitos CD4 incrementa y suple el déficit de linfocitos CD8. Estas células se encuentran en asociación directa con los cardiomiocitos que presentan cambios degenerativos. El proceso destructivo progresivo en la miocarditis crónica puede resultar de fallas en la respuesta de las células Th1 reguladas por la IL-4 y por el interferón- γ entre otros mecanismos moleculares, aunque en general, es multifactorial. También la respuesta a estos cambios, dependerá de las características del huésped, de los cambios del sistema inmune por la edad y por la comorbilidad de infecciones no relacionadas con el *T. cruzi*.

Aspectos macroscópicos de la miocarditis crónica Chagásica

En la fase crónica, existen algunas características macroscópicas casi constantes, las cuales constituyen la base morfológica más importante de las manifestaciones clínicas e imagenológicas. Una de ellas, son los adelgazamientos parietales de las paredes cardíacas, especialmente las del ventrículo izquierdo. En nuestro país, estas lesiones se describieron como “Fibrosis segmentarias” de las paredes ventriculares entre un 60,0 % a 80,0% de los corazones con miocarditis crónica Chagásica, con o sin nidos evidenciables al microscopio de luz (28). El adelgazamiento parietal más importante y característico de la miocarditis Chagásica, es el apical con o sin trombosis en forma de “saca bocado” o en “geoda”. También se ha descrito como típico, el adelgazamiento de la porción basal

de la pared diafragmática del ventrículo izquierdo debajo de la valva posterior basal del aparato valvular mitral. Estos adelgazamientos y los apicales, generalmente se presentan en un mismo corazón, lo que permite reconocer y diferenciar esta enfermedad de otros tipos de miocardiopatías, especialmente de la miocardiopatía dilatada y de la miocardiopatía hipertensiva, con los métodos radiológicos e imagenológicos (29). Un estudio de coronariografía postmortem en corazones con estos adelgazamientos, descartó la presencia de microangiopatía aterosclerótica como la causa de estas lesiones y la reproducción experimental de dichas lesiones confirmó su origen miopático (30,31). Los adelgazamientos del ventrículo derecho son más raros. A pesar de lo expuesto, las discinesias parietales no son exclusivas de la miocardiopatía Chagásica, aunque existen diferencias morfológicas y funcionales con otras miocardiopatías que las presentan, como en la miocardiopatía de Takotsubo (32). En fase crónica la hipertrofia del músculo cardíaco se expresa con el aumento de peso cardíaco que varía entre 400-700 g. (hasta 800 g) y es la consecuencia del daño de la fibra y aumento del intersticio miocárdico. El ventrículo derecho también se hipertrofia, pero casi siempre predomina la dilatación de la cavidad, aún en las fases más tempranas de la enfermedad. La hipertrofia muscular ha sido considerada como un factor independiente de riesgo y de propensión al desarrollo de arritmias potencialmente letales. El incremento de la masa ventricular izquierda guarda relación con el proceso miopático esencial de la enfermedad, en donde intervienen una multiplicidad de alteraciones estructurales como la hipertrofia secundaria, el abundante infiltrado inflamatorio, las zonas de fibrosis, el proceso de trombosis intracardíacas y los desbalances de la interacción de mecanismos hipóxicos y neurofisiológicos (33). En las primeras etapas de la enfermedad, durante la fase crónica “asintomática” o “indeterminada”, la diferencia de pesos cardíacos, con los de las etapas sintomáticas, es significativa ($P=0,01$). En las fases terminales de la enfermedad, el corazón toma una forma globular, con un tracto de salida del ventrículo derecho muy prominente, a veces con un adelgazamiento apical del ventrículo izquierdo, solo visible al trasluz o a la palpación. Esta forma de cardiomegalia, corresponde generalmente a casos que cursan con insuficiencia

cardíaca, la cual es de aparición insidiosa y de carácter progresivo, desencadenada con frecuencia por arritmias o por estrés tales como: esfuerzos físicos, trabajo de parto, infecciones y tromboembolismo (Figura 1).

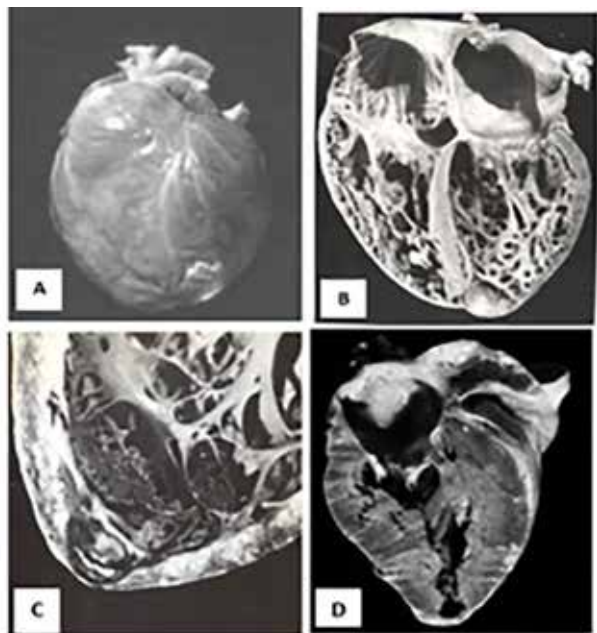


Figura 1. Corazones de autopsia con miocarditis crónica Chagásica. **A y B**, con cardiomegalia global en la fase final de la enfermedad. **C**, Detalle del tronco en la lesión apical típica. **D**, Corazón en la fase inicial que muestra una prominente pared ventricular hipertrófica con lesión apical típica de adelgazamiento sin trombosis. Reproducidos de Suárez y Suárez (22) (28).

A menudo se pueden poner de manifiesto grados subclínicos de disfunción ventricular izquierda ($FE < 50,0\%$) mediante el empleo de los radionúclidos o del ecocardiograma (34). La biopsia endomiocárdica (BEM) y las autopsias forenses de la población aparentemente normal, permiten detectar los primeros cambios a nivel subcelular, celular y tisular de la enfermedad.

Histopatología de la miocarditis Chagásica crónica

La clasificación histológica de la miocarditis crónica Chagásica no se adapta a los criterios

de Dallas para el estudio de las miocarditis en biopsias endomiocárdicas. No existe un consenso sobre los diferentes tipos de patrones histológicos en relación con la evolución clínica. Desde el punto de vista histopatológico general, al microscopio de luz, la miocarditis crónica Chagásica humana y experimental se caracteriza por la presencia de infiltrado inflamatorio y por la remodelación de la matriz colágena extracelular. El grado de infiltrado inflamatorio y de fibrosis varía de un caso a otro, de un área a otra y de un campo visual óptico a otro. El predominio del infiltrado inflamatorio o de la fibrosis intersticial depende de la fase evolutiva de la enfermedad. Estas lesiones siempre son focales o confluentes, de tal manera que, persisten áreas de miocardio con pocos cambios inflamatorios y escasa fibrosis. Demostramos que el infiltrado inflamatorio es mononuclear en un $100,0\%$. Los fenotipos de las células inflamatorias son las descritas habitualmente en esta etapa: CD 34; macrófagos (CD68, $30,0\%$); linfocitos T (CD45RO, $26,5\%$); linfocitos B (CD20, $10,5\%$); linfocitos CD4 y CD8 con subtipos Th1, Th2, eosinófilos y eventualmente mastocitos. Los nódulos linfoides: $12,0\%$ y las células gigantes: $18,0\%$, no son infrecuentes especialmente en los casos más avanzados. La remodelación de la matriz colágena del compartimiento extracelular del miocardio en un $100,0\%$, constituye la fase final o cicatricial del proceso inflamatorio bajo las formas de fibrosis reactiva: endomisial, perimisial, perivascular y fibrosis reparativa o en parches ($< 1\text{cm}$) sustitutivos del miocardio degenerado, atrófico, o necrótico sin la presencia del parásito. En los casos forenses, encontramos una alta frecuencia de infiltración adiposa del miocardio en el miocardio ventricular de casos fallecidos por muerte súbita ($35,36$). Otras lesiones celulares se presentan especialmente en el subendocardio y en el miocardio vecino a los focos de infiltrado inflamatorio, como: degeneración hidrópica y miofibrilolisis. La atrofia de fibra es importante en las áreas de fibrosis endomisial y especialmente, en las zonas de fibrosis reparativa. Los cambios secundarios a la sobrecarga mixta sobre las fibras miocárdicas, son esencialmente: hipertrofia celular con cambios nucleares evidentes tales como: hiper Cromatismo, polimorfismo, halo perinuclear, vacuolización nuclear, binucleísmo por hiperplasia celular, y fibrosis secundaria a la

hipoperfusión, cuando la hipertrofia cardíaca es mayor de 500 g.

Lesiones de la microvasculatura

Desde los primeros estudios anatómopatológicos de la miocarditis Chagásica en Venezuela y en otros países, han sido descritas lesiones de la microvasculatura miocárdica estableciendo la semejanza histológica del miocardio, entre esta enfermedad y la cardiopatía isquémica. Varios patólogos describieron alteraciones de la microvasculatura inespecíficas como: dilatación vascular, hemorragia focal, hinchazón de las células endoteliales así como engrosamientos de las paredes arteriolas con infiltrados inflamatorios y perivasculitis. (37). En un estudio postmortem de 162 corazones con miocarditis crónica, describimos lesiones de la microvasculatura en capilares, vénulas precapilares, arteriolas y vasos de Tebesio en el 28,3 % de los casos, especialmente relacionadas con la remodelación colágena (60) y expresiones de isquemia aguda miocárdica como focos subendocárdicos y perivasculares de miocitosis (38).

Parasitismo miocárdico en la fase crónica

Una vez instalado el *T. cruzi* en el miocardio, su permanencia es definitiva. Este hecho explica la razón de haber encontrado nidos de amastigotes en pacientes asintomáticos y tratados muchos años después de la fase sintomática. También es una de las causas del desarrollo lento y progresivo de la miocardiopatía (39). En la era pre-inmunoquímica y molecular, con el examen histopatológico de rutina, la presencia del *T. cruzi* en esta fase de la enfermedad, era rara y difícil de demostrar. Se invoca la hipótesis inmunitaria que explica la escasez de parásitos aún en sitios de mayor inflamación y también el mimetismo molecular entre el *T. cruzi* y las fibras miocárdicas, los autoantígenos, y la presentación de epítopes. En un trabajo realizado en 151 casos de miocarditis crónica Chagásica autopsiados, se hizo un despistaje del parásito, al azar, observando más de 100 secciones histológicas por caso con coloración tisular de rutina (Hematoxilina-eosina). Se

demonstró mediante la distribución porcentual y proporciones acumuladas no solo en casos de miocarditis Chagásica, sino también en casos controles, que con 38 secciones histológicas/caso se puede obtener una positividad del 26,0 % y con 40 secciones histológicas/caso, del 50,0 %. La importancia de este estudio fue demostrar que con más de 98 cortes por caso, la proporción de clasificación era menor o igual al 1,0 %. Era por lo tanto inútil realizar 500 secciones histológicas/caso como proponían algunos investigadores brasileños. Los nidos parasitarios observados se encontraron en el miocardio de trabajo ventricular y auricular, en células endoteliales, en células del sistema nervioso intramiocárdico y nunca en las áreas de adelgazamiento apical. Generalmente, los parásitos se localizan en la región paranuclear, presentan blefaroblasto y un halo claro periférico y no presentaban preferencia por ninguna de las paredes cardíacas (40) (Figura 2). Desde hace más de dos décadas, ha sido demostrado con

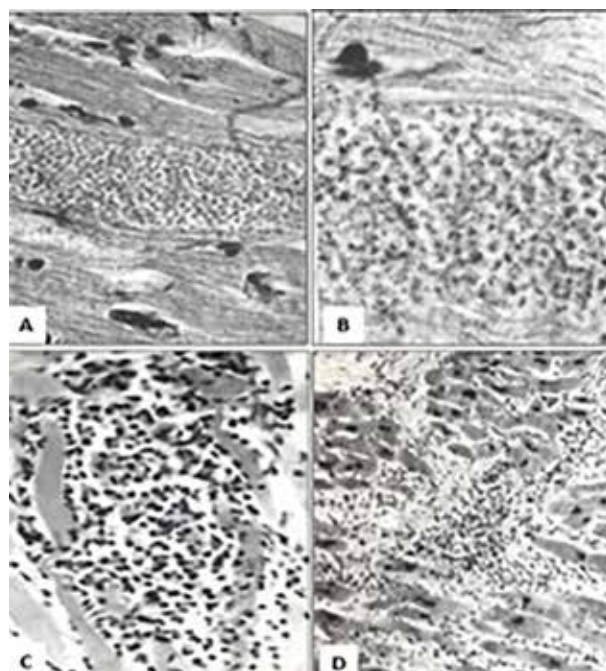


Figura 2. Histopatología de la miocarditis crónica Chagásica. **A.** Nidos de amastigotes de *T. cruzi*. **B.** Mayor aumento de **A**, que muestran amastigotes en la zona perinuclear. **C.** Nidos de amastigotes de *T. cruzi* necrótico. **D.** Infiltrado linfomononuclear y el miocardio con áreas de fibrosis. Reproducido de Suárez y col. (40).

métodos precisos como el PCR, la presencia del parásito en sangre de pacientes con miocarditis crónica Chagásica. La presencia del *T. cruzi* mediante la detección de su antígeno, ha sido más evidente en estrecha relación con las áreas de mayor infiltrado inflamatorio (41,42).

Lesiones del sistema nervioso autónomo cardíaco y cardioneuropatía Chagásica. Lesiones del sistema de conducción cardíaco

Desde las primeras descripciones de Koberle en el Brasil en la década del 50, sobre la denervación parasimpática en los corazones Chagásicos, se han planteado varias teorías. Los estudios histológicos y ultraestructurales de otros investigadores han demostrado la destrucción de los ganglios autónomos parasimpáticos, considerando estos cambios como la base morfológica de la disautonomía manifestada en los pacientes Chagásicos. Además, ha sido comprobada la presencia de parásitos en los fibroblastos de los ganglios parasimpáticos subepicárdicos cardíacos, en las células de Schwann y células satélites, así como una reacción inflamatoria de periganglionitis y ganglionitis (43,44). En Venezuela, no se ha comprobado una denervación parasimpática en los campos de ganglios parasimpáticos auriculares, sino lesiones de ganglionitis y periganglionitis tanto en la miocarditis Chagásica aguda experimental como en corazones humanos de autopsia con miocarditis Chagásica crónica. Las lesiones ganglionares que encontramos fueron menos severas que los reportados en los trabajos brasileños y argentinos. Tampoco pudimos demostrar la ausencia de células ganglionares del sistema digestivo con la consiguiente formación de mega esófago y megacolon. Estos hechos han sido considerados como la consecuencia de la infección por diferentes cepas de *T. cruzi* propias de cada país o región (45,46). Puigbó y col., han demostrado mediante tests farmacológicos y bioquímicos realizados en pacientes Chagásicos, una disfunción autonómica que constituye una de las primeras manifestaciones de la enfermedad (47).

Las lesiones del tejido especializado de conducción han sido objeto de investigaciones tanto en el Brasil como en Venezuela en corazones

humanos con miocarditis Chagásica aguda y crónica y en animales de experimentación. Se demostró que las lesiones son inespecíficas y secundarias al proceso inflamatorio y a la fibrosis. Las lesiones inflamatorias y de reparación cicatricial son la base de las arritmias, bloqueos de ramas del Haz de His y aurículo-ventricular completo, trastornos de la repolarización entre otras alteraciones, observadas en los pacientes Chagásicos (48,49) (Figura 3).

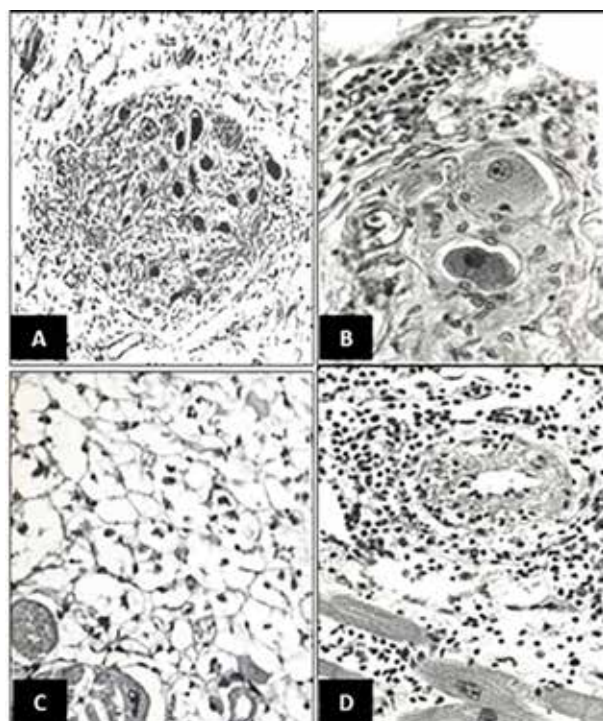


Figura 3. Ganglio parasimpático en miocarditis crónica Chagásica. **A.** Periganglionitis con abundante infiltrado alrededor del ganglio. **B.** Cromatolisis en el núcleo y lesiones citoplasmáticas en células ganglionares. **C.** Extensa miocitolisis. **D.** Arteriolas intramiocárdicas con arteritis y periarteritis. Reproducción de Suárez y de Suárez (38) (46).

Ultraestructura de la miocarditis crónica Chagásica

El estudio del miocardio con microscopía electrónica demostró alteraciones importantes en

las fibras miocárdicas con cambios degenerativos y severa afectación de los elementos contráctiles, aunque estas fueron variables e inespecíficas. Se observaron células con sarcolema de trayecto irregular con invaginaciones, membrana basal engrosada, de bordes irregulares rodeados por una matriz extracelular prominente. El retículo sarcoplásmico longitudinal y el sistema tubular estaban dilatados, con material amorfo electrodensito en su interior. Algunos cardiomiocitos mostraron pérdida de miofilamentos finos y gruesos propios de la miofibrilolisis. En algunas células miocárdicas, el sarcoplasma era rarefacto con disminución de organelas y mitocondrias esparcidas con alteraciones como: matriz edematosa y citolisis. Otros cambios degenerativos observados fueron:

Figuras mielínicas y gránulos lipofuscínicos. Los núcleos celulares estaban aumentados de

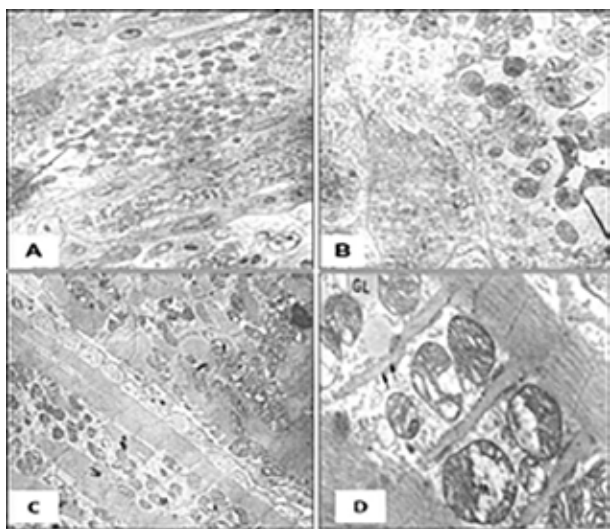


Figura 4. Miocarditis chágasica aguda. **A.** Nido de *T. cruzi* dentro de una fibra miocárdica, con infiltrado inflamatorio polinuclear. **B.** Mayor aumento de A, el cual muestra varios estadios del parásito dentro del nido; sarcoplasma claro, mitocondrias alteradas y segmentos de sarcómeros adelgazados. Cortesía Dr. Antonio Sanabria.

Miocarditis Chágasica crónica. **C.** Fibras miocárdicas con sarcolema de patrón irregular, edema en mitocondrias, sarcoplasma rarefacto, y túbulos T. dilatados. Micrografía electrónica. X8640. **D.** Alta magnificación de la fotografía C, con túbulos dilatados (flechas), mitocondrias (M), vacuolas lipídicas (gl). Micrografía de Microscopio electrónico X26400. Reproducido de Mota y Suárez (50).

tamaño, ocasionalmente binucleados con membranas invaginadas y hendiduras nucleares. El intersticio presentaba aumento de la matriz extracelular con abundantes fibras colágenas y capilares sanguíneos mostrando una membrana basal levemente engrosada y endotelio prominente con células de citoplasma edematoso (50) (Figura 4).

CONCLUSIONES

El estudio anatomopatológico clásico de la miocarditis Chágasica en autopsias y en animales de experimentación en todas sus etapas, fue fundamental para establecer la naturaleza íntima tisular de los cambios observados en su desarrollo y relacionar los cambios orgánicos con los radiológicos e imagenológicos. Actualmente, la patología a nivel celular y subcelular está enfocada hacia el conocimiento de la interrelación que existe entre el parásito y las estructuras celulares a nivel molecular. La utilización de técnicas como la hibridación *In situ*, PCR y la inmunohistoquímica, son herramientas que permiten ahondar en la patogénesis de la enfermedad. En 1994, la OMS impulsó las investigaciones para el análisis del genoma de varios parásitos, entre ellos del *T. cruzi* (*The Trypanosoma cruzi Genome initiative*) para el control de la enfermedad de Chagas. En Estados Unidos, la emigración de varios millones de pobladores procedentes de zonas endémicas Chágasicas, ha llevado a muchos centros médicos a tomar medidas preventivas extremas sobre todo en los Bancos de sangre y especímenes posoperatorios con el fin de descartar la transmisión del *T. cruzi*. La finalidad de muchas investigaciones es la prevención de la enfermedad por medio de la vacunación o del tratamiento específico antiparasitario, al interferir con el metabolismo del parásito o al impedir su crecimiento y su acción patógena en los tejidos del huésped. Aunque la OMS ha reportado que la enfermedad de Chagas se encuentra en vías de erradicación, en Venezuela, aún constituye un problema de salud.

REFERENCIAS

1. Landaeta ME. Enfermedades emergentes y reemergentes: Zika, Malaria y Chagas. Tribuna del Investigador. 2016;17(2). Disponible en: <https://www.tribunadelinvestigador.com/tols/2016-2>
2. Grillet ME, Hernández-Villena JV, Llewellyn MS, Paniz-Mondilfi AE, Tami A, Vincenti-Gonzalez MF et al. Lancet Infect Dis. 2019;19(5):e149-e161. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30757-6. Epub 2019 Feb 21.
3. Suárez C, Merino Niño F. Transmisión oral de la enfermedad de Chagas: con especial referencia a la patología de los casos del año 2009. Gac Méd Caracas. 2010;118:189-202.
4. Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello I, Zavala-Jaspe R, et al. Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease, at a school in Caracas, Venezuela. J Infect Dis. 2010;201:1308-1315.
5. Alarcón de Noya B, Ruiz-Guevara R, Díaz-Bello Z, Colmenares C, Muñoz-Calderón A, Mauriello L, et al. En Venezuela la enfermedad de Chagas de transmisión oral llegó para quedarse. Tribuna del Investigador. 2016;17(2). Julio-Diciembre. Disponible en: <https://www.tribunadelinvestigador.com/tols/2016-2>
6. Suárez C, López-Loyo E. Enfermedad de Chagas canina. Presentación de dos casos en perros de raza Huski siberiano con miocarditis chagásica procedentes de Paracotos. Estado Miranda. Venezuela. Gac Méd Caracas. 2017;125:328-326.
7. Martín S. Mal de Chagas resurge en Venezuela y amenaza con convertirse en epidemia. Panam Post. Noticias y Análisis de Las Américas. Salud. 2018. Disponible en: <http://es.panampost.com-salud>
8. Dias JC. Cecilio Romaña, Romaña's sign and Chagas' disease. Rev Soc Med Trop. 1997;30:407-413.
9. Díaz-Ungría C. La mosca doméstica como transmisora del *Trypanosoma cruzi*. Rev Univ Zulia. 1969;44:114-119.
10. Añez N, Crisante G, Romero M. Supervivencia e infectividad de formas metacíclicas de *Trypanosoma cruzi* en alimentos experimentalmente contaminados. Bol Mal Salud Amb. 2009;49:91-96.
11. Yoshida N. Molecular mechanisms of *Trypanosoma cruzi* infection by oral route. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104(Suppl. D):101-107.
12. Hoft DF, Farrar PL, Kratz-Owens K, Shaffer D. Gastric invasion by *Trypanosoma cruzi* and induction of protective mucosal immune responses. Infect Immun. 1996;64(9):3800-3810.
13. Díaz-Ungría C. Transmisión experimental del *Trypanosoma cruzi* en los vertebrados. I. Contaminación bucal a partir de heces de *Rhodnius prolixus* infestados. Rev Iber Parasitol. 1965;25:77-85.
14. Díaz-Ungría C. Transmisión experimental del *Trypanosoma cruzi* en los vertebrados. II. Camino que sigue el *Trypanosoma* en el organismo de los vertebrados cuando se les contamina por vía bucal. Rev Vet Venez. 1964;96:3-16.
15. Cortez M, Neira I, Ferreira D, Luquetti AO, Rassi A, Atayde VD, et al. Infection by *Trypanosoma cruzi* metacyclic forms deficient in gp82 but expressing a related surface molecule, gp30. Infect Immun. 2003;71:6184-6191.
16. Dao L. Otros casos de enfermedad de Chagas en el Estado Guárico. Primera observación de enfermedad de Chagas congénita en Venezuela. Rev Polic Caracas. 1949;18:17-24.
17. Gavaller B de. La enfermedad de Chagas congénita. Observación Anatómo-patológica de dos gemelos. Bol Mater Concepción Palacios Caracas. 1953;4:59-
18. Suárez J, Suárez C, Alarcón de Noya B, Espinosa R, Chiurillo MA, Villaroel PA, et al. Enfermedad de Chagas sistémico en fase aguda por transmisión oral: diagnóstico integral de un caso autopsiado. Gac Méd Caracas. 2010;118:212-222.
19. Peralta SA, Gwendolyn G, Xiong Y, Knudsenk, Martín J, Suárez C, et al. Overexpression of neural cell adhesion molecule (NCAM) in Chagas, myocarditis. Hum Pathol. 2000;31:149-155.
20. Anselmi A, Pifano F, Suárez J A. Miocardiopatía Chagásica experimental para el estudio de las propiedades fundamentales del corazón del perro con infección Chagásica aguda y crónica. Arch Ven Med Trop Parasitol Méd. 1962;4:47-52.
21. Anselmi A, Pifano F, Suárez J A, Gurdziel O. Myocardiopathy in Chagas' disease. Comparative study of pathologic findings in chronic human and experimental Chagas' myocarditis. Am Heart J. 1966;72:469-481.
22. Suárez C. Bases morfológicas de la miocarditis chagásica con especial referencia a los estudios en autopsia y biopsias realizados en Venezuela. Vitae. Academia biomédica digital. Disponible en <http://caibco.ucv.ve>. 2013, n° 54.
23. Puigbó JJ, Acquatella H, Suárez C, Loyo JG, Giordano H. Clinical Aspects of Chagas' disease. En: Arrhythmia management in Chagas' disease. Cap. 4 ED Tentori Segura E. Hayes D. Futura Púb. Armonk, NY 2000.p.27-49.
24. Anselmi A, Pisani F, Suárez JA. Radiology of the in acute chronic myocardopathy. Am Heart J. 1967;73:626-643.
25. Anselmi A, Moleiro F, Suárez JÁ. Ventricular aneurysms in acute experimental Chagas's myocardopathy. CHEST. 1971;59:654-656.

26. Ferreira Berrutti P. Anatomía patológica de la enfermedad de Chagas. *Anal Clin Med A.* 1941-1944;523-593.
27. Torres M. Estudio do miocárdio na moléstia de Chagas (forma aguda). I. Alterações da fibra muscular cardíaca, *Mem Oswaldo Cruz.* 1917;9 (Fasc I):114-118.
28. Suárez JA. Fibrosis segmentaria del corazón en las miocarditis Chagásica crónicas. *Arch Ven Med Trop Para Med.* 1965;5:152-169.
29. Puigbó JJ, Hirschhaut E, Valecillos RI, Giordano H, Suárez C. Diagnosis of Chagas' cardiomyopathy. Non-Invasive techniques. *Post Med J.* 1977;53:527-532.
30. Suárez JA. Coronariografía post mortem en miocardiopatía Chagásica. *Gac Méd Caracas.* 1967;15:58-93.
31. Anselmi A, Moleiro F, Suárez R, Suárez JA, Ruesta V. Ventricular aneurys in acute experimental Chagas myocardopathy. *Am Heart J.* 1966;12:469.
32. Suárez BC, Puigbo JJ, Acquatella H, Tortoledo FR, Ruesta V. Similitudes y diferencias morfológicas y fisiopatológicas entre la miocardiopatía chagásica y la miocardiopatía de Takotsubo. *Gac Méd Caracas.* 2016;124:206-224.
33. Puigbó JJ, Acquatella H, Giordano H, Suárez C. Análisis de los factores de riesgo en la cardiopatía chagásica crónica. En: Madoerym RJ, Madoery C, Camera MI, editores. *Actualizaciones en la enfermedad de Chagas.* Buenos Aires: Grafiquil; 1993.p.57.
34. Arreaza N, Puigbo JJ, Acquatella H, Giordano H, Vallecillos RI, Mendoza I, Pérez JF, et al. Radionuclide evaluation of left ventricular function in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Nucl Med.* 1983;24:563-567.
35. Suárez C, Mota D, Puigbó J, Avilán J. Patrones morfológicos de la miocarditis crónica Chagásica en autopsias forenses. *Gac Méd Caracas.* 1999;107:517-530.
36. Puigbó JJ, Suárez C, Acquatella H, Giordano H, Ostojich K, Combellas I: Visión panorámica sobre el problema cardiovascular causado por las miocardiopatías y la enfermedad de Chagas. *Rev Fac Med.* 1994;XVII(1):13-24.
37. Jaffé R, Domínguez A, Kozma C, Gavaller B. Bemerkungen zu pathogenese der Chagas. *Krankheit Z. Tropenmed u Parasitol.* 1961;12:137-146.
38. Suárez C, Puigbó JJ, Giordano H, Rumenoff L. Alteraciones de la microvasculatura en la miocarditis crónica Chagásica. Una posible causa de lesiones isquémicas. *Avances Cardiol.* 1993;13:82-93.
39. Añez N, Carrasco H, Parada H, Crisante G, Rojas A, Fuenmayor C, et al. Myocardial parasite persistencia in chronic chagasic patients. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;60:726-732.
40. Suárez C, Puigbó JJ, Giordano H, Acquatella H, Combellas I. Últimos avances de la Patología cardíaca Chagásica. *Rev Fac Med.* 1994;XVII(1):35-56.
41. Avila HA, Pereira JB, Thiemann O, et al. Detection of *Trypanosoma cruzi* in blood specimens of chronic chagasic patients by polymerase chain reaction amplification of kinetoplast minicircle DNA: Comparison with serology and xenodiagnosis. *J Clin Microbiol.* 1993;31:2421-2436.
42. Milei J, Fernández Alonso G, Vanzulli S, Storino R, Matturi L, Rossi L. Myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic cardiomyopathy: Immunohistochemical findings. *Cardiovasc Pathol.* 1996;5:209-219.
43. Tafuri WL. Pathogenesis of lesions of the autonomic nervous system of the mouse in experimental acute Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1970;19:405-417.
44. Oliveira ISM. A natural human model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiopathy. *Am Heart J.* 1985;10:1092-1098.
45. Domínguez A, Suárez JA. Untersuchung uber das intrakardiale vegetative nervensystem bei Myocarditis chagásica. *Tropen Medizin und Parasitologie.* Stuttgart. Alemania. 1963;14:81-85.
46. Suárez JA. Los ganglios neurovegetativos intracardiácos en la patogenia de la miocarditis Chagásica. *Gac Méd Bahía.* 1969;69:73-86.
47. Puigbó JJ, Giordano H, Iosa D: Chagas' cardioneuropathy: Cardiovascular autonomic dysfunction as the first manifestation of the disease. *Intern J Angiol.* 1998;7:123-129.
48. Anselmi A, Gurdíel O, Suárez JA. Disturbances in the A-V conduction system in Chagas' myocarditis in the dog. *Circulation Res.* 1967;20:56.
49. Anselmi A, Pifano F, Suárez JA, Domínguez A. Experimental *Schyzotripanum Cruzi* myocarditis. Correlation between histopathologic and electrocardiographic findings in experimental Chagas' disease. *Am Heart J.* 1965;70:638-656.
50. Mota JD, Suárez C, García Tamayo J. Biopsia endomiocárdica en miocarditis Chagásica e inespecífica. *Gac Méd Caracas.* 1998;106(3):358-368.