

## CAMPAÑA CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN VENEZUELA\*

ASPECTOS METODOLÓGICOS, ENCUESTAS EPIDEMIOLÓGICAS DE RECONOCIMIENTO EN ESCALA NACIONAL E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

DR. FELIX PIFANO C

*Director del Instituto de Medicina Tropical, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela*

Y

DR. LACENIO GUERRERO

*Jefe de la División de Endemias Rurales, Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Caracas, Venezuela*

La campaña contra la enfermedad de Chagas en Venezuela está a cargo de la Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental, del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, con la colaboración del Instituto de Medicina Tropical de la Facultad de Medicina de la Universidad Central. Esta Dirección tiene también a su cargo los programas de vivienda rural. A través de su División de Endemias Rurales lleva a efecto actualmente, en escala nacional, una encuesta epidemiológica de reconocimiento sobre la Enfermedad de Chagas, juntamente con la evaluación del daño miocárdico en la población rural de las áreas endémicas. Al mismo tiempo realiza rociamiento de insecticidas en escala nacional, establece zonas piloto en donde se ha logrado ya el control del vector principal de la enfermedad en el país, el *Rhodnius prolixus*, desde el punto de vista de la transmisión domiciliaria. En colaboración con el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, lleva a efecto estudios sobre la biología y ecología de este triatomido y determinación de las dosis requeridas para la esterilización de dicho insecto por medio de irradiaciones y de productos químicos, con el objeto de investigar la posibilidad de erradicarlo mediante la introducción de insectos estériles en su

población. Especial interés ha prestado la Dirección de Malariología a las investigaciones referentes a los hábitos extradomiciliarios del vector principal de la enfermedad de Chagas en el país (*Rhodnius prolixus*), el cual se ha encontrado por primera vez fuera de la vivienda humana y sin relación con ella, y con signos evidentes de adaptación al medio selvático. Si bien las medidas de lucha contra el vector, aplicadas a la vivienda, pueden mantenerla prácticamente libre de este insecto, lo que se ha demostrado por los resultados negativos obtenidos en la insistente búsqueda de *Rhodnius prolixus* en casas de las áreas tratadas con insecticidas, el mencionado hallazgo elimina toda posibilidad de erradicarlo.

El Instituto de Medicina Tropical, a través de sus Secciones de Endemias Rurales y Ecología Tropical, de Inmunología e Inmunodiagnóstico y de Cardiología Clínica y Experimental, colabora con la Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental en cuanto a asesoramiento de las encuestas epidemiológicas y trabajos de campo, a entrenamiento de personal médico y técnicos en serología chagásica, a práctica de rutina de las reacciones serológicas en gran escala correspondientes a la población examinada en las encuestas, organización de subcentros serológicos en áreas rurales, mantenimiento de una gran cría de triatomidos para las pruebas xenodiagnósticas, lectura de los electrocardiogramas, trabajos de investigación sobre patobiología del *Schizotrypanum*

\* Trabajo presentado en la reunión del Grupo de Estudios para la Enfermedad de Chagas verificada en Río de Janeiro, Brasil, del 4 al 9 de junio de 1962, convocada por la Organización Panamericana de la Salud.

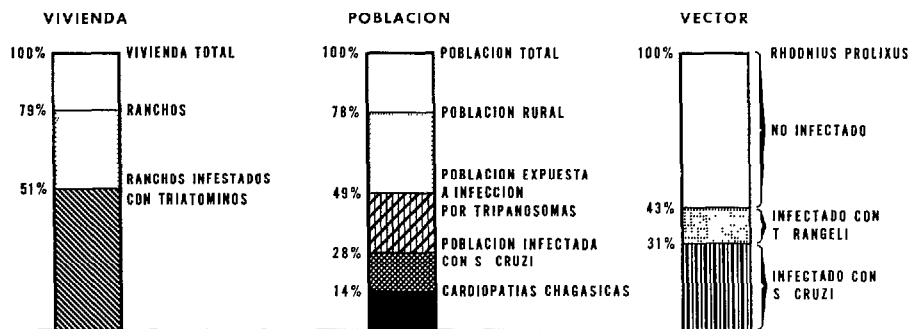
*cruzi*, estudios sobre infectividad y virulencia, potencial cardiotrópico de cepas regionales del parásito, investigaciones en el campo inmunológico y trabajos de cardiología experimental con miras a la interpretación de fenómenos inherentes al daño miocárdico comprobado en la población rural de zonas chagásicas. Trabajos electrocardiográficos, serológicos y de xenodiagnósticos en zonas no endémicas de enfermedad de Chagas con ausencia del vector principal (Isla de Margarita), constituyen muestras de control para estudios comparativos. Se realizan también investigaciones sobre enfermedad de Chagas inducida por transfusión sanguínea y enfermedad de Chagas congénita. Especial atención se presta al estudio de la tripanosomiasis rangeli, tanto en el hombre como en el *Rhodnius prolixus*, que transmite también esta tripanosomiasis de alta prevalencia en el país y que se asocia frecuentemente con la enfermedad de Chagas. Aunque el *Trypanosoma rangeli* no ha mostrado hasta el presente ninguna patogenicidad, consideramos que la tripanosomiasis rangeli constituye en Venezuela y en los otros países donde se ha comprobado su existencia una tripanosomiasis de interferencia, que debe ser tomada en cuenta para la correcta interpretación de las encuestas epidemiológicas de reconocimiento sobre la enfermedad de Chagas en una región. Recomendamos que se practique la coloración del contenido intestinal de triatomídeos, ya sean capturados en la naturaleza o correspondan a pruebas xenodiagnósticas, complementada con inoculaciones a animales de laboratorio, cuando en el transcurso de investigaciones sobre enfermedad de Chagas se encuentren infectados con tripanosomas que presenten características insuficientes para indentificarlos con *Schizotrypanum cruzi*.

Los trabajos conducidos en Venezuela de acuerdo con los lineamientos anteriores, se ajustan a un plan metodológico que ha sido minuciosamente discutido antes de ponerlo en marcha. La Dirección de Malariología

venía acumulando una valiosa información sobre infestación de viviendas rurales por *R. prolixus* e índices de su infección en condiciones naturales por el *S. cruzi* y el *T. rangeli* en escala nacional. Las investigaciones preliminares en material humano que comprenden el estudio clínico, electrocardiográfico, serológico y de xenodiagnóstico de aproximadamente 5.000 campesinos, demuestran la alta prevalencia de la enfermedad de Chagas en el medio rural venezolano y la importancia del daño miocárdico que causa a la población infectada.

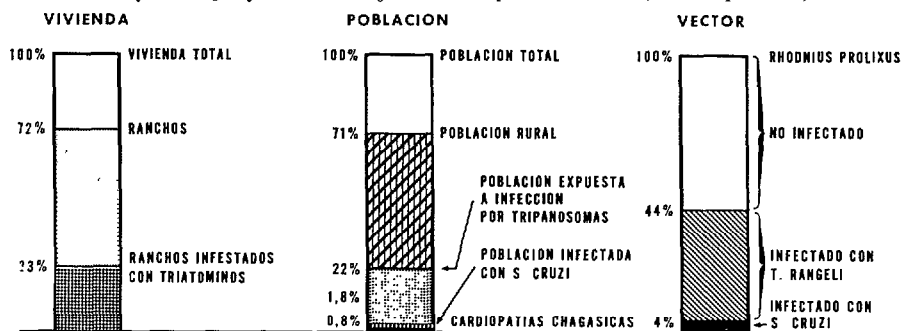
En el medio rural venezolano existen unos 500.000 ranchos habitados por alrededor de 2.800.000 personas. Las encuestas epidemiológico-entomológicas realizadas principalmente por la Dirección de Malariología del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, demuestran la amplia distribución del *Rhodnius prolixus* en todo el país, con una notable prevalencia en las áreas de mayor densidad de población. A su vez las encuestas epidemiológico-entomológico-parasitológicas conducidas en diversas regiones rurales, han acusado altos índices de infección natural de este triatomídeo por el *S. cruzi*, expresión de un verdadero xenodiagnóstico natural que indica la existencia de la infección chagásica en las personas y animales domésticos (especialmente el perro) que viven en los ranchos infectados por triatomídeos. Las últimas encuestas epidemiológico-serológicas conducidas por la División de Endemias Rurales, de la Dirección de Malariología del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, y por el Instituto de Medicina Tropical de la Facultad de Medicina de la Universidad Central, han demostrado elevados índices de infección chagásica en nuestra población rural con una frecuencia significativa de daño miocárdico evidenciado por exploraciones electrocardiográficas sistemáticas. Un promedio del 10% de la población rural venezolana joven, comprendida en los alrededores de 20 años de edad, debe considerarse infectada por el *S. cruzi*.

Fig. 1.—Cálculo de infección y enfermedad chagásica, municipio de Belén, Estado Carabobo.



6.633	Población total (municipio Belén)	100,0%			
5.184	Población rural	78,5%	100,0%		
3.240	Población expuesta a infección	48,8%	62,5%	100,0%	
1.840	Población infectada con <i>S. cruzi</i>	27,7%	35,5%	56,8%	100,0%
916	Cardiopatías chagásicas	13,8%	17,8%	28,3%	49,7%

Fig. 2.—Cálculo de infección y enfermedad chagásica en la población rural, municipio Cua, Estado Miranda.

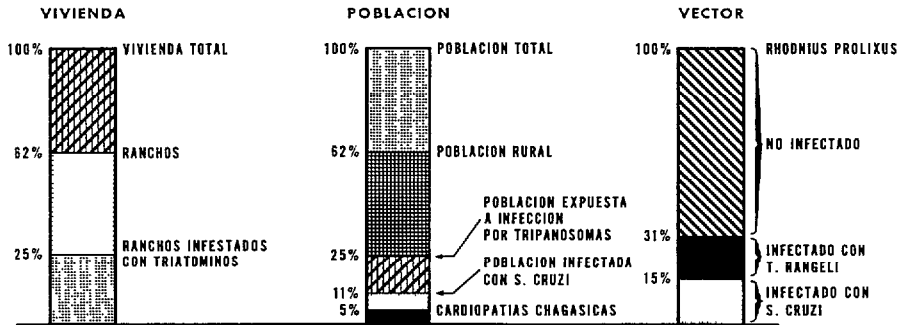


11.725	Población total (municipio Cua)	100,0%			
8.311	Población rural	70,8%	100,0%		
2.622	Población expuesta a infección	22,3%	31,5%	100,0%	
212	Población infectada con <i>S. cruzi</i>	1,8%	2,5%	8,1%	100,0%
97	Cardiopatías chagásicas	0,8%	1,1%	3,7%	45,7%

Estudios de personas de diferentes grupos de edad revelan índices crecientes de infección hasta la cuarta y quinta década de vida. Existen zonas de alta endemicidad con

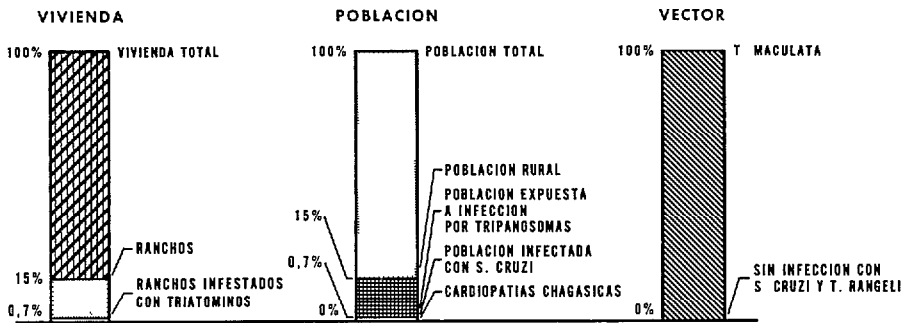
más del 50% de la población infectada, como la de Belén, en el Estado Carabobo; y otras donde no existe la endemia en la población nativa, como la Isla de Margarita. Con los

FIG. 3.—Cálculo de infección y enfermedad chagásica, municipio Reyes Cueta, Estado Miranda.



12.625	Población total (municipio Reyes Cueta)	100,0%			
7.891	Población rural	62,5%	100,0%		
3.161	Población expuesta a infección	25,0%	40,0%	100,0%	
1.422	Población infectada con <i>S. cruzi</i>	11,2%	18,0%	45,0%	100,0%
622	Cardiopatías chagásicas	4,9%	7,8%	19,7%	43,1%

FIG. 4.—Cálculo de infección y enfermedad chagásica, municipio Antolín del Campo, Estado Nueva Esparta.



73.196	Población total (municipio Antolín del Campo)	100,0%			
11.006	Población rural	15,0%	100,0%		
520	Población expuesta a infección	0,7%	4,7%	100,0%	
5	Población infectada con <i>S. cruzi</i>	0,0%	0,0%	0,9%	100,0%
0	Cardiopatías chagásicas	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

datos hasta ahora disponibles, llegamos a la conclusión que un 20% de la población rural venezolana debe considerarse infectado por el *S. cruzi*, lo cual representa una cifra

global de aproximadamente 560.000 casos de infección chagásica en el territorio nacional. Extensas encuestas electrocardiográficas-serológico-parasitológicas realizadas

FIG. 5.—Daño miocárdico en 1.176 personas aparentemente sanas infectadas y no infectadas con *S. cruzi*.

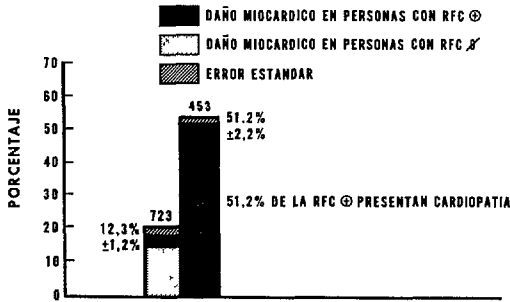


FIG. 6.—Daño miocárdico en personas aparentemente sanas infectadas y no infectadas con *S. cruzi* según tres grupos de edades (1.168 electrocardiogramas).

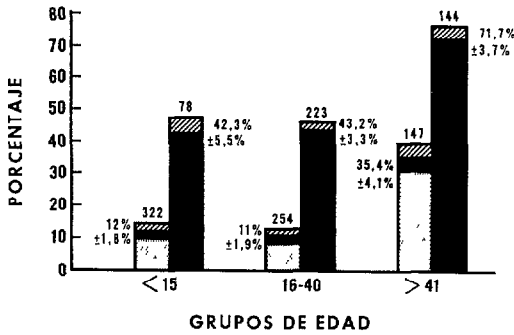


FIG. 7.—Extrasístoles en casos latentes de la infección chagásica según los grupos de edades (968 electrocardiogramas).

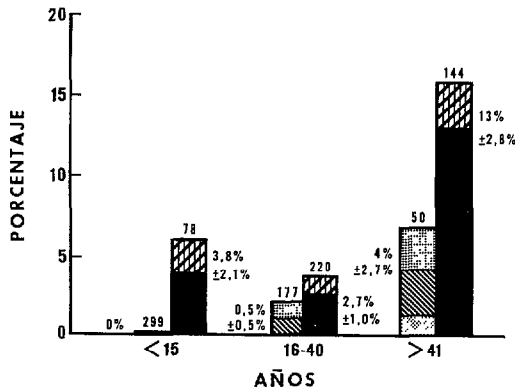


FIG. 8.—El bloqueo de la rama derecha en casos latentes de la infección chagásica según los grupos de edades (968 electrocardiogramas).

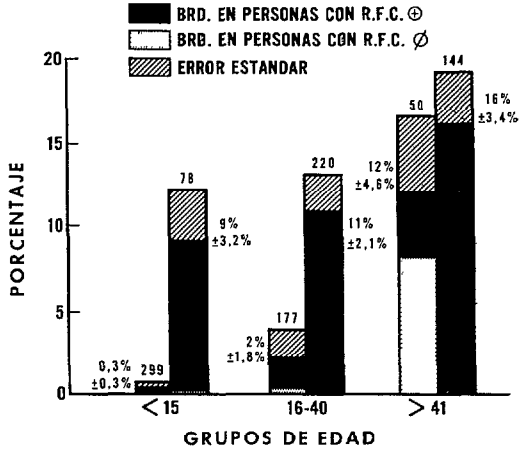
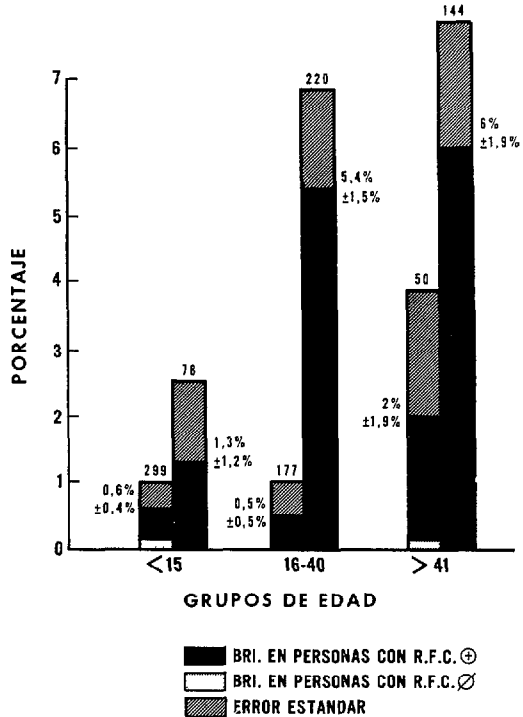
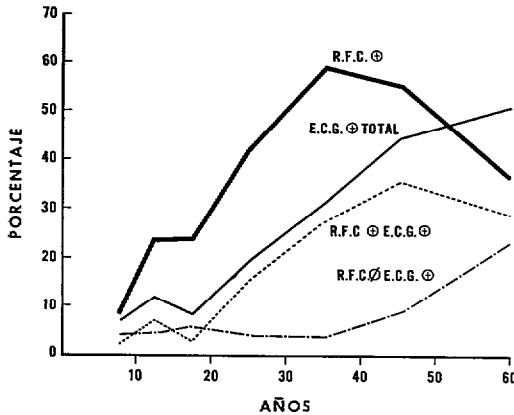


FIG. 9.—El bloqueo de la rama izquierda en casos latentes de la infección chagásica según los grupos de edades (968 electrocardiogramas).



en zonas de endemicidad chagásica, revelan que un promedio del 50% de las personas portadoras de anticuerpos contra el *S. cruzi*, es decir infectadas, muestran evidencia

FIG. 10.—Prevalencia de anticuerpos chagásicos y de electrocardiogramas patológicos según los grupos de edades (1.208 casos).



electrocardiográfica de daño miocárdico, en grado de intensidad variable. Esto nos permite concluir que en el medio rural venezolano hay unos 280.000 casos de cardiopatías chagásicas. De estos casos, la mayoría son asintomáticos al simple examen físico, aunque pueden presentar ya alteraciones electrocardiográficas. Debemos suponer que de un 10 a un 20% de estas cardiopatías implican sintomatología subjetiva y signos clínicos objetivos que pueden ser causa de incapacidad para el trabajo hasta ocurrir la muerte por paro cardíaco o insuficiencia cardíaca crónica con accidentes tromboembólicos. Esto coincide con las observaciones de los anatómo-patólogos, quienes estiman que un 20% aproximadamente de las miocarditis crónicas conducen a la muerte como causa principal. Nuestros cálculos coinciden también con los altos coeficientes de mortalidad de la estadística vital del país, los cuales nos enseñan que las cardiopatías no especificadas ocupan el cuarto lugar entre las causas de muerte, con una incidencia de 4.800 muertes por año, aproximadamente, especialmente en los grupos de edad comprendidos entre los 40 y 60 años. La alta correlación entre las miocardiopatías rurales y el serodiagnóstico etiológico específico, como es la reacción de fijación del complemento, nos lleva a una fuerte y bien fundada sospecha de que la

mayoría de estas miocardiopatías rurales son de etiología chagásica, especialmente en los grupos de edad de mayor capacidad y rendimiento de trabajo en nuestra población rural.

Los cuadros No. 1-3 resumen los resultados de encuestas epidemiológicas preliminares sobre la enfermedad de Chagas en algunas regiones del país realizadas por la División de Endemias Rurales de la Dirección de Malaria y del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social y el Instituto de Medicina Tropical de la Facultad de Medicina de la Universidad Central, en donde se aprecia la frecuencia del daño miocárdico evidenciado por el electrocardiograma en pobladores de zonas de endemias chagásicas del medio rural venezolano.

Para los trabajos de campo sobre la enfermedad de Chagas, la División de Endemias Rurales de la Dirección de Malaria y Saneamiento Ambiental ha establecido normas de selección de las localidades que deben ser exploradas en las encuestas de reconocimiento, especialmente en lo referente a la evaluación del daño miocárdico. Como ejemplo, damos a continuación las normas de muestreo y selección de localidades para ser exploradas en los Estados Falcón, Carabobo y Lara, que cubren extensas zonas rurales del país.

*Selección de localidades*

Interesa obtener muestras de grupos de población residente en áreas donde los datos sobre distribución geográfica e índices de prevalencia de vector y parásito encajan en los grupos siguientes:

*Grupo I.* Localidades que reúnen las siguientes condiciones:

- a) Elevado índice de infestación de las viviendas por *R. prolixus*.
- b) Alto índice de infección de *R. prolixus* por el *S. cruzi*.
- c) Conocimiento de infecciones humanas en el área, si es posible, por gota gruesa, xenodiagnóstico o serología.
- d) Población estable, es decir, no afectada por movimientos migratorios.

CUADRO No. 1.—Encuesta epidemiológica de la vivienda rural en algunos Estados del país.

Estados	Censo 1950			División de Malariología, 1958-1960		
	Total de viviendas	Ranchos		Ranchos explorados	Ranchos infestados	
		No.	%		No.	%
Carabobo.....	45.519	15.923	35	9.971	3.680	35
Miranda.....	52.015	28.015	54	14.971	2.499	17
Guarico.....	46.076	29.951	65	29.951	5.987	20
Falcón.....	44.774	29.169	65	13.393	1.308	10

CUADRO No. 2.—Encuesta epidemiológica de *Rhodnius prolixus* (vector doméstico de la infección chagásica) en algunos Estados del país.

Estados	Captura	Examen	Hallazgo de tripanosomas		Hallazgo de <i>S. cruzi</i> en total		Hallazgo de <i>T. rangeli</i> en total		Relación <i>S. cruzi</i> / <i>T. rangeli</i> en por cientos
			No.	%	No.	%	No.	%	
Carabobo*	22.335	18.952	3.724	20	1.106	6	2.821	15	30:75
Miranda*	15.255	9.998	2.128	21	686	7	1.568	16	32:74
Guarico*	37.718	9.366	728	7	500	5	256	3	69:35
Falcón*	10.284	5.549	829	13	138	2	718	13	17:86
Yaracuy†	16.586	10.560	5.726	64	3.854	36	2.510	24	62:44

\* División de Malariología, 1958-1960.

† Pifano (1937-1949).

CUADRO No. 3.—Encuesta epidemiológica de la población rural en algunos Estados del país.

Estados	Censo 1950				División de Malariología, 1958-1960			
	Población total	Población rural		Habitantes por rancho	Cálculo de ranchos infestados en total	Población expuesta a infección por tripanosomas		
		No.	%			No.	%	
Carabobo.....	242.918	81.075	33	5,1	5.570	28.500	35	
Miranda.....	276.273	141.664	51	5,0	4.400	22.200	15	
Guarico.....	164.523	99.835	60	5,5	5.987	22.700	33	
Falcón.....	258.669	166.362	64	5,7	2.855	16.350	10	

Grupo II. Compuesto por localidades que reúnan las siguientes condiciones:

- Elevado índice de infestación de las viviendas por *R. prolixus*.
- Alto índice de infección de *R. prolixus* por el *T. rangeli*.
- Donde una investigación adecuada revele la no existencia de *S. cruzi*.
- Población estable, es decir, no afectada por movimientos migratorios.

Grupo III. Constituido por localidades que cumplen los requisitos siguientes:

- La investigación adecuada revela que no

había *R. prolixus* antes de iniciados los rociamientos con dieldrín o BHC.

- Población estable, o no afectada por movimientos migratorios.
- Grado de ruralismo, profesión, hábitos y tipo de vivienda semejante a las de los grupos I y II.

#### Especificaciones de la muestra

Debe ser suficientemente amplia e incluir adecuadamente a todos los grupos de población que existen en la localidad, especialmente en lo referente a edad y sexo.

Aunque es sabido que las muestras, para que los resultados logrados en la investigación sean aceptables, deben tener tamaños semejantes, hemos considerado que la muestra de las localidades del grupo I va a ser sometida a múltiples subdivisiones, por lo cual ésta tendrá un tamaño mayor.

*Tamaño de la muestra*

Consideramos buena una muestra de 800 personas para las localidades del grupo I, y de 300 personas para cada uno de los grupos II y III.

*Técnica de muestreo*

Encuestar el mayor número posible de personas de la localidad en el intento de obtener datos de todos los habitantes residentes (excepto los menores de cinco años), pero tal vez la muestra así obtenida presente fallas en cuanto a varones de algunos grupos de edad. En este caso es necesaria una segunda exploración con el fin de aumentar el número de personas de los grupos etarios bajos, teniendo como norma general que el número de encuestados de cada una de las decenas entre 17 y 55 años no debe ser menor que los correspondientes a la decena de 5 a 15 años, y que el número de varones y mujeres sea aproximadamente igual en cada uno de los grupos.

*Selección de localidades en el Estado Carabobo*

*Grupo I.* Como representativas de este grupo, se seleccionaron el caserío Los Naranjos y localidades circunvecinas, del Municipio Candelaria, cuyo índice de infestación de las viviendas por *R. prolixus* fue de 72,2, el de infección por *S. cruzi* de los triatominos examinados de esta especie fue de 50,0; y el caserío Pira Pira y localidades limítrofes, del Municipio Tocuyito, cuyos índices de infestación y de infección de *R. prolixus* por *S. cruzi* fueron, respectivamente, de 38,0 y 17,3.

La población de estas localidades es de alrededor de 2.000 habitantes, y a pesar de las renuencias a la encuesta, que pudieran

presentarse, fácilmente, se puede abarcar un número no inferior a 800 personas.

No se tomaron en cuenta las localidades del Municipio Belén, por haber sido este municipio objeto de un estudio anterior.

*Grupo II.* Se seleccionaron las siguientes localidades:

Municipio	Localidades	% de infestación de casas por <i>R. prolixus</i>	% de infección de <i>R. prolixus</i> por <i>T. rangeli</i>
Montalbán	La Majada	25	75
	La Sabaneta	2	37
	Las Matas	8	18
	Los Cedros	10	50
	Sabana de Aguirre	14	50
Miranda	La Sabana	100	43
	El Chorro	100	64
	Quinchonchal	100	43
Urama	Guarenal	33	9
	Vegote	30	27

Se calcula que estas localidades tienen 795 habitantes.

*Grupo III.* Las 300 personas que deben explorarse deberán ser residentes de localidades de los municipios Pantanemo, Democracia y Naguanagua donde no se haya encontrado *R. prolixus*.

*Selección de localidades en el Estado Falcón*

*Grupo I.* Se seleccionaron los siguientes lugares:

Municipios	Localidades	% de infestación de casas por <i>R. prolixus</i>	% de infección de <i>R. prolixus</i> por <i>T. rangeli</i>
Pto. Cu- marebo	El Arco	100	68
	La Cuchilla	26	7
	Sucuragua	54	15
	Los Tablones	47	10
	Las Veritas	75	10
	Corozalito	43	18
	La Montaña	50	15
Piritu	Taraguaco	100	100
	Quererepe	100	19
	Tierra Negra	50	19
	Pozo Redondo	18	24

Se estima la población de estas localidades en 1.915 habitantes. Si entre ellas no se



lograra explorar las 800 personas necesarias, se puede completar este número con habitantes de los caseríos La Trinidad y San Nicolás, de los municipios Puerto Cumarebo y Pueblo Cumarebo, respectivamente, donde se encontraron vector y parásito, aunque con índices más bajos que en las localidades indicadas.

*Grupo II.* Localidades donde se encontró el vector infectado con *T. rangeli*, pero no se encontró *S. cruzi*.

Municipios	Localidades	% de infestación de casos por <i>R. prolixus</i>	% de infección de <i>R. prolixus</i> por <i>T. rangeli</i>
Mapararí	Pozo Redondo	23	30
	El Cerrón	60	10
	Maurital	45	33
	Montaña Grande	20	32
	La Piedra	18	8
	El Pirital	23	29
	Los ojos de agua	43	15
	El Coreobado	61	9
	Palmarito	50	12
	La Porfía	20	50

Se calcula que estas localidades tienen 895 habitantes entre los cuales deben explorarse 300.

*Grupo III.* Se encuestarán 300 personas en localidades de la parte oriental de la Península de Paraguaná, municipios Adicora y Baraived, donde no se ha encontrado *R. prolixus* ni *S. cruzi*, y su población no está afectada por movimientos migratorios.

#### Estado Lara

*Grupo I.* Se iniciarán los estudios de infestación de viviendas por *R. prolixus*, y de infección del vector por *S. cruzi*, en los municipios José M. Blanco y Freytes.

Entre los residentes de los lugares que presentan estos índices más elevados se examinarán no menos de 800 personas.

*Grupos II y III.* Deben completarse los estudios suficientes para la obtención de los datos que permitan seleccionar las localidades donde se explorarán 300 personas en cada uno de los grupos de localidades.

La colaboración prestada por el Instituto de Medicina Tropical a la Dirección de

Malariología y Saneamiento Ambiental, tiene las siguientes finalidades:

1. Elaboración de la base científica para las encuestas epidemiológicas.

2. Formación de personal médico y técnico especializado.

3. Análisis del material de encuesta para la evaluación de datos epidemiológicos, parasitológicos, inmunológicos y entomológicos de la infección chagásica; y fisiopatológicos, clínicos, terapéuticos y pronósticos de la enfermedad de Chagas. En tal sentido, las tareas del Instituto de Medicina Tropical son:

1. Recomendaciones para:

- Encuestas epidemiológicas
- Métodos diagnósticos
- Investigaciones científicas de campo

2. Elaboración y suministro de material para:

- Los subcentros de serodiagnóstico (antígeno, complemento, hemolisina, hematíes, sueros positivos y sueros negativos de testigo)
- Los subcentros de xenodiagnóstico

3. Examen e interpretación del material obtenido en encuestas epidemiológicas:

- Control del antígeno, complemento, hemolisina, hematíes y sueros negativos de testigo (RFC)
- Exámenes de hemocultivos en masa
- Diagnóstico diferencial en casos especiales de xenodiagnósticos positivos (*S. cruzi* y *T. rangeli*)
- Determinación de la virulencia y del organotropismo de cepas aisladas (inoculación en animales)
- Interpretación de electrocardiogramas

4. Investigaciones científicas aplicadas al problema de la enfermedad de Chagas:

- Ecología del vector
- Metaxenia de *S. cruzi*
- Organotropismo de *S. cruzi*
- Virulencia de *S. cruzi*
- Problema del *T. rangeli*
- Perfeccionamiento de métodos diagnósticos: serológicos, parasitológicos, clínico-electrocardiográficos
- Quimioterapia del *S. cruzi*

5. Investigación científica pura sobre el *S. cruzi* y la infección y enfermedad de Chagas:
    - a) Problemas de inmunología
    - b) Relación huésped-parásito
    - c) Biología del vector
    - d) Biología del *S. cruzi*
    - e) Biología del *T. rangeli*
    - f) Electrocardiografía experimental
  6. Preparación del personal técnico (docencia teórica y práctica) en:
    - a) Serodiagnóstico
    - b) Diagnóstico parasitológico
    - c) Diagnóstico electrocardiográfico
    - d) Diagnóstico entomológico
  7. Supervisión científica de encuestas epidemiológicas:
    - a) De la RFC en los subcentros
    - b) De los xenodiagnósticos
    - c) De los hemocultivos
    - d) De estudios electrocardiográficos
- d) Evolución del daño miocárdico chagásico
  - e) Clínica, radiología y electrocardiografía de la enfermedad de Chagas en casos humanos
4. *Quimioterapia de S. cruzi* (en preparación)
    - a) Medios artificiales
    - b) Cultivos de tejido
    - c) Animales
    - d) Hombre
    - e) Vector
  5. *Docencia en Diagnóstico de la Enfermedad de Chagas. Cursos:*
    - a) Teóricos
    - b) Prácticos, para médicos, técnicos y auxiliares técnicos

La Sección de Inmunología del Instituto de Medicina Tropical elaboró un plan para el curso regular de técnicos de laboratorio de la Dirección de Malariaología, División de Endemias Rurales sobre "El Diagnóstico Serológico de la Infección Chagásica".

Las Secciones del Instituto de Medicina Tropical que se ocupan de estas tareas son las siguientes:

Este curso duró 16 semanas y comprendió: a) un programa teórico de 12 clases; y b) un programa práctico de 12 semanas.

1. *Endemias Rurales y Ecología Tropical*

En este curso se formaron técnicos auxiliares especializados en diagnóstico serológico de la infección chagásica. Estos técnicos estarán encargados de los subcentros de serodiagnóstico en las zonas bajo la supervisión personal de la Dirección de Malariaología y bajo la supervisión técnica de la Sección de Inmunología del Instituto de Medicina Tropical.

- a) Biopatología de la infección chagásica
- b) Biología del vector
- c) Metaxenia del *S. cruzi*
- d) Reservorios silvestres y peridomiciliarios de *S. cruzi* y *T. rangeli*
- e) Xenodiagnóstico
- f) Hemocultivos
- g) Virulencia y organotropismo del *S. cruzi*
- h) Estudios sobre el *T. rangeli*

2. *Inmunología e Inmunología Química*

Los detalles del programa son los siguientes:

- a) Reacción de fijación del complemento con antígeno de *S. cruzi*
- b) Reacción de precipitación
- c) Preparación de antígeno, complemento, hemolisina, hemáticos, sueros positivos y sueros negativos testigo
- d) Banco de antígenos, banco de sueros
- e) Inmunoprotección
- f) Superinfección—Premunición
- g) Toxinas de *S. cruzi*

A. *Programa teórico*

3. *Electrocardiografía Clínica y Experimental*

- a) Miocarditis aguda en perros
- b) Miocarditis latente en perros
- c) Miocarditis crónica en perros

1. *Nociones básicas de la enfermedad de Chagas:*
  - a) El agente causal y su ciclo vital
  - b) El transmisor
  - c) El huésped principal vertebrado, humano y animal
  - d) El diagnóstico epidemiológico, de laboratorio y el clínico. La fase aguda, latente y crónica de la enfermedad de Chagas
2. *El problema de la epidemiología de la infección y enfermedad chagásica:*
  - a) El diagnóstico epidemiológico. Encuestas de campo

- b) El diagnóstico de laboratorio (Diagnóstico diferencial entre el *S. cruzi* y el *Trypanosoma rangeli*)
- c) El diagnóstico clínico de las tres formas de la enfermedad
- d) Distribución geográfica, morbilidad y morbo-letalidad de la enfermedad de Chagas
3. *El diagnóstico serológico de la infección chagásica:*
- a) La reacción de fijación del complemento. La teoría: el anticuerpo, la hemolisina, el complemento, el antígeno
- b) La reacción de fijación del complemento. Su sensibilidad y especificidad
- c) La importancia de la reacción de fijación del complemento para encuestas epidemiológicas, para el diagnóstico clínico, para el diagnóstico histopatológico, para los bancos de sangre del país y para los servicios prenatales y de recién nacidos
4. *La organización de encuestas serológicas de la infección chagásica:*
- a) La organización del centro de serodiagnóstico de la infección chagásica y su tarea
- b) La organización de los subcentros de serodiagnóstico de la infección chagásica, y su tarea
- c) La organización de encuestas epidemiológicas de la infección chagásica
5. *Técnicas serológicas generales:*
- a) Los tipos de extracción de sangre (en lactantes, niños y adultos; en animales)
- b) Reglamentos para la separación de sueros
- c) Reglamentos para la preservación de sueros
- d) Reglamentos para la conservación y almacenamiento de sueros
- e) Reglamento para el almacenamiento de los elementos de la reacción: el antígeno, suero positivo, suero negativo de testigo, complemento, los hematíes de carnero, hemolisina
- f) Reglamentos para la designación de las muestras
6. *Conocimientos generales de métodos de laboratorio:*
- a) Diluciones geométricas y aritméticas
- b) La regla de tres para la preparación de diluciones
- c) Liofilización y diálisis
- d) Presión osmótica, el pH
- e) Reglamentos para el lavado y el uso de cristalería
- f) Reglamentos para la esterilización de cristalería
- g) Nociones sobre incubación, inactivación, filtración, homogenización, trituración, suspensión, solución, reactivos: Las fórmulas químicas
7. *Nociones generales sobre la inmunología:*
- a) Patogenicidad y virulencia
- b) La resistencia natural; susceptibilidad
- c) La inmunidad adquirida. Relación parásito-huésped
- d) La inmunidad activa y pasiva, natural adquirida, artificialmente adquirida, inmunidad humoral, inmunidad celular
- e) El antígeno y sus propiedades generales
- f) El anticuerpo y sus propiedades generales
- g) El complemento y sus propiedades generales
8. *Las inmunorreacciones serológicas y alérgicas:*
- a) La aglutinación
- b) La precipitación
- c) La lisis
- d) La reacción de fijación del complemento
- e) La neutralización
- f) La protección
- g) La hemaglutinación, iso- y heteroaglutinación
- h) Las inmunoserorreacciones especiales
- i) Las intradermorreacciones
9. *Nociones generales sobre la composición de la sangre:*
- a) Los elementos celulares (los glóbulos rojos, los leucocitos, las plaquetas)
- b) Los elementos humorales (el suero y el plasma, las proteínas, globulinas y albúmina, los lípidos, los carbohidratos, sales, las vitaminas, el fibrinógeno)
- c) Los sueros inmunes y el anticuerpo chagásico
- d) El antígeno de *S. cruzi*, su composición química
10. *La preparación de los elementos de la serorreacción:*
- a) La solución salina isotónica y la solución de Buffer
- b) La preparación de sueros testigo positivos y negativos

- c) La preparación de hematófagos
- d) La preparación de hemolisina y el sistema hemolítico
- e) La preparación del antígeno del *S. cruzi*

11. *La estandarización de los elementos de la serorreacción:*

- a) La determinación de la unidad de complemento
- b) La determinación del título de hemolisina
- c) La determinación del título de antígeno, la propiedad fijadora específica, la propiedad fijadora inespecífica (tromboplástica), la propiedad anticomplementaria, la propiedad hemolítica
- d) La determinación del título de los sueros inmunes, a) por índice, b) por diluciones sucesivas

12. *La organización administrativa de un laboratorio de serología:*

- a) Los formularios para:
  - 1) La extracción de sangre
  - 2) Los sueros de examen
  - 3) La lectura de la hemólisis en la reacción
  - 4) La titulación del complemento
  - 5) El reportaje de resultados al Centro de Serología
  - 6) El pedido de elementos de la reacción al Centro de Serología
  - 7) El informe sobre los elementos gastados y en existencia
  - 8) El reportaje sobre los títulos de sueros testigo, complemento hemolisina y antígeno usado
- b) El archivo de los resultados de subcentros
- c) Reglamentos sobre el intercambio y la relación entre el Centro de Serodiagnóstico y los subcentros

B. *Programa práctico*

1ª y 2ª semana:

- a) Orientación general sobre el equipo y el trabajo del laboratorio de serología
- b) La extracción de sangre a adultos y niños con inyectora y aguja sola
- c) La separación de suero
- d) La preservación de sueros (ácida sódica, mertiolato, formol)
- e) El almacenamiento y la conservación de sueros (refrigeración, congelación, liofilización)

- f) La preparación de reactivos, 1) el uso de la balanza; 2) el lavado especial de la cristalería con agua caliente, detergente, jabón, bicromato de potasio y agua destilada; 3) la esterilización por aire caliente, vapor fuente y de presión
- g) El pipetaje y micropipetaje de sueros

3ª semana:

- a) El manejo y la preparación de equipo para la extracción de sangre (tipo de banco de sangre)
- b) La extracción de sangre de carneros
- c) La distribución de esta sangre estéril en tubos
- d) El almacenamiento de esta sangre
- e) El lavado de glóbulos rojos
- f) La preparación de la suspensión de glóbulos rojos
- g) La determinación del porcentaje de suspensión de glóbulos rojos
- h) La preparación de diluciones estándar de hemólisis

4ª semana:

- a) La preparación de diluciones de hemolisina anticarnero (amboceptor) comercial
- b) La preparación del sistema hemolítico (sensibilización de glóbulos rojos)
- c) La técnica de liofilización de sueros positivos y negativos de testigo, antígeno y complemento
- d) Las técnicas de inactivación, de filtración, de homogenización y de trituración

5ª semana:

- a) La extracción de sangre de cobayo
- b) La separación de sueros
- c) Almacenamiento del complemento
- d) La liofilización del complemento
- e) La preparación de la dilución requerida del complemento para la titulación
- f) La titulación del complemento
- g) El cálculo de unidad hemolítica, correspondiente al 50% hemólisis

6ª semana:

- a) La reacción de fijación del complemento de los testigos (el complemento, el antígeno, el sistema hemolítico, el suero positivo, el suero negativo)
- b) La titulación conjunta de hemolisina y de complemento
- c) El cálculo de la dilución y cantidad requere-

rida de antígeno, complemento, glóbulos rojos, hemolisina y sistema hemolítico

7ª y 8ª semanas:

- a) La RFC cualitativa para la exclusión de sueros negativos (con un solo tubo para cada suero)

9ª, 10ª, 11ª y 12ª semanas:

La RFC cuantitativa para la determinación de la propiedad anticomplementaria de sueros y de la reactividad de los sueros positivos (con tres tubos para cada suero)

13ª, 14ª, 15ª y 16ª semanas:

La RFC cuantitativa para la determinación de los títulos de sueros positivos y de sueros anticomplementarios por diluciones seriadas (con 21 tubos para cada suero)

En la Sección de Endemias Rurales y Ecología Tropical, del Instituto de Medicina Tropical, se llevan a efecto actualmente las siguientes investigaciones:

1) Estudios sobre el organotropismo y, en especial, el cardiotropismo de diferentes cepas regionales de *Schizotrypanum cruzi* de proveniencia humana, animal y de triatomidios con infección natural. Para estas investigaciones se están aislando cepas de *S. cruzi* y se mantienen colonias de ratones altamente homocigotos (Cepas C3H de Chile y cepa CFW de Estados Unidos).

2) El comportamiento de cepas de *S. cruzi* en diferentes especies de triatomidios de la región neotrópica, con el objeto de escoger para las pruebas xenodiagnósticas aquella especie que succione mayor cantidad de sangre, que sea más receptiva del *S. cruzi* y que la mortalidad en el lapso del xenocultivo sea menor. Una vez seleccionada esta especie, se incrementará la cría para ser utilizada en las pruebas de xenodiagnóstico en gran escala.

3) Evaluación comparativa de los diferentes métodos de laboratorio para el diagnóstico parasitológico de la enfermedad de Chagas y de la tripanosomiasis rangeli. Estudio de procedimientos para abreviar el lapso del xenocultivo en la prueba xenodiagnóstica.

4) Factores que condicionan la positividad del xenodiagnóstico en la fase crónica de la

enfermedad de Chagas, especialmente en relación con el medio intestinal del triatomidio empleado en la prueba. Estudio sobre simbiontes y floras de coagulación y hemolíticas como factores de interferencia del ciclo evolutivo del *S. cruzi* en el vector. Estudio comparativo con el *Trypanosoma rangeli*.

5) Investigaciones sobre la biología del *Trypanosoma rangeli* en el vertebrado y en el transmisor, con especial referencia a la epidemiología y reservorios vertebrados silvestres de esta tripanosomiasis.

Para el desarrollo de estas investigaciones se mantienen varias cepas de *S. cruzi* y *T. rangeli* en cultivos, en triatomidios, en animales de laboratorio y en animales silvestres con infección natural y experimental. Se mantienen igualmente colonias de triatomidios puros para las pruebas de xenodiagnóstico en gran escala y trabajos experimentales (*Rhodnius prolixus*, *Triatoma infestans*, *Triatoma phyllosoma pallidipennis*, *Triatoma vitiseps*), totalizando aproximadamente 300.000 especímenes.

La Sección de Inmunología está organizada de la siguiente manera: 1) Sección de serología aplicada para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas; 2) Sección de bancos de sueros; 3) Sección de banco de antígenos; 4) Sección de mantenimiento de cepas de *S. cruzi* y *T. rangeli* en medios de cultivo y en animales; 5) Sección de preparación de elementos para la reacción de fijación del complemento en la enfermedad de Chagas (antígenos liofilizados, complemento, hematías de carnero, hemolisina, etc.); 6) Sección de consulta externa (extracción de sangre, toma de muestras para hemocultivos, xenodiagnósticos, etc); 7) Sección de secretaría (traducción, publicaciones, estadística, resultados); 8) Sección de lavado especial de cristalería para serología.

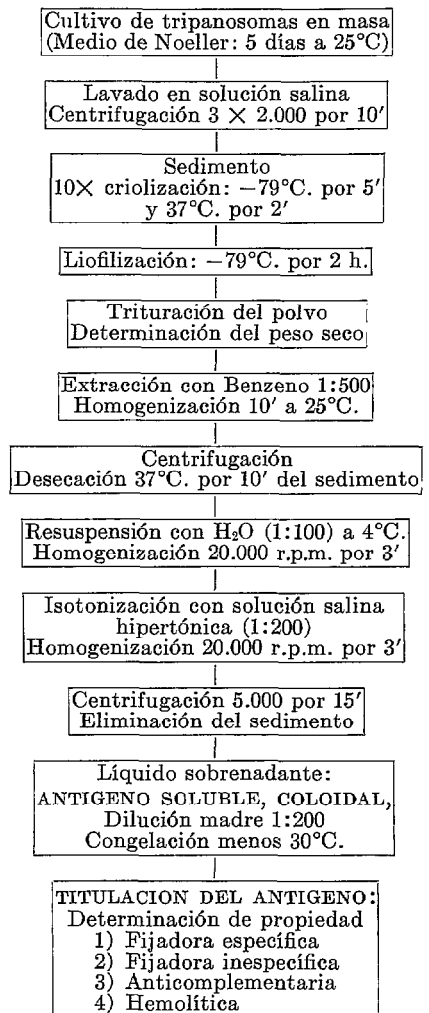
La Sección de Serología del Instituto de Medicina Tropical centraliza todo lo relacionado con el serodiagnóstico de la enfermedad de Chagas en el país y prepara los elementos para la reacción de fijación del complemento, es decir, antígenos, complemento, hemolisina y sueros testigo que se envían a subcentros serológicos de diferentes

regiones del país y en donde se trabaja con la misma técnica y los mismos elementos pretitulados para garantizar resultados comparables. Se han enviado antígenos, por solicitud expresa, a Estados Unidos, Honduras, México, Colombia y Perú. Tres bancos de sangre han instalado el serodiagnóstico de rutina para la enfermedad de Chagas con los mismos elementos elaborados, y con técnicos especialmente entrenados, en la Sección. De esta manera los bancos de sangre han examinado hasta el presente unos 30.000 sueros de donantes de sangre. En la Sección se han practicado un total de más de 13.000 reacciones de fijación del complemento en sueros humanos provenientes de encuestas epidemiológicas. Se han realizado investigaciones en los siguientes aspectos, algunas ya publicadas: 1) Deseccación de sueros sobre papel de filtro para su envío por carta, y ser usados una vez redisueltos, en la reacción de fijación del complemento. 2) Mejoramiento del procedimiento del xenodiagnóstico mediante la trituración y homogenización de los insectos y el examen microscópico del homogenizado filtrado y esterilizado, lo que permite resultados mucho más rápidos y de mayor sensibilidad. Por este método se han comprobado altos índices de portadores de *S. cruzi* en donantes de sangre, aparentemente sanos y portadores de anticuerpos. 3) Incidencia de anticuerpos fijadores de complemento respecto del antígeno de *S. cruzi* en madres y recién nacidos. 4) Composición antigénica del *S. cruzi*, mediante el aislamiento de fracciones químicas con poder antigénico específico correspondientes a globulinas, albúminas, globulinas alfa, beta y gamma, y lípidos. Se han determinado también fracciones antigénicas termolábiles y estables y se han estudiado diferentes extractos proteicos totales con la extracción de lípidos por cloroformo, éter, acetona y benceno.

En el cuadro No. 4 pueden verse los tiempos de la elaboración del antígeno de *S. cruzi* empleados en esta Sección.

En la Sección de Cardiología Clínica y Experimental, del Instituto de Medicina

CUADRO No. 4.—Elaboración del antígeno de *S. cruzi* usado en la reacción de fijación del complemento.\*



\* G. A. Maekelt, 1958.

Tropical, se interpretan los electrocardiogramas de las encuestas epidemiológicas— un total aproximado de 5.000 electrocardiogramas hasta el presente—, se llevan a efecto estudios clínicos, radiológicos y electrocardiográficos sobre la miocardiopatía chagásica en sus diferentes fases evolutivas, en material humano seleccionado y se llevan a cabo trabajos sobre cardiología chagásica experimental estudiando las propiedades electrofisiológicas del corazón del perro infectado experimentalmente con el *S. cruzi* para aplicar estos conocimientos al

estudio del corazón humano. Estas investigaciones comprenden trazados electrocardiográficos estándar del corazón del perro para valorar el comienzo del daño miocárdico causado por la infección. Al comprobarse alteraciones electrocardiográficas, se procede a estudiar las propiedades fundamentales del corazón: período refractario funcional (auricular, ventricular y del tejido de conducción aurículo-ventricular); velocidad de propagación del impulso en la masa muscular ventricular, auricular y en el tejido de conducción específico; conducción al nivel del tejido aurículo-ventricular; excitabilidad auricular y ventricular por medio de la determinación de las curvas de intensidad-duración. Estas investigaciones se complementan con estudios histopatológicos para correlacionar las alteraciones encontradas en el electrocardiograma con los daños tisulares. Para los estudios electrocardiográficos se utiliza el electroencefalógrafo de Schewasser de 6 canales y dos estimuladores de Grass. Los electrodos de registro y de estimulación consisten en pequeñas pinzas de acero que se fijan en las superficies epicárdicas de las aurículas y ventrículos. Estas investigaciones se llevan a efecto en infecciones chagásicas recientes del animal, desde la tercera a la octava semana de la fecha de inoculación, comprendiendo infecciones únicas y superinfecciones; y en infecciones crónicas de más de un año de duración, con más de seis infecciones sucesivas y en infecciones únicas. En las experiencias, se utiliza una cepa de *S. cruzi* aislada por hemocultivo de un caso de miocarditis chagásica aguda. Las vías de inoculación en el perro han sido la intraperitoneal y la subcutánea.

Las alteraciones electrocardiográficas se observan a partir de la segunda semana después de la infección en un 90% de los perros infectados, y la mortalidad es del 60% en la fase aguda (muerte súbita, parálisis del tren posterior). En los casos de muerte súbita, se observa una infección masiva de formas leishmanias de *S. cruzi* en miocardio. Los hallazgos electrocardiográficos se resumen en: 1) *Fase aguda*:

Complejos QRS de muy bajo voltaje y aparición de zonas de isquemia y lesión subepicárdica y subendocárdica, reversibles para reaparecer en otros sitios. Coinciden estas alteraciones con densas infiltraciones linfoplasmohistiocitarias y edema en el subepicardio y en el subendocardio. Es frecuente el bloqueo AV de primer grado y muy raro el bloqueo de la rama derecha del haz de His. En este caso se aprecian densos infiltrados y edema alrededor de la rama derecha del haz de His que separan las fibras del sistema de conducción. En esta fase no se registran extrasístoles. Las alteraciones electrocardiográficas e histopatológicas de esta fase de la infección chagásica experimental son perfectamente superponibles a lo que ocurren en el hombre en igual período de la infección. 2) *Fase crónica*: En la fase crónica se encuentran las mismas alteraciones, pero con menos intensidad. Se aprecia la aparición de zonas eléctricamente inactivables que en los estudios histopatológicos corresponden a extensas zonas de fibrosis. Tales alteraciones electrocardiográficas, con su correspondiente expresión histopatológica, son también observadas en la miocarditis crónica chagásica humana. En el estudio de las propiedades fundamentales del corazón se ha encontrado: 1) *Fase aguda*: excitabilidad discretamente aumentada, período refractario funcional aurículo-ventricular y del tejido de conducción AV aumentado. 2) *Fase crónica*: excitabilidad muy aumentada, período refractario funcional auricular, ventricular y aurículo-ventricular muy disminuido, lo cual explica el movimiento en círculo ("circo") y por tanto la aparición del *flutter* y fibrilación auricular y la muerte súbita por fibrilación ventricular.

La orientación y el desarrollo de los programas que se llevan a efecto en la campaña contra la enfermedad de Chagas, en Venezuela, nos sitúa en condiciones de poder ofrecer a los interesados campos de entrenamiento en los siguientes aspectos del problema:

1) Encuestas epidemiológicas de reconocimiento sobre la enfermedad de Chagas en

gran escala y evaluación del daño miocárdico en la población rural de áreas endémicas. Trabajos de rociamiento de viviendas rurales con insecticidas y estudio de zonas piloto en donde se ha logrado el control del vector. Manera de conducir la investigación del vector principal (*R. prolixus*) fuera del domicilio.

2) Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Chagas:

a) Diagnóstico parasitológico (gota gruesa, hemocultivo, xenodiagnóstico, inoculaciones).

b) Diagnóstico serológico (reacción de fijación del complemento, precipitación y otras).

c) Técnicas de preparación y titulación de antígenos.

d) Investigaciones en el campo inmunológico de la enfermedad de Chagas.

3) Patobiología y clínica de la enfermedad de Chagas. Clínica, electrocardiografía y radiología de la miocardiopatía chagásica. Cardiotropismo. Investigaciones experimentales sobre la miocardiopatía chagásica. Elctrofisiología experimental.

La información suministrada en el presente trabajo constituye el exponente de un trabajo en equipo, en donde se combinan los esfuerzos de instituciones interesadas en el mismo problema con miras al saneamiento de la comunidad.

---

## DÍA MUNDIAL DE LA SALUD

Con motivo del 15° aniversario de la Organización Mundial de la Salud, el Presidente de Estados Unidos, John F. Kennedy, envió a esta Organización un mensaje en apoyo de su lucha global contra el hambre. Como se sabe, el Día Mundial de la Salud se celebra todos los años el 7 de abril por los países miembros de la OMS, que en la actualidad suman 118, para conmemorar el aniversario de esta Organización, la cual escoge para este objeto un tema de salud de actualidad y de interés mundial. En el número anterior (abril) de este *Boletín* se publicó amplia información sobre el tema escogido para 1963: "El hambre, enfermedad mundial". El texto completo del mensaje del Presidente Kennedy se transcribe a continuación:

"Es triste reflexionar que, en este año de 1963, el tema para el Día Mundial de la Salud debe ser 'El hambre, enfermedad mundial'. Sin embargo, es exacto que la mitad de la población mundial es víctima del hambre o de la nutrición inadecuada. Esta es una situación que no podemos permitir por más tiempo. Dedicemos el Día Mundial de la Salud—7 de abril— a la proposición de que tendremos un mundo en el que todo hombre, mujer y niño pueda comer lo que necesita. Estados Unidos, a través de su Fundación Contra el Hambre, así como por medio de la distribución de excedentes de su producción a naciones necesitadas, está colaborando en este sentido. Hemos de continuar trabajando para la eliminación de esta 'enfermedad mundial', cooperando con la Organización para la Agricultura y la Alimentación, con UNICEF, con la Organización Mundial de la Salud y con el Fondo Especial de las Naciones Unidas, en la noble tarea de eliminar el hambre de la faz de la tierra. (*Firmado: JOHN F. KENNEDY.*)"