

El modelo experimental para el estudio de la enfermedad de Chagas

RUBEN A. POSSE*, LUIS M. ISOLA**

* Miembro Honorario Nacional y Presidente de la Sociedad y Fundación Argentina de Cardiología (1975) (1989-1991)

** Profesor Titular de Medicina Interna de la Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina

Este año se cumplen en nuestro país cincuenta años de la publicación en esta misma Revista del trabajo sobre el primer modelo experimental para el estudio de la enfermedad de Chagas, realizado en perros por Alberto C. Taquini¹ y treinta años del modelo experimental desarrollado en ratas por los autores.²

El 26 de marzo de 1835 Darwin anota en su libro de apuntes que fue picado por una "benchuca" estando en Mendoza, Argentina, de regreso de Chile, y la clasifica como un *Reduvius*, gran chinche de las pampas y probablemente contrae esta enfermedad.³

Carlos Chagas, en Lassance, Brasil, a partir de 1908 y 1909, construye paso a paso, en una lucidísima secuencia investigativa, uno de los más notables descubrimientos de la microbiología; identifica en Berenice⁴ el tripanosoma causal de la enfermedad que hoy lleva su nombre; describe el triatomídeo vector y sus hábitos; señala el ciclo vital del parásito en el vector y en los huéspedes; define los hechos salientes del cuadro anatomoclínico de la enfermedad aguda y crónica y sólo deja para la posteridad sin resolver el problema fisiopatológico de las formas evolutivas crónicas de la enfermedad, hasta hoy confuso y no resuelto.

En efecto, la patogenia de la enfermedad de Chagas parece en principio simple cuando se piensa en la forma aguda e inicial de la afección porque, naturalmente, el pensamiento lógico acepta una relación directa y una intensidad proporcional entre el grado de infección y la magnitud del daño anatómico por efecto de la multiplicación parasitaria de los tejidos. Pero no es así. Ni siquiera en la fase inicial de la enfermedad la patogenia es sencilla pues aparecen aquí dos variables cambiantes: la receptividad de los numerosos huéspedes potenciales de la naturaleza, tanto espontáneos como experimentales, y la patogenicidad de las diversas cepas parasitarias, algunas de altísima virulencia,

otras de baja virulencia o aun casi no patógenas; variables éstas a las que se agregan nuevos datos experimentales a través de la clonificación.

El conocimiento patogénico de las formas evolutivas crónicas de la enfermedad ha sufrido desde Chagas hasta la actualidad el embate de un flujo continuo de informaciones clínicas y experimentales sobre los posibles mecanismos en juego que deben aún ser discernidos y comprendidos.⁵⁻¹¹

La búsqueda de un modelo experimental para estudiar estos mecanismos ha permitido definir algunos áreas problemas, ya clásicos, del complejo enigma patogénico, a saber: la persistencia, tras la infección inicial, de focos parasitarios en reservorios orgánicos eventualmente viables para su diseminación, multiplicación y reconalización a distancia; los procesos autoinmunes vinculados a anticuerpos contra estructuras cardíacas o neuronales, tanto humorales como celulares, tal vez ligados a componentes subcelulares del parásito; la verdadera importancia patogénica de las lesiones del sistema nervioso autónomo y, más recientemente, puntos de vista alternativos, como la consideración de lesiones muy precoces de la microvascularización del miocardio productoras de áreas focales de hipoperfusión.^{12,13}

Ahora bien, en busca del esclarecimiento de este problema el "Comité de la Enfermedad de Chagas del Programa Especial de Entrenamiento e Investigación de las Enfermedades Parasitarias" (TDR), de la Organización Mundial de la Salud, ha recomendado los atributos que debiera poseer un modelo experimental "ideal". Ellos son: permitir el aislamiento del parásito a lo largo del curso de la infección; presentar reacciones serológicas indicativas de la persistencia de la infección; presentar manifestaciones clínicas de la enfermedad crónica de Chagas; desarrollar miocarditis, miositis y otras lesiones anatomopatológicas típicas de la enfermedad

e inducir respuestas inmunes contra los tejidos del huésped. Asimismo, recomienda algunas cuestiones importantes, operativas e instrumentales, tales como el desarrollo de lesiones en períodos relativamente cortos para permitir el seguimiento y facilidades en cuanto al manejo de los animales utilizados y así procurar los menores costos posibles. Este puede ser el camino "ideal" que ha sido y sigue siendo explorado por numerosos grupos de investigadores con resultados sintetizados por Brenner y Ramírez.¹⁴

Estas líneas han procurado rendir brevemente un homenaje a la memoria de Carlos Chagas, a todos los grupos de investigadores que perseveran desde hace largos años en el esclarecimiento de estos problemas, aún irresueltos, de la endemia parasitaria americana de mayor magnitud, a Juan A. Zuccarini, codescubridor del primer caso humano de la enfermedad de Chagas en la Argentina,¹⁵ quien desde el laboratorio de protozoología del Instituto de Microbiología Carlos Malbrán fue el inspirador de las fases experimentales parasitológicas del trabajo de Taquini, cuyo medio siglo hoy celebramos,¹ y del trabajo desarrollado luego por nosotros.² Todos ellos se han hecho acreedores para siempre de nuestro recuerdo y gratitud.

BIBLIOGRAFIA

1. Taquini AC: El electrocardiograma en la enfermedad de Chagas experimental. *Rev Arg Card* 1941; 8 (2): 115-121.
2. Isola LM: Contribución clínica y experimental al estudio del problema patogénico y terapéutico de la miocarditis crónica chagásica. Tesis doctoral. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. TD: 1695, 1961.
3. Papp D: Darwin. La aventura de un espíritu. Espasa-Calpe, Madrid, 1983, p 162.
4. Chagas C: Nova tripanosomiasis humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo de *Schizotrypanum Cruzi* n. gen. n. sp agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1909; 1: 159-218.
5. Mazza S, Jorg ME: Parasitismo experimental de roedores del género *Ctenomys* por *Schizotrypanum Cruzi*. *MEPRA* 1943; 65: 3-58.
6. Laranja FS, Pellegrino J, Dias E: Experimental Chagas' Heart Disease. *Amer Heart J* 1949; 37 (4): 646.
7. Koberle F: Die Chagaskrankheit - Eine Erkrankung der neurovegetative peripherie. *Wien Klin Wschr* 1956; 68: 333-339.
8. Anselmi A, Pifano FC, Suárez A, Domínguez A, Díaz Vázquez A, Anselmi G: Experimental *Schizotrypanum cruzi* myocarditis. *Am Heart J* 1965; 70: 638-656.
9. Santos-Buch CA, Teixeira ARL: The immunology of experimental Chagas' disease. *J Exp Med* 1974; 140: 38-53.
10. Andrade ZA, Andrade SG, Sadigursky M, Costa-Lima JA: Doença de Chagas experimental no cão. *Arq Bras Cardiol* 1980; 35 (6): 485-490.
11. Laguens RP, Meckert PC, Gelpi RJ: Chronic Chagas' disease in the mouse. Electrocardiographic and morphological patterns of the cardiopathy. *Medicina (Bs As)* 1981; 41: 35-39.
12. Rossi MA: Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy - in Chagas' Disease (Editorial). *Amer Heart J* 1990; 120 (1): 233-236.
13. Morris SA, Tanowitz HB, Murray W, Bilezikian JP: Pathophysiological the cardiomyopathy of Chagas' Disease. *Circulation* 1990; 82: 1900-1909.
14. Brenner Z, Ramírez LE: Modelo crónico da doença de Chagas experimental. In: Romeu Cancado J, Chuster M (eds): *Cardiopatía Chagásica*. Fundação Carlos Chagas. Belo Horizonte, MG, Brasil, 1985, pp 23-28.
15. Mulhens P, Dios R, Petrocchi J, Zuccarini JA: Tripanosomiasis humana. *Rev Inst Bact Malbrán* 1925; 4 (3): 290-323.