



UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES - U.D.C.A.
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO
FACULTAD DE CIENCIAS PECUARIAS

TRABAJO DE GRADO

ENFERMEDAD DE CHAGAS EN PERROS: UNA REVISIÓN
CHAGAS DISEASE IN DOGS: A REVIEW

ALEXANDRA PEÑA SÁNCHEZ

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES U.D.C.A.
FACULTAD DE CIENCIAS PECUARIAS
PROGRAMA DE MEDICINA VETERINARIA
BOGOTÁ D.C, COLOMBIA
2019

ENFERMEDAD DE CHAGAS EN PERROS: UNA REVISIÓN

CHAGAS DISEASE IN DOGS: A REVIEW

ALEXANDRA PEÑA SÁNCHEZ

**MONOGRAFÍA PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO**

DIRECTOR DE TRABAJO DE GRADO

FERNANDO BORDA ROJAS

MV, PhD

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES U.D.C.A.

FACULTAD DE CIENCIAS PECUARIAS

PROGRAMA DE MEDICINA VETERINARIA

BOGOTÁ D.C, COLOMBIA

2019

ENFERMEDAD DE CHAGAS EN PERROS: UNA REVISIÓN

CHAGAS DISEASE IN DOGS: A REVIEW

INTRODUCCIÓN

La tripanosomosis americana o enfermedad de Chagas, considerada una enfermedad infecciosa desatendida, es una parasitosis sistémica crónica causada por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi*, descrito por primera vez por Carlos Chagas, médico brasileño, en 1909. Aproximadamente en el 80% de los casos en humanos es transmitida de forma vectorial mediante triatominos; insectos nocturnos estrictamente hematófagos, principalmente de las especies *Rhodnius prolixus*, *Triatoma dimidiata* y *Triatoma infestans*. Otras formas de propagación incluyen transfusiones sanguíneas (20%), transmisión alimentaria, y transmisión congénita transplacentaria, la cual afecta del 2 al 6% de los neonatos provenientes de gestantes infectadas (Rovid, 2009; OPS, 2018).

Esta enfermedad se clasifica como una metazoosis y una anfixenosis, en la que el reservorio vertebrado incluye diferentes especies además del ser humano, como lo son zarigüeyas, armadillos, mapaches, ardillas, ratas, ratones, perros, gatos, murciélagos, burros, zorros, monos y cerdos (Uribarren, 2018). Si bien no se trata de una zoonosis directa, existe un riesgo laboral para el personal encargado de la salud animal como técnicos y médicos veterinarios, al haber una exposición accidental mediante la manipulación de tejido o sangre contaminada, objetos cortopunzantes, cultivos o insectos infectados (Rovid, 2009).

Es una de las enfermedades de mayor importancia en salud pública en el país, puesto que el desarrollo de cardiopatías en la infección crónica aumenta el riesgo de incapacidad laboral y reduce la expectativa de vida. Además, tiene un gran impacto a nivel económico, tan solo en Colombia, en el 2008 el costo estimado de la atención médica fue de aproximadamente US\$ 267 millones (MinSalud, 2013; OMS, 2018). A nivel de Latinoamérica, se estima que anualmente se genera un costo en salud de US\$ 500 millones, y una pérdida de 770.000 años de vida potencial por muerte prematura o años de vida productiva por discapacidad (AVAD: años de vida ajustados por discapacidad) (Lee *et al.*, 2013).

Hay que tener en cuenta que la presentación de esta enfermedad se encuentra estrechamente ligada a la pobreza y al subdesarrollo, atacando silenciosamente poblaciones rurales (OPS, 2018). Los triatominos, de hábitos antropofílicos y domiciliarios, suelen encontrarse en las grietas y ranuras de viviendas construidas en adobe y palma, donde se refugian durante el día y salen a alimentarse en la noche (Uribarren, 2018). Así mismo, los perros más susceptibles a contraer la enfermedad son aquellos que viven en dichos entornos y no permanecen dentro de las viviendas durante la noche. Pudiendo también contraer el parásito mediante la ingesta de tejidos de animales infectados (Rovid, 2009).

Una de las principales dificultades en el país es la falta de accesibilidad al diagnóstico. Aún en áreas endémicas, establecer la sospecha o el diagnóstico clínico es muy poco frecuente, como consecuencia de la escasa formación que reciben los médicos y demás personal de salud con respecto a la enfermedad, por ende, recurrir a los estudios de laboratorio para dar un diagnóstico confirmatorio se dificulta por falta de indicación, careciendo también de la adecuada interpretación de resultados en correlación con el cuadro clínico del paciente. Si bien las campañas para eliminar los vectores, junto con las pruebas para prevenir la transmisión congénita y mediante transfusiones sanguíneas, han reducido considerablemente la incidencia de la enfermedad de Chagas, se estima que anualmente únicamente el 1% de los infectados por *T. cruzi* recibe el diagnóstico adecuado y oportuno (Rovid, 2009; OPS, 2018). A su vez, en la medicina veterinaria, la enfermedad suele pasar desapercibida, en los perros es erróneamente diagnosticada como cardiopatía idiopática, o atribuida a otras etiologías. El diagnóstico definitivo generalmente se realiza post-mortem, mediante la necropsia y el análisis histopatológico, debido a que la tripanosomosis americana no se incluye frecuentemente como diagnóstico diferencial en la clínica diaria, por la falta de formación de médicos veterinarios en el tema, siendo una enfermedad endémica en el país, y habiendo una mortalidad cercana al 50% en estudios realizados en perros infectados experimentalmente (Rovid, 2009).

La enfermedad de Chagas se considera endémica en 21 países de América, principalmente en zonas rurales de México, Centro y Sudamérica, pero se ha diseminado a otras regiones del mundo debido a las migraciones de población infectada (Lee *et al.*, 2013; OMS, 2015). En Colombia, la enfermedad se presenta a lo largo del Valle del Río Magdalena, en la región del Catatumbo, la Sierra Nevada de Santa Marta, el piedemonte de los Llanos Orientales y la Serranía de la Macarena (MinSalud, 2013). Con una incidencia de 28.000 casos anuales en el continente americano, se estima que afecta entre seis y ocho millones de personas, y provoca cerca de 12.000 muertes anuales. Se calcula que alrededor de 65 millones de personas viven en riesgo permanente de contraerla mediante transmisión vectorial (Lee *et al.*, 2013; OMS, 2015). En Colombia, se estima una prevalencia que oscila entre 700.000 y 1.200.000 casos, y un total de 8.000.000 de individuos que viven en riesgo permanente de adquirir la infección (MinSalud, 2013). En estudios realizados en perros, se han evidenciado prevalencias del 22,1% en Chile (Berrizbeitia *et al.*, 2013), 11% en Brasil (Barbosa *et al.*, 2018), 9,5% en México (Galaviz *et al.*, 2017), 16,3% en Chile (Larrondo, 2017), y 54% en Argentina (Ulon *et al.*, 2018). En Colombia, estudios recientes en Cundinamarca demuestran una seroprevalencia del 29,49% en caninos del municipio La Mesa (Mesa *et al.*, 2018). Se han descrito 26 especies de triatomíneos en el país; de hábitos silvestres, peridomiciliarios y domiciliarios, identificando la presencia de *T. cruzi* en 15 de ellos, siendo *R. prolixus*, *T. dimidiata*, *Triatoma maculata* y *Triatoma venosa* las de mayor importancia epidemiológica en Colombia, principalmente por sus hábitos domiciliarios (Cantillo *et al.*, 2010; Esteban, Montes & Angulo, 2017). En Colombia, su dispersión está restringida hasta los 2400 metros de altura sobre el nivel del mar (Quirós *et al.*, 2017).

La importancia de estudiar esta enfermedad radica en su elevada prevalencia, sus índices de morbi-mortalidad, las grandes pérdidas económicas que genera, la poca frecuencia con que se diagnostica oportunamente, la falta de preparación de médicos veterinarios en el tema, y la escasa difusión de información acerca de la enfermedad, considerando que es zoonótica y endémica en el país (Uribarren; OMS, 2018). Es relevante conocer cómo se comporta la enfermedad en los caninos, debido al papel epidemiológico que estos desempeñan, no solo por ser el reservorio que está en mayor contacto con el hombre, sino porque se estima que los perros son 14 veces más efectivos que los humanos para diseminar el protozoo causante de la enfermedad hacia sus vectores, promoviendo el mantenimiento del ciclo y la replicación del parásito (Eloy & Lucheis, 2009; Emory University, 2010).

OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión bibliográfica actualizada acerca de la enfermedad de Chagas en caninos y su situación en Colombia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Recopilar información actualizada acerca de la epidemiología, la presentación clínica y el diagnóstico de la tripanosomosis americana en los perros.
- Orientar, mediante un análisis crítico, hacia dónde se deben dirigir los avances investigativos en esta enfermedad.

METODOLOGÍA

Para el desarrollo de la monografía se consultaron fuentes de información tales como artículos científicos, libros de parasitología, artículos de revisión y reportes de caso, empleando plataformas de búsqueda como ScienceDirect, PubMed, ProQuest, Scopus y SciELO. Introduciendo en los motores de búsqueda distintas combinaciones de palabras como: Chagas, *Trypanosoma cruzi*, dogs, tripanosomosis americana, canine, epidemiology, diagnosis, distribución geográfica, etc. Se recopiló información actualizada, posterior o igual al año 2007, en los idiomas español, inglés y portugués, acerca de la epidemiología, la presentación clínica y el diagnóstico de la enfermedad de Chagas en los perros, y finalmente se elaboró un documento en el cual se unificó la información recopilada, la cual fue analizada de manera crítica para determinar, mediante la discusión, hacia dónde se deben dirigir los avances investigativos en esta enfermedad.

ÍNDICE

<i>TRYPANOSOMA CRUZI</i> Y SU DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	<u>6</u>
ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS EN CANINOS DE MÉXICO Y LATINOAMÉRICA	<u>8</u>
ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS EN CANINOS DE COLOMBIA	<u>8</u>
FACTORES DE RIESGO	<u>9</u>
CADENA EPIDEMIOLÓGICA	<u>9</u>
CICLO BIOLÓGICO	<u>9</u>
TRIATOMINOS Y SU DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	<u>11</u>
VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA	<u>15</u>
ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN	<u>15</u>
MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN PERROS	<u>16</u>
ESTUDIOS DE CARACTERIZACIÓN CLÍNICA EN CANINOS	<u>17</u>
RESPUESTA INMUNE FRENTE A <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i>	<u>17</u>
MECANISMOS DE PATOGENICIDAD DE <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i>	<u>18</u>
DIAGNÓSTICO	<u>20</u>
PREVENCIÓN Y CONTROL	<u>23</u>
VACUNAS CON <i>TRYPANOSOMA RANGELI</i>	<u>24</u>
TRATAMIENTO	<u>25</u>
DISCUSIÓN	<u>26</u>
CONCLUSIONES	<u>28</u>
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	<u>28</u>

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. NÚMERO ESTIMADO DE PERSONAS INFECTADAS POR <i>T. CRUZI</i> EN LATINOAMÉRICA EN EL 2015.	<u>6</u>
TABLA 2. CASOS AGUDOS DE ENFERMEDAD DE CHAGAS EN COLOMBIA EN EL 2018.....	<u>7</u>
TABLA 3. CASOS CRÓNICOS DE ENFERMEDAD DE CHAGAS EN COLOMBIA EN EL 2018.....	<u>7</u>
TABLA 4. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE TRIATOMINOS EN LOS DEPARTAMENTOS DE COLOMBIA.....	<u>14</u>
TABLA 5. HALLAZGOS CLÍNICOS MÁS FRECUENTES EN PERROS JÓVENES CON ENFERMEDAD DE CHAGAS.	<u>16</u>
TABLA 6. DESCRIPCIONES CLÍNICAS MÁS FRECUENTES DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS CANINA EN TEXAS ENTRE LOS AÑOS 1993 Y 2006.....	<u>17</u>
TABLA 7. FÁRMACOS UTILIZADOS PARA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN CANINOS Y SU POSOLOGÍA.	<u>26</u>

LISTA DE FIGURAS

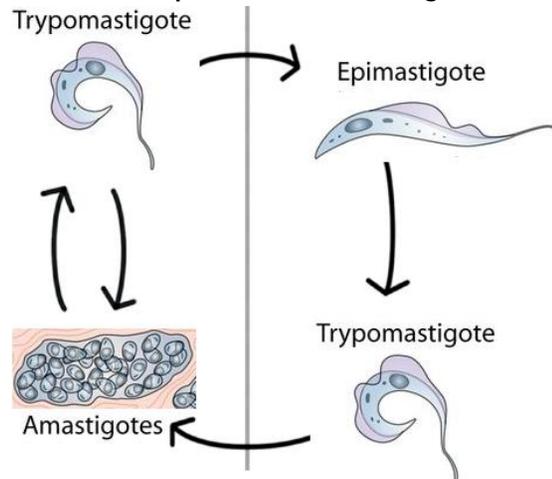
FIGURA 1. <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i> EN LAS DIFERENTES ESTAPAS DE SU CICLO BIOLÓGICO.	<u>6</u>
FIGURA 2. CASOS AGUDOS DE ENFERMEDAD DE CHAGAS EN COLOMBIA EN EL 2018.....	<u>7</u>
FIGURA 3. CASOS CRÓNICOS DE ENFERMEDAD DE CHAGAS EN COLOMBIA EN EL 2018.....	<u>8</u>
FIGURA 4. CICLO BIOLÓGICO DE <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i> EN EL PERRO.	<u>11</u>
FIGURA 5. PRINCIPALES ESPECIES DE TRIATOMINOS PORTADORAS DE <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i> EN AMÉRICA.	<u>12</u>
FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN DE TRIATOMINOS DOMICILIARIOS SEGÚN LAS ZONAS BIOGEOGRÁFICAS DE COLOMBIA	<u>13</u>
FIGURA 7. INTERACCIÓN ENTRE LAS MOLÉCULAS DE <i>T. CRUZI</i> Y LAS DE LA CÉLULA HOSPEDERA.	<u>20</u>
FIGURA 8. TRIPOMASTIGOTES DE <i>T. CRUZI</i> EN UN FROTIS SANGUÍNEO CANINO CON TINCIÓN GIEMSA.	<u>22</u>
FIGURA 9. PSEUDOQUISTES DE <i>T. CRUZI</i> EN EL INTERIOR DE UN MIOCARDIÓCITO CANINO CON TINCIÓN HEMATOXILINA-EOSINA.	<u>22</u>

TRYPANOSOMA CRUZI Y SU DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

Trypanosoma cruzi es un protozoo perteneciente al reino protista, filo euglenozoa, clase kinetoplastea, orden trypanosomatida (Castro & Llaca, 2013), caracterizado por la presencia de un solo flagelo y una sola mitocondria. Los organismos de la clase kinetoplastea se caracterizan por la presencia de una estructura denominada cinetoplasto, que corresponde a una condensación de ADN extranuclear que surge desde el interior de la mitocondria y se ubica de manera adyacente al cuerpo basal del flagelo. Las cepas de este parásito se pueden clasificar en dos grandes grupos, *T.cruzi* I y *T.cruzi* no-I (II-VI), encontrándose *T.cruzi* I de forma más predominante en México y América Central, mientras que *T.cruzi* no-I predomina en Suramérica (Uribarren, 2018).

Dependiendo de la etapa del ciclo biológico en la que se encuentre, *T.cruzi* va a presentar una determinada morfología. El amastigote, esférico y con un diámetro de 2-4µm, es la forma intracelular replicativa dentro del hospedero vertebrado, presenta un núcleo prominente y paralelo a este se ubica el cinetoplasto, en forma de barra. El tripomastigote, con una longitud de 10-25µm, es una forma extracelular no replicativa, posee un flagelo que en su trayecto forma una membrana ondulante, el núcleo es central y prominente, y el cinetoplasto presenta una ubicación posterior al núcleo, teniendo en cuenta que la parte anterior del tripomastigote es por la que sobresale el flagelo, ya que en esta dirección se moviliza el parásito. Al ser fijado mediante diferentes tinciones, el tripomastigote puede apreciarse en una lámina con forma de “c” o de “s”. El epimastigote, con una longitud de 18-20µm, es la forma extracelular replicativa dentro del hospedero invertebrado o vector biológico, presenta un núcleo central y prominente, y a diferencia del tripomastigote, el cinetoplasto se ubica anterior al núcleo y es mucho más proximal a este (Uribarren, 2018). En la figura 1 se pueden apreciar las diferentes morfologías que puede presentar *Trypanosoma cruzi*.

Figura 1. *Trypanosoma cruzi* en las diferentes etapas de su ciclo biológico



Esch & Peterson, 2013 (Adaptado)

La tripanosomosis americana se considera endémica en Argentina, Belice, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guayana Francesa, Guyana, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Surinam, Uruguay y Venezuela. Sin embargo, se ha diseminado a regiones donde originalmente no existía, debido a las migraciones poblacionales, por lo que actualmente se encuentra en Estados Unidos, Canadá, Japón, Australia y algunos países de Europa (OMS, 2015). En la tabla 1 se presenta el número estimado de personas infectadas por *T.cruzi* en el 2015.

Tabla 1. Número estimado de personas infectadas por *T.cruzi* en latinoamérica en el 2015

Argentina	1.505.235
Belice	1.040
Bolivia	607.186
Brasil	1.156.821
Chile	119.660
Colombia	437.960
Costa Rica	7.667
Ecuador	199.872
El Salvador	90.222
Guatemala	16.667
Honduras	73.333
México	876.458
Nicaragua	29.300
Panamá	18.337
Paraguay	184.669
Perú	127.282
Uruguay	7.852
Venezuela	193.339

OMS, 2015

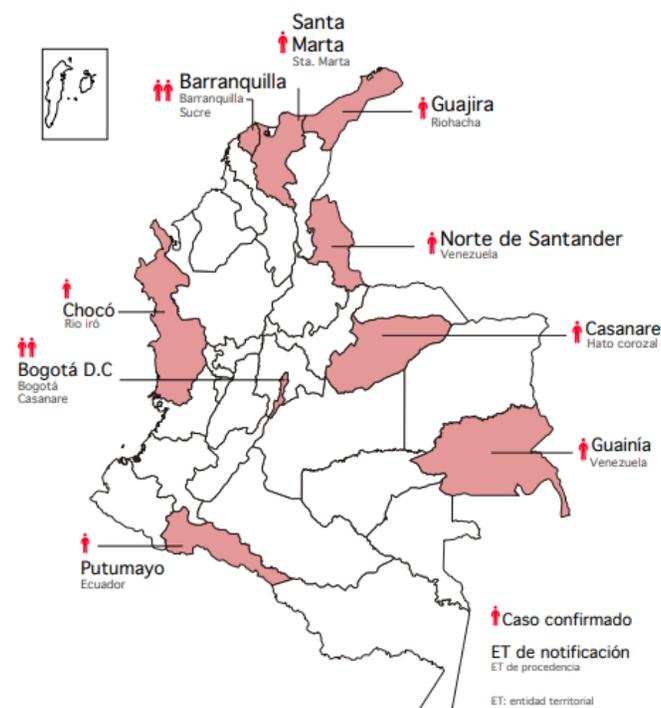
En Colombia, la enfermedad se presenta a lo largo del Valle del Río Magdalena, en la región del Catatumbo, la Sierra Nevada de Santa Marta, el piedemonte de los Llanos Orientales y la Serranía de la Macarena. Las zonas con mayor endemia son Santander, Norte de Santander, Cundinamarca, Boyacá, Casanare, Arauca, y la Sierra Nevada de Santa Marta (MinSalud, 2013). En la semana epidemiológica 40 del 2018, se notificaron 102 casos probables de Chagas agudo, de los cuales 11 fueron confirmados (10,8 %), tres de ellos ocurrieron en personas extranjeras, cinco de ellos en menores de 15 años y un caso en un neonato por transmisión congénita. Con relación a los casos crónicos, se notificaron hasta la semana epidemiológica 43 de 2018, 616 casos, de los cuales se confirmaron 347 (56,3 %). De los confirmados, 28 (8,0 %) son gestantes, 25 (7,2 %) menores de 18 años, 246 (70,8 %) indígenas, especialmente en la sierra nevada de Santa Marta, y 48 (14 %) casos no pertenecen a poblaciones priorizadas. La confirmación de este número de indígenas es un logro para esta población, es la cifra más alta en los últimos cinco años y refleja el esfuerzo de las acciones realizadas por entidades de investigación junto con líderes y comunidades indígenas para evidenciar la prevalencia de la enfermedad, especialmente en la sierra nevada de Santa Marta. Estas acciones de vigilancia permiten un gran número de pacientes tratados y de zonas intervenidas para controlar el vector. La enfermedad de Chagas continúa siendo un problema de salud pública en Colombia, ya que es uno de los países de América Latina que más capta pacientes en fase aguda al año. Sin embargo, la tasa de letalidad acumulada en el período epidemiológico diez de 2018, es la más baja en los últimos siete años (INS, 2018). En la tabla 2 y en la figura 2 se presenta el número de casos agudos de enfermedad de Chagas en las diferentes zonas de Colombia en el 2018; y en la tabla 3 y la figura 3 se presentan los casos crónicos.

Tabla 2. Casos agudos de enfermedad de Chagas en Colombia en el 2018

Barranquilla	2
Bogotá	2
Casanare	1
Chocó	1
Guainía	1
Guajira	1
Norte de Santander	1
Putumayo	1
Santa Marta	1

INS, 2018

Figura 2. Casos agudos de enfermedad de Chagas en Colombia en el 2018



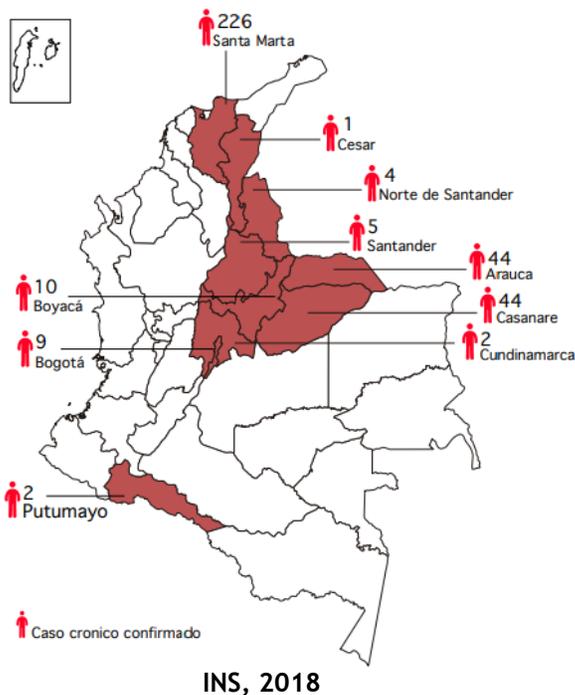
INS, 2018

Tabla 3. Casos crónicos de enfermedad de Chagas en Colombia en el 2018

Arauca	44
Bogotá	9
Boyacá	10
Casanare	44
Cesar	1
Cundinamarca	2
Norte de Santander	4
Putumayo	2
Santa Marta	226
Santander	5

INS, 2018

Figura 3. Casos crónicos de enfermedad de Chagas en Colombia en el 2018



ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS EN CANINOS DE MÉXICO Y LATINOAMÉRICA

En el 2013, un estudio realizado en 363 perros de Sucre, Venezuela, demostró una prevalencia del 22,1% mediante ELISA y la prueba de unión de múltiples antígenos (Berrizbeitia *et al*, 2013).

En el 2015, un estudio realizado en 113 perros en el Noreste de Pará, Brasil, se evidenció una seroprevalencia del 31% mediante ELISA e inmunofluorescencia indirecta (IFI). Todos los perros fueron negativos en la examinación de sangre fresca (Tavares *et al*, 2015). Tres años después, en el 2018, un estudio realizado en 218 perros de Río Grande del Norte, demostró una seroprevalencia del 11% mediante ELISA e IFI (Barbosa *et al*, 2018).

En el 2011, un estudio realizado en 33 perros de Morelos, México, se demostró una seroprevalencia del 24,2% mediante ELISA (Portugal *et al*, 2011). Seis años después, en el 2017, un estudio realizado en el estado de Sonora, determinó una seroprevalencia del 4,44% de 180 muestras evaluadas mediante ELISA e IFI. Uno de los perros mostraba signos de la fase aguda de la enfermedad (Arce *et al*, 2017). En ese mismo año, se

realizó un estudio en 1366 perros de Nuevo León, demostrando una prevalencia del 9,5% mediante PCR (Galaviz *et al*, 2017).

En el 2017, un estudio realizado en 86 perros de Tilttil, Chile, se demostró una prevalencia del 16,3% mediante PCR (Larrondo, 2017).

En el 2015, un estudio realizado en 39 perros de San Carlos, Salta, Argentina, se demostró una seroprevalencia del 28,2% mediante hemaglutinación indirecta y ELISA (Binda *et al*, 2016). Tres años después, en el 2018, un estudio realizado en la ciudad de Corrientes, demostró una prevalencia del 54% de los 122 perros evaluados (Ulon *et al*, 2018).

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS EN CANINOS DE COLOMBIA

En el 2008, un estudio realizado en 261 perros de Soatá y Berbeo, dos municipios de Boyacá donde se considera endémica la enfermedad de Chagas, arrojó una seroprevalencia del 10,72% mediante IFI, 11,29% en los ejemplares de Soatá y 9,5% en Berbeo (Turriago, Vallejo & Guhl; 2008). En ese mismo año, un estudio realizado en 211 perros provenientes de seis municipios del Tolima, arrojó una seroprevalencia de tan solo el 1,42% mediante Western blot (Romero & Sánchez, 2008).

En el 2012, un estudio realizado en 60 perros de Monquirá y Miraflores, municipios endémicos de Chagas en Boyacá, se demostró una prevalencia del 15%. 16,7% en Monquirá, y 13,3% en Miraflores, mediante el test rápido Dipstick test de *T.cruzi* (Manrique *et al*, 2012). Al año siguiente, un estudio realizado en 80 perros provenientes de dos municipios endémicos de Boyacá: El Hatillo y El Espinal, tomando 40 ejemplares de cada lugar, se demostró una prevalencia del 31% mediante diagnóstico molecular (Ramírez *et al*, 2013).

En un estudio realizado en el 2015, en 224 perros de Isla Margarita, en el departamento de Bolívar, se demostró una seroprevalencia del 71,6% (Cantillo *et al*, 2015). Dos años después, en el 2017, un estudio realizado en 242 perros del departamento de Meta, demostró una seroprevalencia que oscilaba entre 0 y 41,4% en diferentes sectores mediante ELISA e IFI. Mientras que el diagnóstico molecular mediante PCR

convencional y en tiempo real arrojó una prevalencia oscilante entre 0 y 5,1%, dependiendo del sector del departamento (Jaimes *et al*, 2017). En el 2018, un estudio realizado en 356 perros provenientes de áreas urbanas, periurbanas y rurales del municipio La Mesa en el departamento de Cundinamarca, demostró una seroprevalencia del 29,49% mediante ELISA e IFI, siendo mayor en el área rural que en las demás áreas (Mesa *et al*, 2018).

FACTORES DE RIESGO

T. cruzi es capaz de infectar perros de todas las edades y razas, siendo más susceptibles los menores a un año de edad (Kjos *et al*, 2008), sin importar el sexo y el estado fisiológico, teniendo en cuenta que siempre será más susceptible un individuo en estado de inmunosupresión, o que no se encuentre en óptimo estado nutricional. Descartando las vías de transmisión no vectoriales, el factor necesario para que se presente la enfermedad, es la presencia del triatominos, y por ende, un ambiente propicio para la presencia del mismo. Este insecto se encuentra en áreas con mucha vegetación y en una gran variedad de climas, desde un ambiente húmedo y caluroso, hasta zonas áridas y en sequías extremas. La distribución de los triatominos se limita a una altura de aproximadamente 2400msnm (Quirós *et al*, 2017). Siendo relevante también la presencia de los diferentes hospederos vertebrados que pueden albergar al parásito (Guhl *et al*, 2007). Los factores sociales determinantes para la presencia de la enfermedad son la pobreza y el subdesarrollo, ya que las viviendas construidas con adobe y palma, se relacionan estrechamente con la presencia de triatominos intradomiciliarios (Uribarren, 2018).

CADENA EPIDEMIOLÓGICA

La enfermedad de Chagas es considerada una anfixenosis, debido a que se transmite entre el ser humano y los animales en ambos sentidos con igual magnitud. Se clasifica como una metazoosis, lo que quiere decir que para completar su ciclo biológico, el parásito necesita de un hospedero vertebrado y de uno invertebrado. Los reservorios vertebrados de *T. cruzi* incluyen diferentes especies además del ser humano,

como lo son: zarigüeyas, armadillos, mapaches, ardillas, ratas, ratones, perros, gatos, murciélagos, burros, zorros, monos y cerdos (OPS; Uribarren, 2018). Al consumir la sangre de un hospedero infectado, los tripomastigotes de *T. cruzi* ingresan a los triatominos, hospederos invertebrados en los cuales el parásito llevará a cabo una fase de su ciclo biológico. Posteriormente, al ingerir la sangre de un nuevo hospedero, los tripomastigotes son excretados por los triatominos mediante las heces, e ingresan al nuevo hospedero mediante una acción mecánica que se produce al arrastrar las heces hacia el sitio de la picadura mediante el rascado. *T. cruzi* también es capaz de ingresar mediante las membranas mucosas intactas o demás soluciones de continuidad además de la picadura. Aunque la transmisión se da principalmente de manera vectorial, existen otras formas de propagación como transfusiones sanguíneas, infección alimentaria y transmisión congénita transplacentaria (OPS, 2018). La infección alimentaria ocurre al ingerir triatominos infectados o alimentos que hayan entrado en contacto con materia fecal de los mismos (Uribarren, 2018). En los perros, también se puede dar al ingerir los tejidos provenientes de un hospedero silvestre infectado. En un estudio hecho en Brasil, se analizaron 140 muestras de açai provenientes de ferias y supermercados en Pará y Río de Janeiro, detectando la presencia de material genético de *T. cruzi* en 14 productos. Otras formas posibles de transmisión incluyen la lactancia, que es poco probable pero no debe descartarse como un mecanismo de transmisión, accidentes de laboratorio y trasplantes de órganos (Roca *et al*, 2015; OPS, 2018).

CICLO BIOLÓGICO

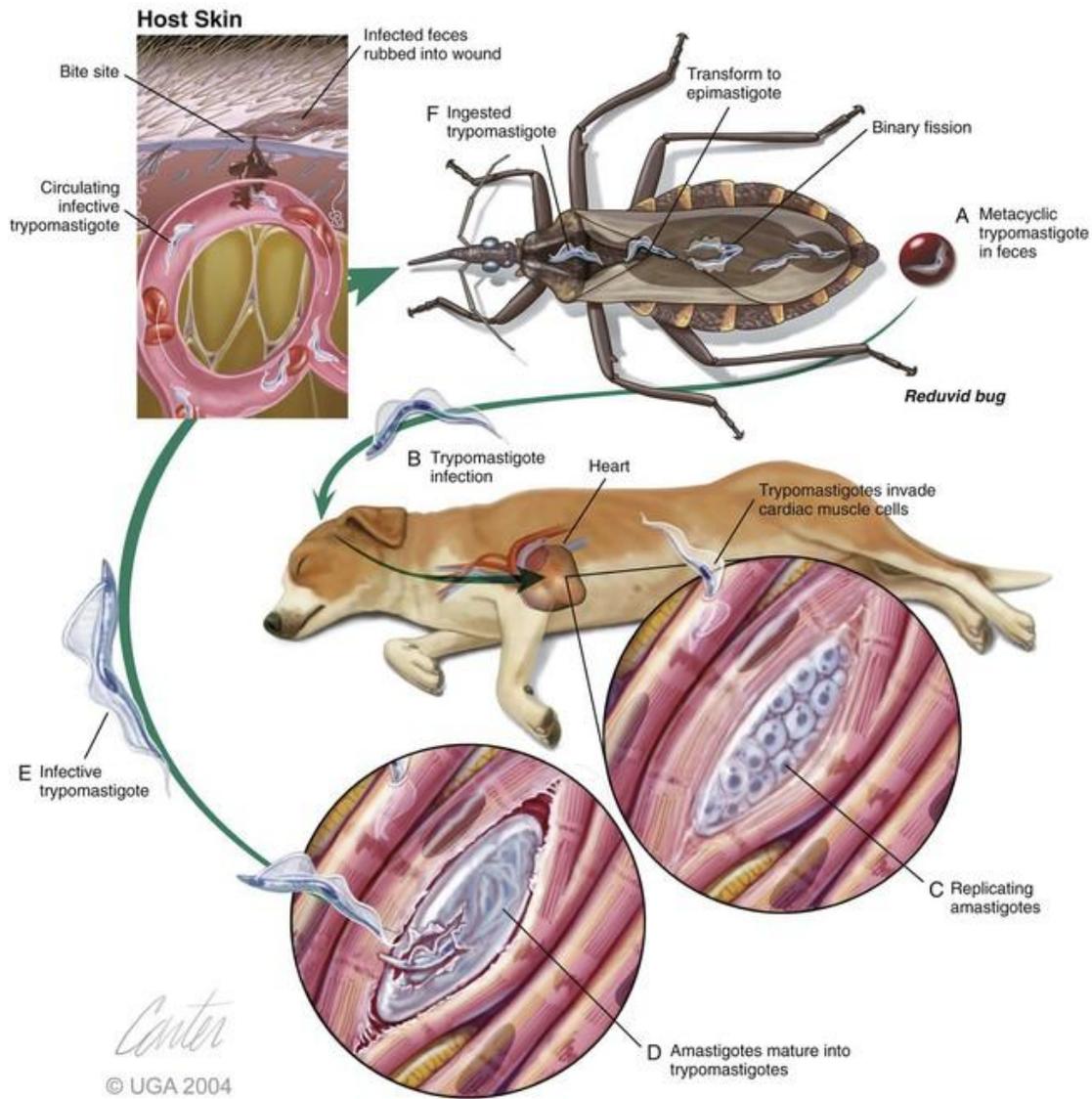
El triatominos ingiere los tripomastigotes sanguíneos al alimentarse de la sangre de un hospedero infectado, los cuales se transformarán en epimastigotes en el intestino medio y se dividirán mediante fisión binaria, y después migrarán al intestino posterior, donde se transforman en tripomastigotes metacíclicos, formas infectivas que presentan alta movilidad. Este proceso tarda de 2 a 4 semanas. Cuando el triatominos infectado con *T. cruzi* pica a un perro para alimentarse de su sangre, excreta en sus heces los tripomastigotes metacíclicos

infectivos. Las especies de triatomíneos que presentan defecación tardía tras alimentarse, tienen menos probabilidades de transmitir la enfermedad de Chagas que los que defecan inmediatamente después de alimentarse (Rovid, 2009). Los tripomastigotes ingresan al hospedero por efecto mecánico a través de la picadura, las membranas mucosas o soluciones de continuidad, que incluso pueden llegar a producirse microscópicamente mediante el rascado. Al ingresar en el nuevo hospedero, el parásito invade macrófagos tisulares en el sitio de entrada, ingresando en ellos por fagocitosis, transformándose intracelularmente en amastigote dentro del fagolisosoma, la forma replicativa, que lisa el fagolisosoma y se divide en el citoplasma de la célula infectada, mediante fisión binaria, dando origen a centenares de amastigotes. Cabe destacar que *T. cruzi* posee enzimas especializadas que lo protegen de los radicales libres producidos en el fagolisosoma y lo ayudan a lisar el mismo. Posteriormente, los amastigotes se diferenciarán en tripomastigotes sanguíneos. Estas formas extracelulares no divisibles vuelven al torrente sanguíneo para invadir nuevas células (Roca *et al*, 2015; Pearson, 2017). La velocidad de replicación de *T. cruzi* hace que en tan solo 12 horas se haya duplicado la carga parasitaria inicial. El período prepatente, en el que el parásito continúa replicándose, puede durar de 4 a 5 días (Bern *et al*, 2011). *T. cruzi* presenta alto tropismo por células nucleadas, como las del sistema retículo endotelial, músculo esquelético, miocardio, sistema nervioso y células epiteliales (Pearson, 2017). En los perros, el período de incubación de *T. cruzi* oscila en un amplio rango de 5 a 42 días. La fase aguda de la enfermedad, en la cual la parasitemia es elevada, dura entre 10 a 30 días, más sin embargo puede extenderse un poco más. Puede haber un período de latencia o fase indeterminada en la que el paciente puede no presentar signos clínicos, y puede durar varios años. En la fase crónica de la enfermedad, la parasitemia es baja ya que predomina el parasitismo tisular (Rovid, 2009).

Cuando el mecanismo de transmisión es la infección alimentaria, se considera que los tripomastigotes metacíclicos ingresan en el organismo mediante la mucosa gástrica. Estudios de infecciones orales

experimentales en ratones, indican que la glicoproteína de superficie gp82 expresada por *T. cruzi* tiene un papel fundamental en la adhesión del parásito al epitelio de la mucosa gástrica, y que su integridad no se ve afectada por la presencia de los jugos gástricos (Yoshida, 2008). En la figura 4 se ilustran las etapas del ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi*.

Figura 4. Ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi* en el perro



University of Georgia Research Foundation, 2004

TRIATOMINOS Y SU DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

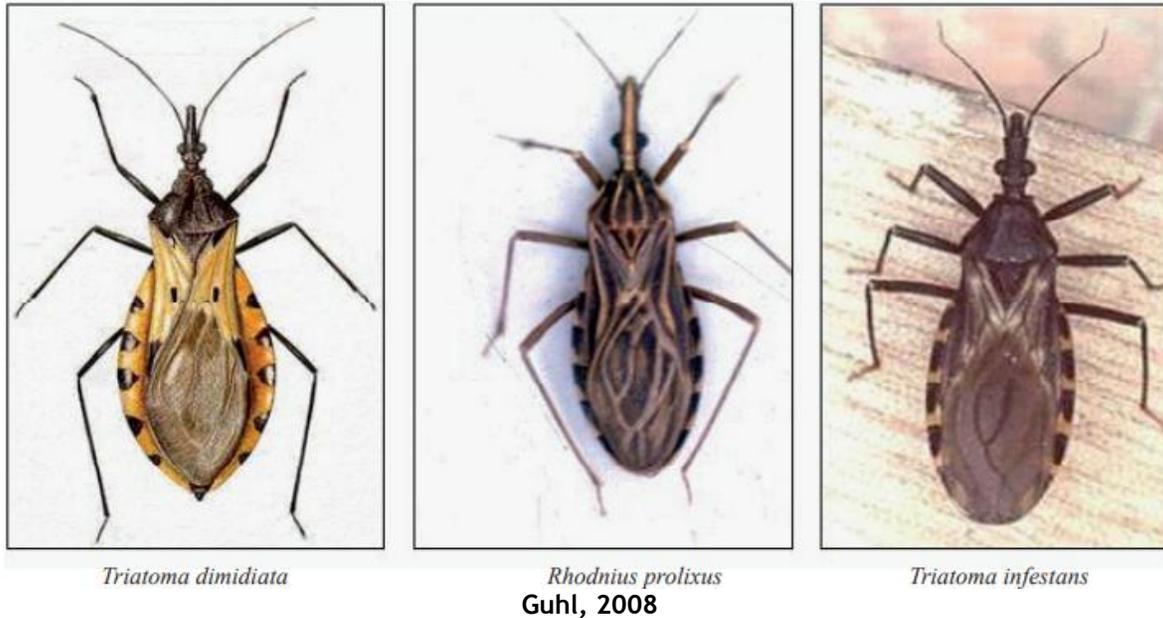
Los triatominos, insectos de hábitos nocturnos y estrictamente hematófagos, pertenecientes a la familia Reduviidae, orden Hemiptera, subfamilia Triatominae (Uribarren, 2018), constituyen la vía principal de transmisión de la tripanosomosis americana, actuando como vectores biológicos de *T. cruzi*, lo cual quiere decir que no solamente transportan al parásito hacia su huésped vertebrado, sino que son

indispensables para el desarrollo de una etapa del ciclo biológico de *T. cruzi*. Existen aproximadamente 141 especies de triatominos, que aunque en su totalidad no tienen importancia epidemiológica en la enfermedad, sí deben tenerse en cuenta como vectores potenciales. Entre las especies más reconocidas como vectores, se encuentran: *Rhodnius prolixus*, *R. pallenscens*, *Triatoma infestans*, *T. dimidiata*, *T. maculata*, *T. brasiliensis*, *T. sordida* y *Panstrongylus megistus*, dado que son consideradas responsables de

aproximadamente el 80% de las transmisiones en áreas endémicas (Cantillo *et al*, 2010). En la figura 5 se pueden

apreciar tres de las especies más importantes de triatomos portadores de *Trypanosoma cruzi* en América.

Figura 5. Principales especies de triatomos portadoras de *Trypanosoma cruzi* en América



Los triatomos se encuentran principalmente en ambientes tropicales y subtropicales. *T.dimidiata* se encuentra desde México hasta el norte de Perú. Se puede encontrar en hábitats silvestres, en el peridomicilio y en el domicilio, y ha habido reportes de su presencia en el área urbana en Colombia y en Ecuador. En Belice, solo se ha encontrado en hábitat silvestre y, ocasionalmente, en el peridomicilio. Esta especie se considera el vector más importante de la enfermedad de Chagas en Costa Rica, Ecuador, Guatemala, El Salvador y Nicaragua; y un importante vector secundario en Colombia y Honduras. En Ecuador y en el norte de Perú, *T.dimidiata* se encuentra únicamente en el domicilio y en el peridomicilio (Quirós *et al*, 2017).

Dos terceras partes del territorio colombiano se ubican en la zona intertropical o ecuatorial, que se caracteriza porque la radiación solar es similar todo el año. La conformación montañosa derivada de la trifurcación andina, que se extiende por todo el país desde el suroeste hasta el noroeste, abarcando el territorio montañoso con sus valles interandinos de diferentes alturas y climas, proporciona un ambiente favorable para la domiciliación de varias especies de triatomos, considerando

también que la región andina se caracteriza por ser la más densamente poblada del país (Guhl *et al*, 2007).

Se puede partir de la división de Colombia en sus seis regiones biogeográficas para determinar la presencia de las diferentes especies de triatomos en cada una de las diferentes zonas. En la costa del Pacífico, con un clima húmedo a superhúmedo, no hay presencia de triatomos de importancia epidemiológica. En las llanuras del caribe, con un clima desde el húmedo al árido, se encuentra *Triatoma maculata* en vía de domiciliación, y *Rhodnius pallescens*, de hábitos silvestres. En la región Andina, con una amplia variación climática a lo largo de sus subregiones, se encuentran *R.prolixus*, *T.dimidiata* y *T.venosa*, de hábitos domiciliarios, y *Rhodnius colombiensis* de hábitos silvestres. En los llanos de la Orinoquía, cuyo ambiente puede ir de sequía a humedad extrema según la época del año, se encuentran *R.prolixus*, *T.dimidiata* y *T.maculata*, de hábitos domiciliarios. Existen reportes que demuestran la presencia de *R.prolixus* de hábitos silvestres, en palmas tanto silvestres como provenientes de cultivos agroindustriales. En la selva de la Amazonía, con un clima húmedo y caluroso, se encuentran *Rhodnius*

brethesi, *R. prolixus* y *R. pictipies* de hábitos silvestres, y *R. prolixus* domiciliado. En la Sierra Nevada de Santa Marta, que comprende todos los pisos térmicos, se encuentran *R. prolixus* y *T. dimidiata* de hábitos domiciliarios, y *T. maculata* y *T. dimidiata* silvestres (Guhl *et al*, 2007).

R. prolixus, *T. dimidiata*, *Triatoma maculata* y *Triatoma venosa* son las especies de triatominos más importantes en Colombia, debido a que no solo tienen una distribución domiciliaria, sino también peridomiciliaria y silvestre. Las poblaciones no domiciliadas representan una dificultad en el control de la enfermedad de Chagas porque pueden infestar o reinfestar viviendas ya intervenidas mediante insecticidas (Guhl *et al*, 2007).

Aunque *R. prolixus* se ha adaptado a los domicilios humanos, estudios en el departamento de Casanare evidencian poblaciones abundantes de este triatomo en hábitats silvestres, asociados a palmas nativas, *Attalea butyracea*, y a palmas introducidas en cultivos agroindustriales, *Elaeis guineensis*. Mostrando un índice de colonización de 92,8 y 100% respectivamente. Los índices de infección por *T. cruzi* en los insectos capturados en estas palmas fueron del 67 y 41% respectivamente. También se ha reportado la presencia de *T. dimidiata* silvestre en algunos municipios de Boyacá y en la Sierra Nevada de Santa Marta. Estos hallazgos ameritan la instauración de programas de vigilancia entomológica que permitan evaluar el riesgo epidemiológico que representan estas especies silvestres. En Colombia, existen otras especies de triatominos silvestres que no son suficientemente considerados de importancia epidemiológica, y se encuentran en nidos de aves, bajo la corteza de árboles muertos, en zonas boscosas, cuevas, palmas y árboles donde habitan murciélagos. Entre

estas especies se encuentran *Psamolestes arthuri*, *Panstrongylus lignarius*, *Cavernicola pilosa*, *Belminus rugulosus*, *R. colombiensis*, *T. dispar* y *Microtriatoma trinidadensis* (Guhl *et al*, 2007). En la figura 6 se puede apreciar la distribución de las especies domiciliarias de triatominos a partir de las diferentes zonas biogeográficas de Colombia, y en la tabla 4 se describe la presencia de las diferentes especies de triatominos en cada uno de los departamentos de Colombia y la presencia o ausencia de *Trypanosoma cruzi* en ellos.

Figura 6. Distribución de triatominos domiciliarios según las zonas biogeográficas de Colombia



Guhl *et al*, 2007

Tabla 4. Distribución geográfica de triatominos en los departamentos de Colombia

Amazonas	<i>P.geniculatus</i> , <i>P.pictipies</i> , <i>R.prolixus</i> , <i>R.robustus</i>
Antioquia	<i>B.rugulosus</i> , <i>E.cuspidatus</i> , <i>E.mucronatus</i> , <i>P.geniculatus</i> , <i>P.humeralis</i> , <i>P.rufotuberculatus</i> , <i>R.pallescens</i> , <i>R.prolixus</i> , <i>T.dimidiata</i> , <i>T.dispar</i> , <i>T.venosa</i> ,
Arauca	<i>C.pilosa</i> , <i>E.mucronatus</i> , <i>R.prolixus</i> , <i>R.robustus</i> , <i>T.dimidiata</i> , <i>T.maculata</i> , <i>P.arthuri</i> ,
Atlántico	<i>T.maculata</i>
Bolívar	<i>E.cuspidatus</i> , <i>P.geniculatus</i> , <i>R.pallescens</i> , <i>R.prolixus</i> , <i>R.robustus</i> , <i>T.maculata</i>
Boyacá	<i>E.cuspidatus</i> , <i>E.mucronatus</i> , <i>P.geniculatus</i> , <i>P.rufotuberculatus</i> , <i>P.pictipies</i> , <i>R.prolixus</i> , <i>T.dimidiata</i> , <i>T.maculata</i> , <i>T.venosa</i>
Caldas	<i>R.pallescens</i>
Caquetá	<i>P.geniculatus</i> , <i>P.pictipies</i> , <i>R.prolixus</i>
Casanare	<i>C.pilosa</i> , <i>E.cuspidatus</i> , <i>E.mucronatus</i> , <i>P.geniculatus</i> , <i>P.lignarius</i> , <i>P.arthuri</i> , <i>R.prolixus</i> , <i>T.dimidiata</i> , <i>T.maculata</i>
Cauca	<i>P.geniculatus</i> , <i>T.nigromaculata</i> , <i>P.rufotuberculatus</i>
César	<i>B.herrerii</i> , <i>E.cuspidatus</i> , <i>P.geniculatus</i> , <i>R.neivai</i> , <i>R.pallescens</i> , <i>R.prolixus</i> , <i>T.dimidiata</i> , <i>T.maculata</i>
Chocó	<i>P.geniculatus</i> , <i>R.pallescens</i> , <i>T.dispar</i> , <i>T.venosa</i>
Córdoba	<i>E.cuspidatus</i> , <i>P.geniculatus</i> , <i>R.pallescens</i>
Cundinamarca	<i>C.pilosa</i> , <i>E.cuspidatus</i> , <i>E.mucronatus</i> , <i>P.geniculatus</i> , <i>P.lignarius</i> , <i>P.rufotuberculatus</i> , <i>R.colombiensis</i> , <i>R.pallescens</i> , <i>R.pictipies</i> , <i>R.prolixus</i> , <i>R.robustus</i> , <i>T.dimidiata</i> , <i>T.venosa</i>
Guainía	<i>P.geniculatus</i> , <i>R.brethesi</i> , <i>R.prolixus</i>
Guaviare	<i>P.geniculatus</i> , <i>R.pictipies</i> , <i>R.prolixus</i>
Huila	<i>P.geniculatus</i> , <i>R.prolixus</i> , <i>T.dimidiata</i> , <i>T.dispar</i>
La Guajira	<i>E.cuspidatus</i> , <i>P.geniculatus</i> , <i>R.neivai</i> , <i>R.prolixus</i> , <i>T.dimidiata</i> , <i>T.maculata</i>
Magdalena	<i>E.cuspidatus</i> , <i>P.geniculatus</i> , <i>P.rufotuberculatus</i> , <i>R.pallescens</i> , <i>R.neivai</i> , <i>R.prolixus</i> , <i>T.dimidiata</i> , <i>T.maculata</i>
Meta	<i>C.pilosa</i> , <i>E.cuspidatus</i> , <i>E.mucronatus</i> , <i>M.trinidadensis</i> , <i>P.geniculatus</i> , <i>P.lignarius</i> , <i>P.rufotuberculatus</i> , <i>P.arthuri</i> , <i>R.dalessandroi</i> , <i>R.pictipies</i> , <i>R.prolixus</i> , <i>T.dimidiata</i> , <i>T.maculata</i>
Nariño	<i>T.dispar</i>
Norte de Santander	<i>E.cuspidatus</i> , <i>E.mucronatus</i> , <i>P.geniculatus</i> , <i>R.pallescens</i> , <i>R.pictipies</i> , <i>R.prolixus</i> , <i>R.robustus</i> , <i>T.dimidiata</i>
Putumayo	<i>P.geniculatus</i> , <i>R.pictipes</i> , <i>R.prolixus</i>
Risaralda	<i>P.geniculatus</i>
San Andrés y Providencia	<i>T.dimidiata</i>
Santander	<i>B.herrerii</i> , <i>C.pilosa</i> , <i>E.cuspidatus</i> , <i>P.geniculatus</i> , <i>P.humeralis</i> , <i>P.rufotuberculatus</i> , <i>R.pallescens</i> , <i>R.prolixus</i> , <i>R.robustus</i> , <i>T.dimidiata</i> , <i>T.maculata</i> , <i>T.venosa</i>
Sucre	<i>E.cuspidatus</i> , <i>P.geniculatus</i> , <i>R.pallescens</i> , <i>T.dimidiata</i>
Tolima	<i>C.pilosa</i> , <i>P.geniculatus</i> , <i>R.colombiensis</i> , <i>R.prolixus</i> , <i>R.robustus</i> , <i>T.venosa</i>
Valle del Cauca	<i>C.pilosa</i> , <i>P.geniculatus</i> , <i>P.rufotuberculatus</i> , <i>R.prolixus</i> , <i>T.dispar</i>
Vaupés	<i>E.mucronatus</i> , <i>P.geniculatus</i> , <i>R.pictipes</i> , <i>R.prolixus</i>
Vichada	<i>P.lignarius</i> , <i>R.prolixus</i> , <i>T.maculata</i>

Guhl et al, 2007; (rojo=positivo para *T.cruzi*, verde=negativo para *T.cruzi*, azul=sin información).

VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

La enfermedad de Chagas es un evento de interés en salud pública y por lo tanto es de notificación obligatoria. La detección temprana de la enfermedad y los sistemas proactivos de vigilancia permitirán realizar de manera adecuada la notificación, la recolección y el análisis de los datos para así determinar las medidas de prevención y control frente a la enfermedad de Chagas a nivel nacional, departamental y municipal. La notificación de los casos humanos individuales confirmados en fase aguda debe realizarse de manera inmediata frente al Instituto Nacional de Salud. Los casos confirmados en bancos de sangre, encuestas de seroprevalencia y registros individuales de prestación de servicios de salud, deben notificarse de manera semanal y colectiva mediante fichas de notificación nacional frente a los subsistemas de información para la vigilancia de eventos de interés en salud pública. Si se requieren realizar ajustes a la información de casos confirmados, debe hacerse a más tardar en el periodo epidemiológico inmediatamente posterior a la notificación. El orden en el que se genera el flujo de información se da desde las unidades primarias generadoras de datos (UPGD), de ahí pasa a las unidades de notificación municipales (UNM), que también reciben información proveniente de la secretaria municipal de salud y de las instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS). La información pasa de las UNM a las unidades de notificación distritales o departamentales (UND), que también reciben información proveniente de las secretarías distritales y departamentales de salud. Posteriormente, de las UNM la información pasa al Instituto Nacional de Salud (INS) y de ahí al ministerio de la protección social (MPS). Finalmente, pasa al ámbito internacional desde el MPS hacia la organización panamericana de la salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) (MinSalud, 2013). La enfermedad de Chagas canina debe notificarse ante la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) bajo las pautas del Código Sanitario para los Animales Terrestres de la OIE (Rovid *et al*, 2010).

ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN

Los 21 países endémicos de Latinoamérica

han desplegado una respuesta de prevención y control basada en la cooperación Sur-Sur entre países: “las Iniciativas Subregionales de Prevención, Control y Atención de la Enfermedad de Chagas” (Cono Sur, Andina, Centroamérica/México y Amazónica), que han consolidado, junto con la Secretaría Técnica de la OPS, importantes esfuerzos en el control de la transmisión domiciliaria vectorial de *T. cruzi*, y en el tamizaje de donantes en bancos de sangre. En el marco de la resolución WHA 66.12 del 2013, y de la resolución del Consejo Directivo de la OPS CD49.R19 del 2009, sobre enfermedades desatendidas, y la resolución CD50.R17 del 2010, “Estrategia y plan de acción para la prevención, el control y la atención de la enfermedad de Chagas”, se lograron significativos avances de prevención y control: 17 de 21 países endémicos han interrumpido la transmisión vectorial domiciliaria de *T. cruzi* en parte o en la totalidad de su territorio, y los 21 países endémicos han establecido el tamizaje universal para la detección del Chagas en los donantes de sangre. Actualmente, la Resolución CD55.R9, “Plan de acción para la eliminación de las enfermedades infecciosas desatendidas y las medidas posteriores a la eliminación 2016-2022 del 2016”, representa el marco referencial de prevención, control y atención del Chagas entre todas las enfermedades desatendidas (OPS, 2018).

Logros en la prevención, control y atención médica por subregión:

- CONO SUR: Interrupción de la transmisión vectorial por *T. infestans* (1997) y eliminación del vector como problema de salud pública (2012) en Uruguay, interrupción de la transmisión vectorial por *T. infestans* en: Chile (1999), Brasil (2006), Paraguay, 8 provincias de Argentina, y Bolivia en el departamento de La Paz y el departamento de Potosí (2013) (OPS, 2018).
- CENTROAMÉRICA: Interrupción de la transmisión vectorial por *R. prolixus* en: Guatemala (2008), El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica y Belice (2010) (OPS, 2018).
- REGIÓN ANDINA: Interrupción de la transmisión vectorial por *T. infestans*

en Perú en los departamentos de Tacna y Moquegua (2013) (OPS, 2018). El plan de certificación de la transmisión vectorial intra-domiciliar de *Trypanosoma cruzi* por *Rhodnius prolixus* en áreas prioritarias en Colombia 2014-2021, ha permitido que 33 municipios pertenecientes a los departamentos de Arauca, Casanare, Boyacá, Santander y Cundinamarca, cuenten con la certificación internacional de interrupción de la transmisión vectorial de Chagas por la OMS/OPS (INS, 2018).

- **REGIÓN AMAZÓNICA:** Vigilancia y prevención de red en Brasil, Ecuador, Colombia, Guyana, Guyana Francesa y Perú. Respuesta a los brotes de Chagas de enfermedades transmitidas por alimentos (OPS, 2018).
- **MÉXICO:** Eliminación de *R.prolixus* certificada en Chiapas y Oaxaca (OPS, 2018).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN PERROS

El período de incubación de *Trypanosoma cruzi* en los perros oscila entre 5 a 42 días aproximadamente. La lesión cutánea que se genera cuando el parásito ingresa por vía conjuntival se denomina signo de Romaña, y consiste en edema bpalpebral unilateral indoloro, mientras que la picadura del vector en otra región del cuerpo se denomina chagoma, y consiste en una nodulación subcutánea dura, redondeada y eritematosa. Hay que tener presente que no en todos los casos se va a encontrar una lesión indicativa del sitio de ingreso del parásito.

La presentación clínica de la enfermedad evoluciona en tres fases: aguda, indeterminada y crónica. La fase aguda suele manifestarse principalmente en perros menores de un año de edad, y los signos clínicos comienzan alrededor del día 17 post infección, ya que en este momento de alcanza un pico de parasitemia importante (Stephen, 2009). Al examen físico los pacientes pueden presentar linfadenomegalia generalizada, fiebre,

pelaje hirsuto, debilidad, depresión, emaciación, alteraciones nerviosas referibles a meningoencefalomielitis como paresia, ataxia e hiperreflexia, y signos como letargo, membranas mucosas pálidas, aumento en el tiempo de llenado capilar, alteraciones del pulso, taquicardia, hepatomegalia, esplenomegalia, y ascitis; atribuidos al desarrollo de insuficiencia cardíaca como consecuencia de la miocarditis aguda. Otros signos que se pueden presentar son anorexia, diarrea, hipotermia terminal y distrés respiratorio. La miocarditis aguda puede contribuir a la presentación de arritmias o lipotimia, pudiendo ocurrir la muerte súbita, lo cual es poco frecuente (Bowman, 2009; Rovid *et al*, 2010; Snowden & Kjos, 2016). Esta fase tiene una duración aproximada de 10 a 30 días, pero puede llegar a extenderse hasta dos meses (Eloy & Lucheis, 2009). En perros mayores a un año los signos de la fase aguda son mucho menos severos y a veces inaparentes (Stephen, 2009). En la tabla 5 se mencionan los hallazgos clínicos más frecuentes en perros jóvenes con enfermedad de Chagas.

Tabla 5. Hallazgos clínicos más frecuentes en perros jóvenes con enfermedad de Chagas

Letargia
Linfadenomegalia generalizada
Aumento en el tiempo de llenado capilar
Membranas mucosas pálidas
Esplenomegalia
Hepatomegalia
Ataxia de los miembros posteriores
Exacerbación de los reflejos espinales

Stephen, 2009

Los perros que sobreviven a la fase aguda pasan a la forma indeterminada de la enfermedad, en la cual no se presentan manifestaciones clínicas y no se detecta frecuentemente la presencia de parásitos. Sin embargo, se han descrito arritmias cardíacas ventriculares que al ser exacerbadas por el ejercicio pueden ocasionar la muerte repentina (Rosas *et al*; Snowden & Kjos, 2016). Aunque esta fase puede prolongarse por varios años, en estudios experimentales puede durar tan solo 27 días (Rovid *et al*, 2010).

Es posible que algunos perros no desarrollen ningún tipo de signos clínicos hasta la fase

crónica de la enfermedad (Rovid *et al*, 2010). Esta fase ocurre de 8 a 36 meses después desde la infección inicial (Eloy & Lucheis, 2009), y en ella se describen signos referibles al desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva como alteraciones del pulso, ascitis, efusión pleural, hepatomegalia, esplenomegalia, congestión venosa yugular, intolerancia al ejercicio, dificultad respiratoria acompañada de tos y taquipnea, bradicardia, y presencia de soplos cardíacos. La falla cardíaca frecuentemente inicia del lado derecho y en algunos casos se vuelve progresivamente biventricular. Posteriormente, se desarrolla miocarditis crónica con dilatación cardíaca bilateral y presentación de arritmias ventriculares, que pueden conllevar a la muerte súbita (Rovid *et al*, 2010; Snowden & Kjos, 2016). Algunas anormalidades frecuentes en el EKG incluyen fibrilación atrial, contracción ventricular prematura, bloqueos cardíacos de primer y segundo grado y taquiarritmias (Snowden & Kjos, 2016). Otras alteraciones descritas en esta fase incluyen manifestaciones nerviosas centrales, y el desarrollo de megacolon y megaesófago, por lo que se pueden presentar signos como disfagia, regurgitación, sialorrea, tos asociada a la ingestión de alimentos y bebidas, constipación, distensión abdominal y disquencia (Rosas *et al*, 2016).

ESTUDIOS DE CARACTERIZACIÓN CLÍNICA EN CANINOS

En un estudio realizado por Kjos *et al* publicado en el 2008, acerca de la caracterización de la enfermedad de Chagas en caninos, se analizaron 537 casos, 444 confirmados mediante serología, 86 mediante histopatología y 7 mediante serología e histopatología. Las edades de los pacientes oscilaban entre 6 semanas y 13 años de vida. En el 50,5% de los casos los perros eran menores de un año. La muerte aguda fue el hallazgo predominante (42%) en los casos confirmados mediante histopatología (39/93), de los cuales más de la mitad correspondían a pacientes menores de un año (53,9%). El hallazgo microscópico más frecuente en los casos confirmados por histopatología fue la miocarditis (97,9%), y la mayoría de estos casos evidenciaban necrosis o congestión del hígado y los pulmones, sugerentes de falla cardíaca

congestiva. (Kjos *et al*, 2008). En la tabla 6 se describen los hallazgos clínicos más frecuentes de la enfermedad de Chagas en los perros.

Tabla 6. Descripciones clínicas más frecuentes de la enfermedad de Chagas canina en Texas entre los años 1993 y 2006

Hipertrofia cardíaca	33.6%
Letargia	28.7%
Anorexia	23.0%
Ascitis	22.1%
Disturbios en la conducción cardíaca	21.3%
Dificultad respiratoria	18.9%
Hepatomegalia	12.3%
Anemia	10.7%
Vómito	9.0%
Diarrea	9.0%
Edema	6.6%

Kjos *et al*, 2008

RESPUESTA INMUNE FRENTE A *TRYPANOSOMA CRUZI*

Respuesta inmune innata

T.cruzi desencadena la respuesta inmune innata al interactuar con receptores tipo Toll (TLRs) como TLR-2, TLR-4 y TLR-9 presentes en macrófagos y células dendríticas, desencadenando la producción de citoquinas y quimioquinas, e induciendo endocitosis y muerte intracelular. En la infección temprana, *T.cruzi* induce la activación de los NK y la expansión de los linfocitos T. La producción de IL-12 por parte de los macrófagos induce en los NK la formación de IFN- γ , que a su vez aumenta la producción de IL-12, TNF- α , y óxido nítrico (NO) en los macrófagos; dichas sustancias contribuyen a la eliminación del parásito. Una producción adecuada de citoquinas pro inflamatorias IL-1, IL-12, IL-6, IL-18, IFN- γ , y TNF- α es esencial para inhibir la replicación intracelular del parásito y controlar la infección (Basso, 2013). Sin embargo, la IL-6 y la IL-1 se asocian con alteraciones endoteliales, responsables del daño en la microvasculatura en la enfermedad de Chagas (Castro&Llaca, 2013). Tanto los NK como los macrófagos sintetizan citoquinas reguladoras como IL-10 e IL-4, que reducen los efectos dañinos asociados con la estimulación excesiva del sistema inmune. Th1 y Th2 trabajan de manera equilibrada

para regular el sistema inmune, Th1 produce citoquinas inflamatorias, mientras que Th2 tiene una función anti inflamatoria, y está involucrado en la respuesta mediada por anticuerpos. La IL-12 y la IL-18, producidas por células dendríticas y macrófagos, promueven el desarrollo de Th1, que produce TNF- α , mientras que la IL-4 induce la expansión de Th2 y la producción de altas cantidades de IL-10, que regula la respuesta inmune celular debido a una reducción en la activación de células dendríticas y en la actividad microbicida de los macrófagos, lo cual puede disminuir drásticamente la eficiencia con la que se ataca al parásito. La IL-4 también induce la formación de factor de crecimiento transformante B (TGF-B), que regula la actividad de las células presentadoras de antígeno (CPA), las cuales son productoras de NO, el cual afecta los factores de crecimiento del parásito y es el mediador más importante en la destrucción intracelular de amastigotes, ya que los radicales libres son tóxicos para los patógenos, previniendo la colonización de estos en los tejidos. El estallido respiratorio es considerado como un poderoso mecanismo microbicida de los macrófagos y los neutrófilos, y consiste en la producción y liberación de especies reactivas de oxígeno, generando un consumo muy alto de oxígeno por parte de la célula durante el proceso. Sin embargo, grandes cantidades de NO tienen efectos perjudiciales en los tejidos del hospedero. En altas cantidades, el NO inhibe la síntesis de IL-12, contribuyendo a la regulación entre Th1 y Th2, mediante la disminución en la producción de Th1. Además de favorecer la proliferación de células T reguladoras, inhibe la expresión de moléculas involucradas en la adhesión y la migración celular (Basso, 2013).

Durante la fase aguda de la infección por *T.cruzi*, la inducción de una respuesta inflamatoria es necesaria para que sea posible controlar la parasitemia, la función de los macrófagos se polariza a una respuesta inflamatoria o a una respuesta reguladora dependiendo del microambiente en el que se encuentren. La activación de los macrófagos se puede dar por la vía clásica, dependiente de IFN- γ y TNF- α , o por la vía alterna, estimulada por la IL-4 y la IL-13. Una parte de los macrófagos activados por la vía alterna dirige su respuesta hacia la diferenciación de Th2, con funciones

antiinflamatorias. Si la activación de los macrófagos mediante la vía clásica no se regula, puede haber daño severo en los tejidos del hospedador, es por esta razón que la producción de IL-4, IL-10 y TGF-B es muy importante, ya que estas sustancias modulan la acción del NO, especies reactivas del oxígeno y de citoquinas proinflamatorias. La evolución de la infección por *T.cruzi* dependerá de la magnitud de la respuesta de Th1 y Th2, y de los macrófagos activados por vía clásica o vía alterna (Basso, 2013).

Respuesta inmune adquirida

T CD4⁺ y T CD8⁺ migran desde los linfonódulos hacia los tejidos ejerciendo una respuesta inmune fuerte, ambos secretan IFN- γ , que activa los macrófagos para que ejerzan su actividad tripanosomicida mediante el NO. Las CPA como macrófagos, células dendríticas y linfocitos B inducen la formación de linfocitos T efectores, produciendo diferentes citoquinas que los diferencian en Th1 y Th2. Los T CD8⁺ se convierten en células de memoria en caso de un segundo encuentro con los antígenos de *T.cruzi*, reduciendo así la carga parasitaria en diferentes tejidos. Las funciones de los T CD8⁺ pueden ser inhibidas por los T CD4⁺ y los T CD25⁺. Los linfocitos B y los anticuerpos también son importantes en el control de la infección; animales con deficiencia en estos parámetros muestran altas parasitemias y bajas tasas de supervivencia. Esto se debe a la capacidad que poseen para eliminar al parásito de la circulación sanguínea, ya que su activación policlonal genera la producción de hipergammaglobulinemia como respuesta específica a finales de la fase aguda de la infección. Esta activación policlonal también puede ser la causa de la producción de anticuerpos autorreactivos. Algunos subtipos de IgG son responsables de la eliminación del parásito a nivel local y sistémico, por mecanismos de fijación del complemento, aglutinación y citotoxicidad (Basso, 2013).

MECANISMOS DE PATOGENICIDAD DE *TRYPANOSOMA CRUZI*

T.cruzi posee proteínas de superficie que le permiten adherirse a las células del hospedador como las transalidasas y la fibronectina. Es capaz de evadir el daño del

fagolisosoma mediante la expresión de la porina TC-TOX, una proteína formadora de poros que genera la lisis de la vacuola, y consecuentemente la liberación del parásito de la misma. Al terminan de replicarse en el citoplasma celular, los parásitos son capaces de modular la apoptosis para así poder liberarse y diseminarse hacia otras células (Castro & Llaca, 2013). *T.cruzi* sintetiza cruzipaina, la cual induce la producción de arginasa por parte de los macrófagos, generando como consecuencia una falla en la producción de NO (DosReis, 2011).

Muchos factores han sido sugeridos para explicar la patogénesis de la cardiopatía chagásica; incluyendo la destrucción directa del tejido muscular y nervioso por *T.cruzi*, microangiopatía, y autoinmunidad. La fibrosis es uno de los hallazgos más constantes e importantes, y se genera a manera de cicatriz en los focos inflamatorios para sustituir los cardiomiocitos destruidos. El desarrollo de miocarditis aguda es una consecuencia de la muerte celular y la liberación de mediadores inflamatorios por la constante replicación del parásito, ocasionando la lisis de los cardiomiocitos (Eloy & Lucheis, 2009). La presentación de arritmias se desencadena por el daño producido en la inervación parasimpática del corazón por la replicación de *T.cruzi*, generando disturbios en la conducción cardíaca (Rovid *et al*, 2010; Snowden & Kjos, 2016). Frecuentemente se ven afectadas las rutas de conducción del canal atrio-ventricular y las ramas del haz de His, conllevando a bloqueos atrioventriculares, extrasístoles ventriculares y bloqueos de rama (Eloy & Lucheis, 2009). Varios mecanismos se han propuesto para explicar el origen de la anemia en la tripanosomosis, incluyendo supresión de la eritropoyesis en la médula ósea, hemodilución, hemólisis inmunomediada, acción directa del parásito y/o acción de moléculas producidas por los parásitos (Eloy & Lucheis, 2009).

El tropismo que tiene el parásito frente a las neuronas, hace que a medida que la infección se torna crónica, la muerte neuronal en los plexos del tracto gastrointestinal conlleve a trastornos de motilidad y por ende al desarrollo de megaesófago y megacolon (Castro & Llaca, 2013).

La carga parasitaria es capaz de influir en la activación de los linfocitos en la fase aguda de la infección. La depleción de los linfocitos T se hace evidente cuando se presentan picos de parasitemia. Esto contribuye a inmunosupresión y retraso de la respuesta citotóxica de células CD8⁺ frente a antígenos específicos de *T.cruzi*, permitiendo una mayor propagación del parásito en el organismo (DosReis, 2011).

Las moléculas del parásito mejor caracterizadas son los anclajes GPI (glicosilfosfatidilinositol) de superficie, a los que se les atribuye efectos pro y anti inflamatorios. Las mucinas ancladas al GPI (mucinas GPI) y los glicoinositolfosfolípidos son las moléculas de superficie que posee *T.cruzi* en mayor cantidad. Las mucinas GPI están involucradas en la adhesión del parásito a los tejidos del huésped. En presencia de diferentes tipos de mucinas GPI, los linfocitos T se vuelven anérgicos y fallan en la producción de IL-2, la cual actúa como factor de crecimiento de los linfocitos T, además de estimular la síntesis de interferón e inducir la producción de TNF- α . Las mucinas GPI se unen con la L-selectina en los linfocitos T, receptor que inhibe las respuestas en esta célula. La exposición simultánea a varios epítomos de mucina GPI reduce la expresión de cada epítomo por debajo del nivel requerido para estimular la secreción de IFN- γ por parte de los CD4⁺. Los glicoinositolfosfolípidos suprimen la activación de los CD4⁺ y la producción de IL-2, pero no la de IL-4, sugiriendo que redirigen la respuesta inmune a la proliferación de Th2 (DosReis, 2011).

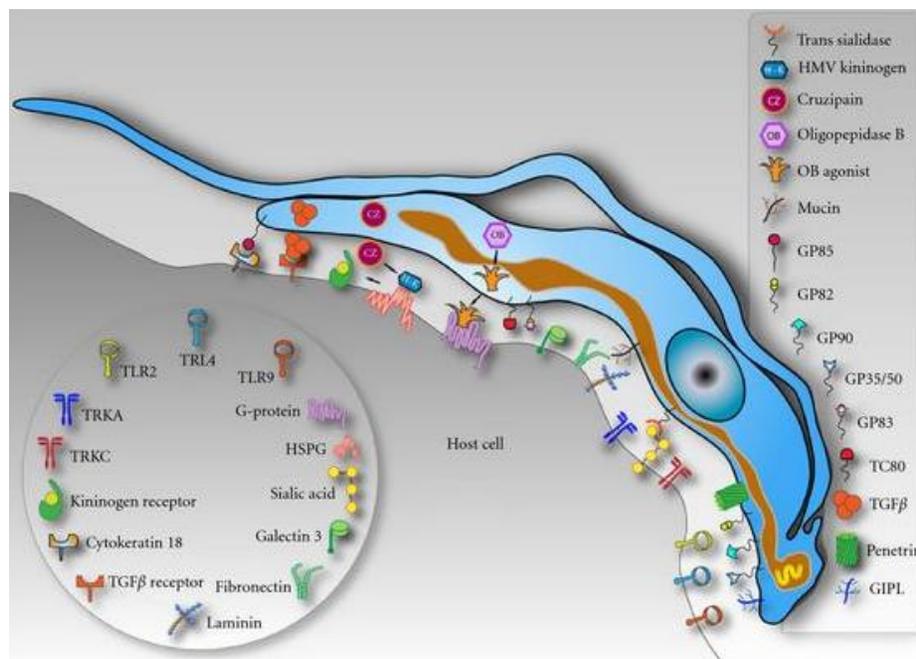
La infección con *T.cruzi* aumenta el número de células dendríticas esplénicas, sin embargo, la mayoría de estas células permanecen inmaduras y la exposición a *T.cruzi* bloquea la maduración de las mismas, y por ende habrá menos producción de IL-10 y TGF- β . Esta acción puede ser inducida por las mucinas GPI y tiene como consecuencia una disminución en las actividades regulatorias del sistema inmune (DosReis, 2011).

T.cruzi es incapaz de sintetizar ácido siálico, pero la expresión de transialidasas, le permite transferir el ácido siálico desde las glicoproteínas del huésped hasta sus mucinas GPI. Esta enzima también es capaz de

suprimir tanto la producción de IL-12 por parte de las células dendríticas, como la activación de las células T, además de inducir la apoptosis en los linfocitos. La fagocitosis de linfocitos apoptóticos por parte de los macrófagos aumenta la replicación de *T. cruzi* debido a la liberación de TGF- β por células apoptóticas y por la acción fagocítica de los macrófagos, liberándose hacia el medio extracelular. La penetración y replicación de *T. cruzi* en células epiteliales requiere de la señalización de TGF- β mediante sus receptores TbRI o TbRII. Adicionalmente, el TGF- β induce la apoptosis en células epiteliales y hepatocitos. En cardiomiocitos y fibroblastos, es importante para la replicación del parásito. El TGF- β conduce a la replicación del parásito en macrófagos. Y

tanto en el tejido linfóide como en el infiltrado inflamatorio, los linfocitos apoptóticos y los cuerpos apoptóticos provenientes de células epiteliales y musculares son fagocitados por los macrófagos. La fagocitosis conlleva a la liberación de TGF- β , redirigiendo el metabolismo de la arginina hacia la producción de putrescina, la cual dirige la replicación parasitaria en los macrófagos. En etapas crónicas de la enfermedad, este efecto es contrarrestado por la muerte parasitaria por acción de los CD8⁺ y otros mecanismos adicionales (DosReis, 2011). En la figura 7 se ilustran algunas de las moléculas que utiliza *Trypanosoma cruzi* para interactuar con las células hospederas y desencadenar una respuesta del sistema inmune.

Figura 7. Interacción entre las moléculas de *T. cruzi* y las de la célula hospedera



Souza, Ulisses & Santos, 2010

DIAGNÓSTICO

En Colombia es posible emplear métodos de examinación parasitológica directa como el frotis sanguíneo, el hemocultivo y el xenodiagnóstico para la detección de la enfermedad de Chagas en los perros. También existen métodos serológicos como inmunofluorescencia indirecta y ELISA, métodos moleculares como el PCR, y otros métodos como inmunocromatografía, Western Blot, e histopatología. Las pruebas

de diagnóstico serológico con consideradas estándar de oro al estar acompañadas de signos clínicos para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas en los perros, considerándose útiles a partir del día 21 post infección y por el resto de la vida del animal (Stephen, 2009).

Frotis sanguíneo: Consiste en la visualización microscópica de los tripomastigotes de *T. cruzi* mediante un extendido de sangre periférica fresca con

tinción Giemsa o Wright en la etapa aguda de la enfermedad (Stephen, 2009). Este método diagnóstico tiene limitaciones, ya que depende de los niveles de parasitemia que tenga el canino (Enriquez *et al*, 2013). Puede ser bastante útil si se realiza entre los días 5 a 42 post infección, especialmente alrededor del día 17, donde se presume se alcanza un pico de parasitemia importante. En la figura 8 se observa un frotis sanguíneo canino con tinción de Giemsa en el que se pueden apreciar los tripomastigotes de *Trypanosoma cruzi*.

Hemocultivo: Consiste en realizar cultivos de sangre con anticoagulante en medios especializados para multiplicar la presencia de parásitos en ella y posteriormente identificarlos mediante microscopía. El estadio que se observa en este método diagnóstico es el epimastigote (Stephen, 2009). La sangre de estos cultivos también puede ser utilizada para la realización de pruebas diagnósticas adicionales como PCR (Eloy & Lucheis, 2012). Esta técnica presenta ventajas frente al frotis sanguíneo debido a que al utilizar una mayor cantidad de sangre junto con la ampliación de la carga parasitaria es capaz de dar resultados verdaderamente positivos en parasitemias leves incluso en la etapa crónica de la enfermedad. Conservando la desventaja de que su utilidad se limita a la presencia de parásitos completos en sangre, siendo la parasitemia bastante variable en la etapa crónica de la enfermedad (Enriquez *et al*, 2013).

Xenodiagnóstico: Esta técnica consiste en la alimentación de triatominos previamente identificados como negativos frente a *T. cruzi* con sangre de animales de los que se sospecha estar infectados y posteriormente se evalúan las heces de los insectos mediante microscopía en busca de tripomastigotes. Este método diagnóstico tiene complicaciones similares al hemocultivo en cuanto al factor de la parasitemia, y no solo posee menos especificidad sino que adicionalmente requiere la colecta y cultivo de triatominos, aumentando el riesgo de zoonosis para quienes los manipulan. Por lo que actualmente se considera un método obsoleto para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas, aunque sigue siendo utilizado cuando se quieren obtener grandes

cantidades del parásito y no se poseen los medios para hacer hemocultivo (Enriquez *et al*, 2013).

Inmunofluorescencia indirecta: Esta técnica de inmunoensayo (uso de complejos inmunes para cuantificar un analito) utiliza dos anticuerpos, el primero se encuentra químicamente unido a sustancias fluorescentes que se une a un segundo anticuerpo, el cual detecta la presencia de una molécula en particular en el suero sanguíneo, como por ejemplo los anticuerpos IgG anti-*T. cruzi*, siendo el primer anticuerpo el que permite la lectura de la prueba al estar unido a la sustancia fluorescente.

Inmunocromatografía: Esta técnica se basa en la unión de un anticuerpo a un epítipo específico de un antígeno presente en el suero, activando el reactivo de detección. Este complejo inmune migra a través de una membrana de nitrocelulosa para que así se pueda leer la prueba. Además cuenta con una zona control en la cual un anticuerpo se une al reactivo de detección, para asegurar que el ensayo se ha hecho de manera correcta. Esta técnica tiene la ventaja de ser simple y rápida, además, los test de inmunocromatografía como el Dipstick test de *T. cruzi* han demostrado una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100% (Enriquez *et al*, 2013).

ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay/ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas): Es una técnica de inmunoensayo en la cual se utiliza un anticuerpo que se une al antígeno existente en la muestra, y una enzima que se encuentra conjugada a dicho anticuerpo y se activa mediante esta reacción generando un cambio detectable como alterar la coloración y permitiendo la lectura de la muestra mediante espectrofotometría. Este método suele ser el de elección para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas en los perros (Leony *et al*, 2019).

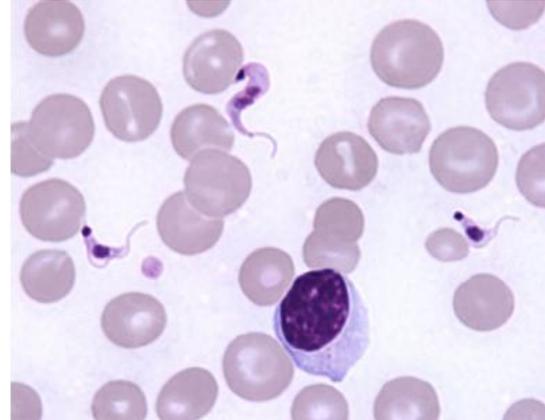
PCR (Polymerase Chain Reaction/reacción en cadena de la polimerasa): Esta técnica de diagnóstico molecular permite ampliar un fragmento específico de ADN presente en una muestra incluso cuando su cantidad en ella es casi insignificante y pasaría desapercibido mediante otros tipos de

análisis, y se basa en la propiedad de las polimerasas para replicar hebras de ADN. Algunos autores reportan alta sensibilidad para diagnosticar la enfermedad de Chagas en los perros (91%) (Enriquez *et al*, 2013), otros autores le atribuyen alta especificidad pero baja sensibilidad. Sin embargo, aseguran que la sensibilidad suele aumentar si se hacen varias muestras seriadas. Las muestras pueden incluir sangre, plasma, aspirado de linfonódulos o fluidos ascíticos (Stephen, 2009).

Western Blot o inmunoblot: Esta técnica identifica una proteína específica en una mezcla compleja de proteínas al separarlas por tamaño mediante electroforesis, transfiriéndolas a una membrana y marcándolas mediante el uso de anticuerpos para permitir su visualización y por ende la lectura de la prueba. Una técnica de Western Blot que utiliza antígenos de excreción-secreción de epimastigotes de *T. cruzi* (TESA-blot: trypomastigote excreted-secreted antigen) demostró un 100% de sensibilidad y especificidad en perros (Umezawa *et al*, 2009).

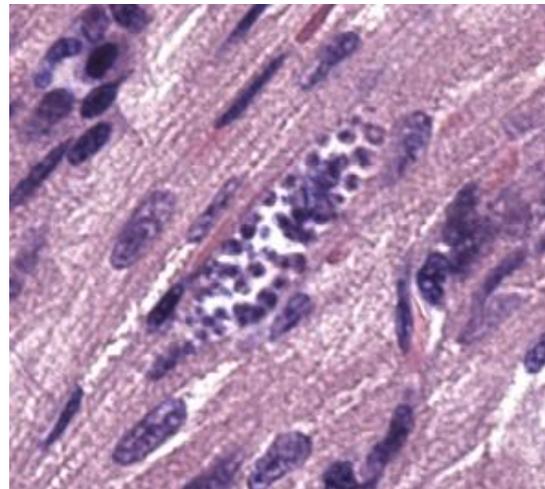
Histopatología: Mediante esta técnica se buscan lesiones compatibles con *T. cruzi* o las formas parasitarias como tal. Aunque la muestra principal suele ser el miocardio, también es posible hallar parásitos en tejidos como músculo esquelético, cerebro, linfonódulos, fluido cerebrospinal, hígado, estómago, intestino delgado, esófago, glándulas adrenales, y sangre (Stephen, 2009). En algunos de estos tejidos es posible encontrar pseudoquistes (grandes nidos de amastigotes replicándose en el interior celular) (Eloy & Lucheis, 2009). Las lesiones de *T. cruzi* en el miocardio consisten en disminución marcada del tejido muscular, aumento en la cantidad de tejido adiposo y conectivo, infiltrado mononuclear multifocal ubicado en el intersticio, los atrios y en la porción superior del septo interventricular, además de presentar fibrosis marcada, en la cual las fibras de colágeno, el perimio y el endomio se encuentran engrosadas, (Stephen; Eloy & Lucheis, 2009). En la figura 9 se puede apreciar la formación de un pseudoquiste de *Trypanosoma cruzi* en el interior de un miocardiocito canino con tinción hematoxilina-eosina.

Figura 8. Tripomastigotes de *T. cruzi* en un frotis sanguíneo canino con tinción Giemsa



Stephen, 2009

Figura 9. Pseudoquiste de *T. cruzi* en el interior de un miocardiocito canino con tinción hematoxilina-eosina



Stephen, 2009

En un estudio publicado por Zanette *et al* en el 2014, se evaluó la reactividad cruzada entre *T. cruzi* y *Leishmania infantum* mediante tres métodos serológicos para la detección de leishmaniosis visceral canina: ELISA, IFAT e inmunocromatografía. Para dicho estudio se evaluaron las muestras de 14 perros experimentalmente infectados con *T. cruzi*, con desarrollo de cardiomiopatía crónica y presencia de anticuerpos anti-*T. cruzi* (IgG) confirmados mediante IFAT. Cabe resaltar que todos los perros provenían de áreas no endémicas de *Leishmania* sp., *T. cruzi* y *T. evansi*, además de ser libres de vectores y sin haber reportado ningún caso hasta la fecha. Los resultados positivos para *L. infantum* fueron 9 de 14 (64.3%) mediante

ELISA, 6 de 14 (42.9%) mediante IFAT, 5 de 14 (35.7%) mediante ELISA e IFAT y 0 de 14 (0%) mediante inmunocromatografía. Este estudio demostró un alto porcentaje de reactividad cruzada al utilizar ELISA e IFAT, siendo ambas pruebas estandarizadas para el diagnóstico de leishmaniosis canina en Brasil. Los anticuerpos frente a *T.cruzi* han sido reconocidos como la causa principal de reactividad cruzada con *Leishmania* sp. mediante métodos serológicos convencionales, debido a su similitud filogenética, lo que representa un problema para las áreas endémicas de ambas enfermedades. Sin embargo, la negatividad absoluta de la inmunocromatografía confirmó que el antígeno específico rK39 de *L.infantum* no presenta reactividad cruzada con *T.cruzi* (Zanette *et al*, 2014).

Un estudio publicado por Botero *et al* en el 2010 demostró la eficiencia del PCR para diferenciar entre *T.cruzi* y *T.rangeli*, lo cual es sumamente importante para dar un diagnóstico certero de la enfermedad de Chagas (Botero *et al*, 2010). Algunos autores sugieren el empleo del xenodiagnóstico y el hemocultivo para descartar las reacciones cruzadas que presentan los métodos serológicos, sin embargo, ya que estos métodos tienen menor sensibilidad y especificidad, deben emplearse junto con el diagnóstico serológico. Un estudio publicado por Enriquez *et al* en el 2013 demostró que la sensibilidad del kDNA-PCR aumentó del 67% al 100% cuando el número de muestras sanguíneas seriadas aumentó de 1 a 9, y que al menos se requiere de dos muestras seriadas para diagnosticar correctamente a un paciente (Enriquez *et al*, 2013).

En un estudio publicado por Leony *et al* en el 2019, se utilizaron cuatro antígenos quiméricos de *T.cruzi*: IBMP-8.1, 8.2, 8.3, y 8.4, nombrados así por las siglas del Instituto de Biología Molecular de Paraná, y consisten en la unión de diferentes epítomos de diferentes antígenos de *T.cruzi*, Estas proteínas fueron evaluadas mediante ELISA para medir su potencial para detectar anticuerpos IgG anti-*T.cruzi* en suero canino, además de evaluar su reactividad cruzada con otros agentes patógenos. IBMP-8.3 presentó una sensibilidad del 100% para todos los grupos de perros evaluados, seguido de IBMP-8.4 cuya sensibilidad osciló entre 96.7% a 100%, la de IBMP-8.2 fue entre 73.3% y 87.5%, y finalmente la de IBMP-8.1

de 50% a 100%. La especificidad más alta la obtuvieron IBMP-8.2 y IBMP-8.4 con un 100%, seguidos de IBMP-8.3 con una especificidad entre 96.7 y 97.5%, por último IBMP-8.1 presentó una especificidad entre 89.1 y 100%. La menor reactividad cruzada la obtuvieron IBMP-8.2 y IBMP-8.4 con un 0%, seguidos de IBMP-8.3 con 14.3% de reactividad para leishmaniosis, pero 0% para los demás agentes patógenos. Por último IBMP-8.1 presentó los siguientes porcentajes de reactividad cruzada: anaplasmosis 16.7%, babesiosis 17.7%, dirofilariosis 12.5%, ehrlichiosis 15.4%, y leishmaniosis 0%. Se concluye que aunque ELISA es generalmente el método de elección para diagnosticar *T.cruzi* en perros, su desempeño dependerá estrictamente de la matriz antigénica empleada (Leony *et al*, 2019).

PREVENCIÓN Y CONTROL

No se debe permitir que los perros se alimenten de tejidos de animales salvajes posiblemente hospederos, se deben alojar en el interior de viviendas propiamente construidas o instalaciones con el mismo fin, especialmente durante la noche cuando los triatominos están activos. Es indispensable el uso de insecticidas de acción residual, como las permetrinas, dentro de las viviendas, instalaciones en las que permanezcan los perros y a sus alrededores, también puede emplearse el uso de collares impregnados con insecticidas. (Roca *et al*, 2015). El uso de pruebas diagnósticas de *T.cruzi* a las madres en criaderos puede ayudar a reducir la transmisión vertical.

En Colombia, el Ministerio de Salud, a través de la resolución 1738 de 1995, obliga a todos los bancos de sangre del país a realizar pruebas diagnósticas con el fin de eliminar esta vía de transmisión. Así mismo, se deben examinar a los donantes de órganos para bloquear esta posible vía de transmisión. A las madres gestantes que pueden ser portadoras de la enfermedad se les debe de realizar pruebas diagnósticas, monitorear a sus bebés y de ser necesario administrarles tratamiento. Las personas que viajen a zonas endémicas deben utilizar vestimentas gruesas, cubriendo la mayoría del cuerpo, mangas largas, pantalones largos, medias y zapatos (Rovid *et al*, 2010). Se debe evitar albergar construcciones en palma, adobe y techos de paja, que puedan contener

triatominos, y corregir grietas y fisuras en cualquier tipo de vivienda. Si es inevitable dormir en ellas, es indispensable el uso de mosquiteros impregnados con insecticidas (Pearson, 2017). Se deben cocinar los alimentos posiblemente contaminados y aplicar medidas sanitarias adecuadas en la manipulación, almacenamiento y consumo de alimentos.

Para reducir el riesgo laboral, los médicos veterinarios y demás profesionales a fin, deben implementar el uso de barreras físicas de protección para la piel y las membranas mucosas, y demás medidas de bioseguridad al manipular animales, tejidos, insectos, o cualquier tipo de material biológico potencialmente contaminado. Si se presenta una exposición accidental, se debe desinfectar inmediatamente el lugar y administrar antiparasitarios de elección frente a *T.cruzi* como medida profiláctica. Al ser un parásito intracelular, se destruye naturalmente mediante la exposición directa a la luz solar por un período de varias horas. Es susceptible a desinfectantes como el hipoclorito de sodio al 1%, etanol al 70%, soluciones a base de yodo y alcohol, glutaraldehído y formaldehído. Se puede inactivar al someterlo a temperaturas superiores a los 121°C de calor húmedo durante 15 minutos, o 160°C de calor seco durante una hora (Rovid, 2009).

VACUNAS CON *TRYPANOSOMA RANGELI*

Trypanosoma rangeli es un tripanosomátido infectivo no patógeno para los mamíferos pero sí para los triatominos (Basso & Moretti, 2017).

En un estudio realizado por Basso *et al* en el 2007, perros de diferentes razas recibieron tres dosis subcutáneas de epimastigotes de *T.rangeli* en intervalos de seis semanas. Esto indujo el desarrollo de anticuerpos anti-*T.cruzi*. Tanto el grupo control como el grupo inmunizado presentaron parasitemia detectable, pero fue menos severa y de menor duración en los animales vacunados. Curiosamente, al alimentar a *Triatoma infestans* con la sangre de perros vacunados, se obtuvo una reducción acentuada en la tasa de infección del vector. Estos resultados sugieren que la parasitemia vectorial puede reducirse con la vacunación de los perros (Eloy & Lucchis, 2009).

En otro experimento, se utilizaron dos grupos de seis ratones cada uno. El primer grupo fue vacunado con *T.rangeli* y luego expuesto a *T.cruzi*, el grupo control solamente fue expuesto a *T.cruzi*. Se utilizaron 1500 parásitos virulentos para inducir la infección. Los ratones vacunados mostraron una parasitemia muy baja, tasas de supervivencias mayores y ausencia de lesiones histológicas y autoinmunes. Mientras que los que no fueron vacunados mostraron elevada parasitemia, alta mortalidad y alteraciones histológicas severas en el tejido cardíaco, músculo esquelético, bazo e hígado (Basso, 2013).

En un estudio realizado por Basso *et al*, publicado en 2016, 18 perros domésticos de áreas rurales de Córdoba, Argentina, un área endémica de la enfermedad de Chagas, libres de la infección por *T.cruzi* recibieron tres dosis subcutáneas de una vacuna a base de epimastigotes de *T.rangeli* en los días 15, 45 y 90. Se realizó seguimiento de estos perros mediante ELISA e IFI durante los cuatro años siguientes. En el segundo año fue posible contactar con 14 perros de los 18, en el segundo con 13 y en el cuarto con 10. La inmunización indujo la formación de anticuerpos anti-*T.cruzi* que perduraron durante los cuatro años evaluados. Sin embargo, en el cuarto año los niveles de anticuerpos fueron más bajos que en el tercer año (Basso *et al*, 2016).

También se han evaluado los efectos terapéuticos de algunas vacunas. En un estudio de Basso & Moretti publicado en el 2017, 10 ratones de entre tres y cuatro semanas de vida fueron infectados con 500 tripomastigotes de *T.cruzi* y después vacunados con epimastigotes de *T.rangeli*, en diferentes tiempos durante la fase aguda de la enfermedad, en los días 5, 9 y 14. El grupo control únicamente fue infectado por *T.cruzi*. Se evaluó el curso de la infección y las inmunoglobulinas específicas producidas. Los resultados arrojaron un desenlace de la enfermedad más favorable, menor parasitemia y menor mortalidad en los animales vacunados con respecto al grupo control. Incluso la parasitemia se hizo indetectable después del día 30. Los niveles de IgG fueron significativamente más altos en el grupo vacunado entre los días 15 y 40 post infección. La IgG1 y la IgG3 tuvieron el mismo comportamiento, mientras que la

IgG2a y la IgG2b tuvieron niveles similares en ambos grupos. En la fase crónica (80-120 días post infección) los niveles de inmunoglobulinas fueron similares en ambos grupos. En conclusión, este trabajo demostró que la vacunación terapéutica con *T.rangeli* induce una mayor producción de anticuerpos reactivos, favoreciendo la eliminación de parásitos circulantes (Basso & Moretti, 2017).

TRATAMIENTO

En el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas canina se han descrito principalmente dos fármacos: el benznidazol, perteneciente al grupo de los nitroimidazoles, y el nifurtimox, perteneciente al grupo de los nitrofuranos. Estos medicamentos se utilizan en asociación con corticosteroides como la prednisona. Los severos efectos colaterales del nifurtimox han conllevado a la discontinuación de su uso, siendo el benznidazol el antiparasitario de elección, pues se ha reportado su efectividad en la fase aguda de la enfermedad y usualmente después del tratamiento los títulos de anticuerpos séricos permanecen elevados. En comparación con el nifurtimox, el benznidazol tiene menos efectos secundarios, aunque igualmente se pueden presentar, siendo uno de ellos el vómito (Stephen, 2009). En un estudio publicado en el 2012 por Santos *et al*, el uso del benznidazol en etapas crónicas de la enfermedad fue capaz de reducir las alteraciones sistólicas del corazón, lo cual se atribuyó a una supresión temporal en los niveles de parasitemia, pero se demostró que no previene el desarrollo de la cardiomiopatía (Santos *et al*, 2012). Un estudio publicado en el 2019 por Alves *et al* demostró que la combinación de benznidazol con itraconazol puede ser beneficiosa en infecciones agudas por cepas de *T.cruzi* resistentes al benznidazol, ya que reduce la parasitemia, la inflamación, la fibrosis y la mortalidad. Sin embargo, no fue efectivo para inducir una cura parasitológica, ni una reducción marcada y constante de la carga parasitaria (Alves *et al*, 2019). En otro estudio publicado en el 2019 por Santana *et al* se demostró que aunque el benznidazol no fue capaz de proveer una cura parasitológica en la fase aguda de la enfermedad, limitó la extensión

de las lesiones fibrosas en el corazón, y previno por completo el daño cardíaco al ser administrado en el inicio de la infección (Santana *et al*, 2019).

En un estudio publicado en el 2016 por Santos *et al* el benznidazol demostró tener efectos positivos al ser utilizado en la fase crónica de la enfermedad, siendo capaz de reducir significativamente la carga parasitaria 30 días después del tratamiento en un 82% de los perros infectados experimentalmente. Esta reducción inicial en la parasitemia se asoció con un daño menor en los tejidos evaluados mediante histopatología. Un año después la parasitemia aumentó progresivamente, y al realizar histopatología y ecocardiograma, las diferencias entre los animales tratados con benznidazol y los no tratados fueron prácticamente insignificativas (Santos *et al*, 2016). Por lo que el tratamiento en las etapas crónicas debe dirigirse principalmente a compensar la insuficiencia cardíaca y las disrupciones en la conducción eléctrica del corazón, ya que las patologías cardíacas son la causa principal de muerte en pacientes caninos con enfermedad de Chagas (Santos *et al*, 2016). Hay que tener presente que rara vez los tratamientos médicos resultan en una cura clínica, incluso en los casos más severos de miocarditis aguda el pronóstico es tan malo que se llega a sugerir la eutanasia (Stephen, 2009).

En un estudio publicado en el 2010 por Figueiredo *et al* se evaluaron los efectos del ravuconazol en comparación con el benznidazol para el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad de Chagas en cachorros de cuatro meses infectados experimentalmente con diferentes cepas de *T.cruzi* (Y y Berenice-78). El primer hallazgo fue que el ravuconazol no generó efectos adversos en ninguno de los perros tratados, y se consideró menos tóxico que el benznidazol, ya que los animales tratados con ravuconazol tuvieron ganancias de peso similares a los animales sanos, y en algunos casos los que fueron tratados con benznidazol tuvieron pérdidas de peso significativas. Sin embargo, seis meses después de tratamiento no había diferencias significativas entre la ganancia de peso de ambos grupos. En ambos grupos, la parasitemia fue inhibida tras el primer día de tratamiento de manera permanente con

un 100% de supervivencia. 30 días después de iniciado el tratamiento se realizó hemocultivo, las muestras negativas para los animales tratados con ravuconazol fueron de 80 y 100% en las cepas Y y Berenice-78, respectivamente. En el PCR 40 y 60% fueron negativos. Al repetir PCR tras tres meses 60 y 80% fueron negativos. Mientras que los animales tratados con benzinidazol fueron 100% negativos en todos los casos. Ambos grupos fueron negativos mediante ELISA tras 30 días de iniciado el tratamiento. Se concluyó que el ravuconazol es capaz de disminuir la carga parasitaria pero no de brindar una cura parasitológica como sí lo hizo en benzinidazol en la etapa aguda de la enfermedad. Los animales fueron eutanasiados para evaluar el atrio derecho del corazón mediante histopatología. Para la cepa Y, los animales tratados con ravuconazol presentaron 20% menos cantidad de infiltrado inflamatorio que los animales que no recibieron ningún tipo de tratamiento, además de presentar una reducción significativa en la cantidad de lesiones fibrosas (deposición de colágeno intrafascicular). Los resultados del benzinidazol frente a esta cepa fueron similares. Para la cepa Berenice-78, el tratamiento con ravuconazol no tuvo capacidad de reducir las lesiones inflamatorias y fibrosas con respecto al grupo no tratado, mientras que el benzinidazol proporcionó una protección casi completa. También se evaluó la expresión de IFN- γ e IL-10 por parte del tejido cardíaco mediante PCR, en orden de evaluar lesiones cardíacas asociadas a citoquinas. Para la cepa Berenice-78, los animales tratados presentaron una reducción significativa de IFN- γ y un aumento de IL-10 en comparación a los no tratados. Para la cepa Y, los animales tratados con ravuconazol no mostraron diferencias en los niveles de citoquinas con respecto a los no tratados. Las lesiones cardíacas de los animales tratados con benzinidazol para esta cepa fueron significativamente menores, al igual que los niveles de IFN- γ producidos. Esto demuestra que el ravuconazol es capaz de reducir la severidad de las lesiones cardíacas, pero su efectividad dependerá de la cepa de *T.cruzi* a la que se enfrente (Figueiredo *et al*, 2010).

En conclusión, la efectividad del tratamiento dependerá principalmente de la prontitud

con la que se efectúe, siendo mucho más prometedor al administrarse en la fase aguda de la enfermedad, y también de la cepa infectiva, teniendo en cuenta que existen cepas resistentes al benzinidazol, que es el tratamiento de elección, por lo cual es necesario continuar investigando acerca de fármacos que puedan proporcionar una cura parasitológica para estas cepas, o al menos atenuar los efectos patógenos de las mismas. En la tabla 7 se presentan los fármacos más utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en caninos y su posología.

Tabla 7. Fármacos utilizados para la enfermedad de Chagas en caninos y su posología

Fármaco	Vía	mg/kg	Frecuencia	Duración
Benzinidazol	PO	5-7	SID	60 días
Nifurtimox	PO	2-7	QID	90-150 días
Ravuconazol	PO	12	BID	90 días
Prednisona	PO	0,5	BID	30 días

Stephen, 2009; Figueiredo, 2010,
David & Gookin, 2018

DISCUSIÓN

Debido a que la tripanosomosis americana canina frecuentemente no se tiene en cuenta en la clínica diaria como diagnóstico diferencial, lo primero que se debe hacer es una difusión amplia de información, conceptos y recomendaciones. Es importante continuar enriqueciendo y actualizando las fuentes bibliográficas acerca de esta enfermedad en caninos, pues los estudios epidemiológicos señalan que es una enfermedad con alta prevalencia en los caninos de Colombia (Cantillo *et al*, 2015; Mesa *et al*, 2018), y por ende el conocimiento y la preparación profesional por parte de los médicos veterinarios en esta área debe considerarse una prioridad. Es imprescindible realizar más estudios de la caracterización clínica de la enfermedad de Chagas en caninos, ya que los que hay hasta el momento son escasos y desactualizados, y es clave para los médicos veterinarios poder identificar las manifestaciones clínicas de la enfermedad para que no se siga pasando por alto o diagnosticando una vez que el animal ha muerto o alcanzado un estado donde los efectos de la miocardiopatía son

irreversibles y no controlables mediante tratamiento médico. Una vez dada a conocer la enfermedad, será más sencillo instaurar protocolos diagnósticos y terapéuticos para el personal que se desempeña en la medicina veterinaria de pequeños animales en Colombia.

La vigilancia entomológica es otro aspecto a tener en cuenta, ya que la transmisión vectorial es el medio más importante para propagar la enfermedad de Chagas (OPS, 2018), por lo que esta herramienta es indispensable para reforzar las estrategias de control en cuanto a este tipo de transmisión y la evaluación del riesgo que representan las especies silvestres de triatomíneos en Colombia, ya que las especies domiciliarias han recibido mayor atención debido a su importancia epidemiológica, lo que ha hecho pasar a segundo plano los estudios de las especies silvestres, que no se deberían descartar como posibles vectores (Guhl *et al*, 2007). Se deben implementar estrategias profilácticas efectivas como la fumigación de las zonas en las que los vectores son endémicos. Bern *et al* señalan que tan solo en Colombia, en el año 2008 el costo estimado de la atención médica para las personas con enfermedad de Chagas fue de aproximadamente US\$ 267 millones, mientras que la fumigación con insecticidas para controlar los vectores costaría alrededor de US\$ 5 millones anuales. Es decir, menos de un 2% del costo correspondiente a la atención médica (Bern *et al*, 2011), por lo que la estrategia principal para la erradicación de la enfermedad de Chagas se basa específicamente en el control de los triatomíneos como vectores biológicos.

Es fundamental tener presente el papel epidemiológico que desempeñan los perros como reservorios de *Trypanosoma cruzi*, ya que permiten el mantenimiento del ciclo domiciliario y son 14 veces más efectivos que los humanos para propagar el parásito hacia sus vectores (Emory University, 2010), con el consiguiente riesgo para el desarrollo de infecciones humanas, constituyendo un problema importante de salud pública. Por esto es necesario implementar estrategias que reduzcan el riesgo de contacto entre los triatomíneos y los perros, especialmente en áreas endémicas, como el uso de collares impregnados con insecticidas que también

contribuyen a la prevención de la infestación domiciliar (Turriago, 2008), y el desarrollo de estrategias profilácticas como vacunas eficaces en base a las que se han ensayado con *Trypanosoma rangeli*, que aunque hasta el momento no han logrado ofrecer una inmunización completa, sí han sido capaces de reducir la carga parasitaria, los efectos más severos de la enfermedad y las tasas de mortalidad (Eloy & Lucheis, 2009; Basso *et al*, 2016), por lo que estos estudios son prometedores para el futuro desarrollo de métodos profilácticos que brinden una inmunización competente y duradera. Debido a la importancia epidemiológica que poseen los perros, también es necesario realizar más estudios acerca de la prevalencia de la tripanosomosis americana en los perros colombianos, ya que este tipo de estudios en Colombia son escasos y en su mayoría desactualizados. Así mismo, se debe fortalecer la vigilancia epidemiológica en esta especie, particularmente en las áreas endémicas del país.

La realización de estudios más profundos acerca del rol del sistema inmune en la enfermedad de Chagas también podría contribuir a la generación de medidas de intervención profilácticas e incluso terapéuticas, además de brindar una comprensión más amplia de la fisiopatología de la enfermedad, la cual no está entendida por completo en la actualidad. En cuanto al diagnóstico de la tripanosomosis americana, lo ideal es emplear al menos dos técnicas diferentes para confirmar el caso, y al menos una de las pruebas ejecutadas debe ser un método serológico, pues son los indicados para la detección de esta enfermedad en caninos. Sin embargo, en Colombia es necesario hacer investigaciones que puedan proveer métodos diagnósticos con mayor sensibilidad y especificidad, además de descartar la posibilidad de presentar reactividad cruzada con otros agentes patógenos, como lo han hecho algunos estudios realizados recientemente en Brasil (Leony *et al*, 2019). Otros autores también sugieren la evaluación de muestras seriadas bajo el mismo método diagnóstico para aumentar la sensibilidad de la prueba, la cual sube notablemente al realizar al menos dos muestras seriadas (Enriquez *et al*, 2013). Con respecto al tratamiento de la enfermedad en caninos, el medicamento de elección es el benznidazol, que aunque

actualmente no ofrece una cura parasitológica, es capaz de prevenir por completo el desarrollo de cardiomiopatías al ser administrado en la fase inicial de la enfermedad (Santana *et al*, 2019). Sin embargo, su falta de efectividad en las etapas crónicas y la existencia de cepas de *T.cruzi* resistentes (Santos *et al*, 2016; Alves *et al*, 2019) implican la necesidad del avance en cuanto a investigaciones que puedan proveer tratamientos efectivos y seguros. Hasta el momento el tratamiento en la etapa crónica de la enfermedad debe

ser paliativo, enfocándose en compensar la insuficiencia cardíaca y las disrupciones en la conducción eléctrica del corazón, ya que las patologías cardíacas son la causa principal de muerte en pacientes caninos con enfermedad de Chagas (Santos *et al*, 2016). Mientras no existan tratamientos efectivos, será incluso más imprescindible hacer énfasis en la elaboración, desarrollo e implementación de estrategias que se dirijan principalmente a la prevención de la enfermedad.

CONCLUSIONES

- Mediante el desarrollo de la monografía fue posible evidenciar que en ciertos aspectos la información acerca de la enfermedad de Chagas canina es escasa y desactualizada, por lo que se requieren más estudios de caracterización clínica que representen una fuente bibliográfica actual y confiable que permita a los médicos veterinarios identificar la enfermedad en sus pacientes y así diagnosticarla correctamente y tratarla dentro de un tiempo prudente. Así mismo, se requieren estudios epidemiológicos a nivel nacional que permitan una aproximación real de la situación actual de esta enfermedad en los caninos colombianos, especialmente teniendo en cuenta que representan un problema de salud pública. La realización de estudios entomológicos actualizados también se debe considerar como una herramienta fundamental para poder elaborar y ejecutar estrategias de control sobre la transmisión vectorial.
- Los avances investigativos respecto a la tripanosomosis americana en los perros deben dirigirse principalmente hacia la prevención como estrategia fundamental para la erradicación de la enfermedad, específicamente hacia la investigación entomológica en cuanto a la distribución de los triatominos en Colombia y el riesgo que representan sus diferentes especies, lo cual permitirá el posterior desarrollo de estrategias efectivas de control vectorial, y también hacia la investigación y el desarrollo de vacunas capaces de proveer una inmunización óptima.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES E, VIEIRA F, CUNHA L, TAVARES M, DA SILVA K, ABREU P, MARTINS C, DE LANA M. 2019. Benzimidazole, itraconazole and their combination in the treatment of acute experimental Chagas disease in dogs. *Experimental Parasitology*. Vol. 204.
- ARCE M, CARRILLO S, MOLINA R, MARTÍNEZ M, CEDILLO J, HENAO Y, RODRIGUEZ O. 2017. Seropositivity for *Trypanosoma cruzi* in domestic dogs from Sonora, Mexico. *Infectious Diseases of Poverty*. Vol.6.
- BARBOSA Y, FREITAS C, MAGALHAES J, REGINALDO M, D'ESCOFFIER L, DO VALLE T, MONTE T, GIL H, KAZIMOTO T, ALBANO S. 2018. Natural infection by *Trypanosoma cruzi* in triatomines and seropositivity for Chagas disease of dogs in rural areas of Rio Grande do Norte, Brazil. *The journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine*. Vol.51no2.
- BASSO B. 2013. Modulation of immune response in experimental Chagas disease. *World Journal of Experimental Medicine*. 3(1):1-10.
- BASSO B, MARINI V, GAUNA D, FRIAS M. 2016. Vaccination of dogs with *Trypanosoma rangeli* induces antibodies against *Trypanosoma cruzi* in rural area of Córdoba, Argentina. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, Vol.111(4): 271-274.

- BASSO B, MORETTI E. 2017. Experimental Chagas disease: Therapeutic Vaccination with *Trypanosoma rangeli* Modulates the Antibody Response and Helps to control *Trypanosoma cruzi* infection. *Journal of Veterinary Medicine and Research*. 4(1): 1066.
- BERN C, KJOS S, YABSLEY M, MONTGOMERY S. 2011. *Trypanosoma cruzi* and Chagas disease in the United States. *Clinical Microbiology Reviews*. 24(4):655-681.
- BERRIZBEITIA M, LUIS J, CARZOLA V, RODRÍGUEZ J, CÁCERES A, QUIÑONES W. 2013. Seroprevalencia de la infección por *Trypanosoma cruzi* en *Canis familiaris* del estado Sucre, Venezuela. *Rev. Biomédica*. Vol.33 Issue 2, p214-225.
- BINDA, J, TROVA G, ALONSO M, PEREYRA W, SÁNCHEZ O. 2016. Presencia de infección por *Trypanosoma cruzi* y *Toxoplasma gondii* en perros domésticos en localidades rurales en el noreste argentino. *Revista de patología tropical*. Vol. 45 (1):66-76.
- BOTERO A, ORTIZ S, MUÑOZ S, TRIANA O, SOLARI A. 2010. Differentiation of *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma rangeli* of Colombia using minicircle hybridization tests. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. Vol. 68 (3).
- BOWMAN D. 2009. *Georgis Parasitología veterinária 9ª edição*. Saunders, Elsevier Inc. Brasil.
- CANTILLO O, GARCÉS E, GÓMEZ A, CORTÉS L, PEREIRA A, MARCET P, 2015. Eco-epidemiological study of an endemic Chagas disease region in northern Colombia reveals the importance of *Triatoma maculata* (Hemiptera: Reduviidae), dogs and *Didelphis marsupialis* in *Trypanosoma cruzi* maintenance.
- CANTILLO O, GÓMEZ A, SALAZAR D, MEJÍA A, CALLE J, TRIANA O. 2010. Distribución geográfica y epidemiología de la fauna de triatomíneos (Reduviidae: Triatominae) en la Isla Margarita del departamento de Bolívar, Colombia. *Biomédica* 30:382-89.
- CASTRO O, LLACA J, 2013. *Trypanosoma cruzi*. Rodríguez E. *Parasitología médica*. Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V. México D.F.
- DAVIS J & GOOKIN J. 2018. Antiprotozoan drugs. *Veterian key*, Chapter 42.
- DOSREIS G. 2011. Evasion of immune response by *Trypanosoma cruzi*, the etiological agent of Chagas disease. *Rio de Janeiro. Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. Vol.44 no.2. 84-90.
- ELOY L, LUCHEIS S. 2009. Canine trypanosomiasis: etiology of infection and implications for public health. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. Vol.15 No.4.
- ELOY L, LUCHEIS S. 2012. Hemoculture and Polymerase Chain Reaction Using Primers TCZ 1/TCZ 2 for the Diagnosis of Canine and Feline Trypanosomiasis, *ISRN Vet Sci. Brazil*. Vol 2012: 419378.
- EMORY UNIVERSITY. 2010. Dogs may help collar Chagas disease: Researchers propose new ways to combat prevalent public health challenge. *ScienceDaily*.
- ENRIQUEZ G, CARDINAL M, OROZCO M, SCHIJMAN A, GÜRTLER R. 2013. Detection of *Trypanosoma cruzi* infection in naturally infected dogs and cats using serological, parasitological and molecular methods. *Acta Tropica*. Vol.126 (3):211-7.
- ESTEBAN L, MONTES J, ANGULO V. 2017. Diversidad de Triatominae (Hemiptera:

Reduviidae) en Santander, Colombia: implicaciones epidemiológicas. *Biomédica*; 37: 42-52.

- FIGUEIREDO L, SANTANA I, DA MATTA P, CREPALDE G, DE LANA M, MARTINS C, TALVANI A, URBINA J, BAHIA M. 2010. Effects of Ravuconazole Treatment on Parasit Load and Immune Response in Dogs Experimentally Infected with *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 2979-2986.
- GALAVIZ L, MERCADO R, ZÁRATE J, MOLINA Z. 2017. Prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in dogs and small mammals in Nuevo León, México. *Rev. argentina de microbiología*. Vol. 49(3):216-223.
- GUHL F, AGUILERA G, PINTO N, VERGARA D. 2007. Actualización de la distribución geográfica y ecoepidemiología de la fauna de triatominos (Reduviidae: Triatominae) en Colombia. *Biomédica*; 27 (Supl. 1):143-62.
- INSTITUTO NACIONAL DE SALUD (INS). 2018. Enfermedad de Chagas: Retos para la vigilancia en salud pública. *Boletín Epidemiológico Semanal (BES)* 44. (Colombia).
- JAIMES J, TRIANA O, CANTILLO O, HERNÁNDEZ C, RAMÍREZ J, GÓNGORA O, 2017. Molecular and serological detection of *Trypanosoma cruzi* in dogs (canis lupus familiaris) suggests potential transmission risk in areas of recent acute Chagas disease outbreaks in Colombia.
- KJOS S, SNOWDEN K, CRAIG T, LEWIS B, RONALD N, OLSON J. 2008. Distribution and characterization of canine Chagas disease in Texas. *Veterinary Parasitology*; 152: 249-256.
- LARRONDO G. 2017. Presencia de *Trypanosoma cruzi* en caninos de la comuna de Tiltil, región metropolitana. Universidad de Chile. Santiago, Chile.
- LEE B, BACON K, BOTTAZZI ME, HOTEZ P, 2013. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *The Lancet Infectious Diseases*; 13 (4): 342-348.
- LEONY L, FREITAS N, DELREI R, CARNEIRO C, REIS A, JANSEN A, XAVIER S, GOMES Y, SILVA E, REIS M, FRAGA D, CELEDON P, ZANCHIN N, TORRES F, SANTOS T. 2019. Performance of recombinant chimeric proteins in the serological diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection in dogs, *Neglected Tropical Diseases*, Brasil.
- MANRIQUE D, MANRIQUE F, LORCA M, OSPINA, J, 2012. Prevalence of antibodies for *Trypanosoma cruzi* in canines from two endemic municipalities of Boyacá.
- MESA P, PARRA G, CARRIÓN A, CASAS A, PATIÑO, A, DÍAZ K, GARZÓN S, ALMANSA J, BERNAL Y, HERNÁNDEZ C, PEDRAZA A, TORRES O, 2018. *Trypanosoma cruzi* infection in naturally infected dogs from an endemic region of Cundinamarca, Colombia.
- MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL (MINSALUD), 2013. *Enfermedad de Chagas Memorias*. Federación Médica Colombiana. Bogotá D.C., Colombia.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS), 2015. Chagas Disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Trypanosoma cruzi* infection, transmission and disease. *Weekly epidemiological record*; 90 (6): 33-43.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS), 2018. La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana).

- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS), 2018. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Washington D.C.
- PEARSON R. 2017. Chagas Disease (American Trypanosomiasis). Merck Manual Professional Version. New Jersey, USA.
- PORTUGAL C, GARCÍA Z, MONTEÓN V, CHÁVEZ V, OLAMENDI M, RAMOS C. 2011. Anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi* en humanos y perros y presencia del parásito en *Meccus pallidipennis* en la localidad de Puente Pantitlán, Morelos, México. *Revista Biomédica*. Vol.22:66-75.
- QUIRÓS O, JARAMILLO N, ANGULO V, PARRA G. 2017. *Triatoma dimidiata* en Colombia; distribución, ecología, e importancia epidemiológica. *Revista Biomédica*. Vol.37:274-85.
- RAMÍREZ J, TURRIAGO B, TAPIA G, GUHL F. 2013. Understanding the role of dogs (*Canis lupus familiaris*) in the transmission dynamics of *Trypanosoma cruzi* genotypes in Colombia.
- ROCA C, SORIANO A, DÍAZ L, GASCÓN J, 2015. Documento de consenso sobre el abordaje de la enfermedad de Chagas en atención primaria de salud de áreas no endémicas. *Atención primaria (España)* 47 (5):398-317.
- ROMERO M, SÁNCHEZ J, 2008. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* by the Western Blot technique in canine population in the state of Tolima, Colombia.
- ROSAS A, OJEDA G, BARRIOS A, OTTEO M, MARUÑAK S. 2016. Tripanosomiasis americana en un canino del nordeste argentino. Reporte del caso clínico. *Revista veterinaria*. Vol.27: 1.
- ROVID, A. 2009. Enfermedad de Chagas. The Center for Food Security & Public Health. Iowa State University of Science and Technology, USA.
- ROVID A, ROTH A, GALYON J, LOFSTCDT J, LENARDÓN M. 2010. Enfermedades Emergentes y Exóticas de los Animales. The Center for Food Security and Public Health and the Institute for International Cooperation in Animal Biologics. Iowa, USA. págs. 277-279.
- SANTANA I, MENEZES A, FIGUEIREDO L, DA SILVA A, DIAS R, CALDAS S, BAHIA M. 2019. Parasitaemia and parasitic load are limited targets of the aetiological treatment to control the progression of cardiac fibrosis and chronic cardiomyopathy in *Trypanosoma cruzi* infected dogs. *Acta Tropica*; 189: 30-38.
- SANTOS F, LIMA W, GRAVEL A, MARTINS T, TALVANI A, TORRES R, BAHIA M. 2012. Cardiomyopathy prognosis after benznidazole treatment in chronic canine Chagas disease. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Vol. 67(8): 1987-95.
- SANTOS F, MAZZETI A, CALDAS S, GONÇALVES K, LIMA W, TORRES R, BAHIA M. 2016. Chagas cardiomyopathy: The potential efecto of benznidazole treatment on diastolic dysfunction and cardiac damage in dogs chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. *Acta Tropica*; 161: 44-54.
- SNOWDEN K, KJOS S. 2016. American trypanosomiasis. *Veterian key*, Chapter 72.
- STEPHEN C. 2009. Canine Chagas Disease (American Trypanosomiasis) in North America. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*; 39: 1055-1066.
- TAVARES V, SILVA Y, RODRIGUES A, SILVA J, SILVA L, OLIVEIRA E, RAMIREZ R, FERNANDES J. 2015. Dogs infection by *Trypanosoma cruzi* in São Domingos do Capim, State of Pará,

Brazil. Revista Brasileira de Medicina Veterinária. Vol.37 (Supl.1):106-112.

- TURRIAGO B, VALLEJO G, GUHL F, 2008. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* in dogs from two endemic areas of Colombia. Revista Med, vol.16 no.1.
- ULON S, ZORZO L, MUZZIO N, MACHUCA L, MARUNAK S. 2018. Seroprevalencia de *T.cruzi* en caninos de distintos tipos de viviendas de un barrio periférico de Corrientes, Argentina. Revista Veterinaria. Vol. 29 Issue 2, p133.
- UMEZAWA E, SOUZA A, PINEDO V, MARCONDES M, MARCILI A, CAMARGO L, CAMACHO A, STOLF A, TEIXEIRA M. 2009. TESA-blot for the diagnosis of Chagas disease in dogs from co-endemic regions for *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma evansi* and *Leishmania chagasi*, Acta Tropica. Vol.111 (1):15-20.
- URIBARREN T, 2018. Enfermedad de Chagas. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Ciudad de México, México.
- YOSHIDA, N, 2008. *Trypanosoma cruzi* infection by oral route. How the interplay between parasite and host components modulates infectivity.
- ZANETTE M, FELIX DE LIMAN V, LAURENTI M, ROSSI C, VIDES J, VIEIRA R, BIONDO A, MARCONDES M. 2014 Serological cross-reactivity of *Trypanosoma cruzi*, *Ehrlichia canis*, *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum* and *Babesia canis* to *Leishmania infantum chagasi* tests in dogs, Rev. Soc. Bras. Med. Trop. vol.47 no.1.

FIRMA DIRECTOR (V. B.)

Fernando Borda Rojas