

Medicina tropical: Biología de la infección por *Trypanosoma cruzi*

Castaño Orozco, Maria Eugenia

Universidad Cooperativa de Colombia, Facultad de Ciencias de la Salud, Medicina, Medellín y Envigado

mariae.castano@campusucc.edu.co



CvLAC:

http://scienti.colciencias.gov.co:8081/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000089362

Trypanosoma cruzi es el agente etiológico de la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas, enfermedad zoonótica que se ha encontrado no solo en Latinoamérica, donde es endémica en 21 países continentales (1), sino también en otras regiones del mundo (2) como Canadá, Estados Unidos, Europa, África, el Mediterráneo oriental y países del Pacífico occidental (1). *T. cruzi* fue descubierto por Carlos Ribeiro Justiniano Chagas en 1909, así como su mecanismo de infección y varias etapas clínicas de la enfermedad (3). Este protozoo se caracteriza por la presencia de un flagelo y una única mitocondria, en la cual se localiza un organelo que contiene DNA, conocido como kinetoplasto (3).

La especie *T. cruzi* está dividida en 6 grupos genéticos llamados TcI a TcVI, con un grupo adicional llamado TcBat (3, 4), asociados además a la virulencia del parásito, patogenicidad y manifestaciones clínicas de la enfermedad que causa (5).

Ciclo biológico

El ciclo biológico completo de *T. cruzi* se desarrolla generalmente en 2 tipos de hospedero: los mamíferos (hospederos vertebrados) y varias especies de vectores triatominos del orden Hemiptera, familia Reduviidae, géneros *Triatoma*, *Rhodnius* y *Panstrongylus* (hospederos invertebrados y vectores) (3, 6, 7). También se han encontrado formas extracelulares (epimastigotes y tripomastigotes) en glándulas odoríferas de *Didelphis aurita* (4), convirtiendo estas zarigüeyas en reservorios y vectores. El rango de mamíferos que infecta *T. cruzi* es bastante amplio e incluye más de 100 especies de mamíferos (7), incluyendo marsupiales, roedores, carnívoros, primates y murciélagos (5).

Cuando un triatomino se alimenta de un hospedero infectado, los tripomastigotes ingeridos se diferencian en epimastigotes en el intestino medio, donde posteriormente se multiplican por fisión binaria longitudinal (3, 6). Luego migran al intestino grueso, donde se diferencian a tripomastigotes metacíclicos infecciosos; al alimentarse nuevamente de un mamífero, el triatomino libera estos tripomastigotes en las heces, que ingresan principalmente a través de las escoriaciones en la piel del hospedero membranas mucosas o a través de (6, 7).

Infeción en mamíferos

T. cruzi puede transmitirse al ser humano a través de diferentes rutas: Vectorial (principal ruta, descrita en el ciclo biológico), ingestión de alimentos o a través de la lactancia materna (2), intercambio sexual (8), transplacentaria (9), transfusión de sangre o sus derivados (7) y trasplante de órganos (4).

La ruta de infección digestiva ha ampliado la presencia de enfermedad de Chagas en diferentes zonas países; se ha demostrado infección a través del consumo de carne mal cocida, sangre de armadillo. También se han detectado jugos contaminados con tripomastigotes, frecuentemente provenientes de tiaminos triturados durante la preparación, incluyendo jugo de açai, caña de azúcar, naranja, mango (2), guayaba, entre otros y también de algunos alimentos sólidos (4). La literatura reporta que *T. cruzi* puede sobrevivir durante más de 24 horas en las bebidas (2), lo que hace este mecanismo de infección bastante eficiente. También se han detectado heces de zarigüeya en alimentos como verduras como fuente de infección (2).

A diferencia de la infección asociada a vectores, la vía digestiva se caracteriza por presentar gran cantidad de signos y síntomas y por una alta letalidad; probablemente esto se asocia con la mayor eficiencia en la penetración a nivel de la mucosa gástrica y por mayor cantidad de inóculo (2). Por su parte, la transmisión sexual ofrece el potencial de dispersar la infección por *T. cruzi* a todo el mundo, debido a la persistencia de formas parasitarias en órganos reproductores masculinos y femeninos (8).

La transmisión congénita puede variar entre el 5 y el 10%; más del 60% de los recién nacidos infectados a través de esta ruta son asintomáticos o tienen manifestaciones clínicas no específicas (10).

La infección a través de transfusión sanguínea es menos frecuente; se requiere de un donante con parasitemia, lo que ocurre principalmente durante la fase aguda de la enfermedad (10). Sin embargo, cabe aclarar que el parásito se puede encontrar en sangre de una persona infectada incluso por años. *T. cruzi* puede permanecer infeccioso en eritrocitos almacenados a 4°C hasta por 18 días, y en plaquetas hasta por 250 días a 22°C; incluso pueden resistir a congelación (10). La eficiencia de la transmisión a través de transfusión depende principalmente de la cantidad de producto usado y de la parasitemia del donante.

La forma infectante en los productos sanguíneos es el tripomastigote, a diferencia de la transmisión por trasplante de órganos donde se implantan principalmente amastigotes (9); se ha demostrado transmisión a través de trasplante de riñón, páncreas, hígado, corazón y médula ósea (10).

Entrada: El establecimiento de la infección depende de la interacción de diversas moléculas del parásito con componentes celulares del hospedero; en este proceso participan varias glicoproteínas, proteínas con actividad de lectina presentes tanto en el parásito como el hospedero (3. de Lana M 2017). En el sitio de entrada, los tripomastigotes invaden principalmente células fagocíticas a través de fagocitosis; también pueden ingresar a otros tipos de células por vías de señalización que llevan a movilización de Ca²⁺ (3), así como la interacción de ácido siálico

presente también en el parásito y el hospedero (3). Los tripomastigotes normalmente presentan en su membrana transialidasa, neuramidasa (3) mucina y proteínas asociadas a mucina, entre otras (7), las cuales facilitan su interacción con las células vertebradas. Otras investigaciones han demostrado el uso de receptores tipo LDL (lipoproteína de baja densidad) por parte de *T. cruzi* para entrar a fibroblastos y cardiomiocitos (7), contribuyendo a la patogénesis asociada a lesiones cardíacas.

Durante la replicación inicial, la infiltración de linfocitos T CD8+ se puede demorar de 10 a 12 días, facilitando así la supervivencia del parásito (7). El tripomastigote se encuentra al interior de la célula mamífera inicialmente en una vacuola parasitófora; su formación puede estar mediada por la fusión directa de lisosomas con la membrana en el sitio de adherencia del parásito, por la invaginación de la membrana plasmática (células fagocíticas) o por interacción con células no fagocíticas con participación de fosfatidilinositol 3 kinasa PI3-kinasa (3, 7). Una vez en el interior de la célula hospedera, los parásitos secretan hemolisina TC-Tox que, a pH bajo, destruye la membrana de la vacuola parasitófora (3, 7). Una vez libres en el citoplasma, los tripomastigotes se diferencian en amastigotes que luego se multiplican por fisión binaria por hasta 9 ciclos (3); luego los amastigotes se diferencian en tripomastigotes. Estos últimos son liberados de la célula infectada por ruptura de la membrana citoplásmica; entran al torrente sanguíneo, a través del cual alcanzan diferentes tejidos, incluyendo corazón, colon, bazo, hígado, vejiga, placenta, pulmones, riñón, cerebro y tejido adiposo (6), entre otros.

Traslocación a tejidos: El paso de los parásitos desde los vasos sanguíneos hacia los tejidos involucra diferentes etapas, incluyendo el secuestro, la alteración de la permeabilidad vascular y la migración parasitaria. La adherencia a las células endoteliales está mediada principalmente por el flagelo de los tripomastigotes, y en ocasiones por la aparición de proyecciones flagelares semejantes a filopodios ricos en lectina que ayudan a la unión entre el flagelo y los residuos de ácido siálico de la superficie de las células endoteliales (6). La infección parasitaria puede inducir cambios en la permeabilidad vascular, permitiendo la difusión del tripomastigote a través de las uniones celulares.

En estos tejidos, los tripomastigotes pueden infectar gran variedad de células, con tropismo por células de músculo liso y músculo cardíaco (7); al interior de la célula infectada los tripomastigotes se diferencian en amastigotes que se replican y se repite el ciclo (6); sin embargo, la patología más severa ocurre principalmente en corazón y sistema digestivo. La invasión parasitaria de cardiomiocitos es la causa de la cardiopatía chagásica, una enfermedad crónica que afecta a un tercio de los pacientes infectados y que desencadena en una insuficiencia cardíaca, arritmia ventricular y patología cardiovascular y pulmonar (6). En sistema digestivo se presenta un daño severo en el sistema nervioso entérico.

La invasión celular por *T. cruzi* está mediada por vías de señalización inducidas por el parásito, que generalmente resultan en la formación de una vacuola unida a la membrana, con un posterior escape del parásito al citoplasma de la célula infectada (6).

Presentación clínica

La infección aguda por *T. cruzi* puede ser asintomática y autolimitada (8); durante esta fase existe una parasitemia detectable que puede asociarse a síntomas semejantes a la gripe (10), con fiebre, malestar general y linfadenopatías. Luego los pacientes entran en una fase asintomática, que puede durar hasta décadas, en la cual la parasitemia generalmente es indetectable; a esta fase se le conoce como indeterminada (10). Durante esta fase generalmente no se presenta transmisión por transfusión de sangre, pero si puede haber transmisión por la ruta congénita.

Aproximadamente 30% de los pacientes que se encuentran en fase indeterminada progresan a una forma crónica, en la cual 20-30% de las personas infectadas desarrollan patologías irreversibles en el corazón (94.5%) o el sistema digestivo (4.5%); los pacientes con esta última condición desarrollan megasíndromes digestivos, caracterizados por megaesófago y megacolon (6. Silva 2019)., donde las lesiones son causadas simultáneamente por el parásito y el hospedero. Específicamente, las lesiones del tracto digestivo son atribuidas a la persistencia en las células de estos órganos, resultando en destrucción celular e inflamación asociada y una reacción autoinmune en la cual el parásito modula los linfocitos para evadir la respuesta celular contra parásitos libres y disparar la destrucción de células del hospedero (6). La localización en tejidos puede reducir la evidencia de enfermedad si los parásitos cursan con una infección latente o una replicación más lenta.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Chagas disease (American trypanosomiasis). Available: https://www.who.int/health-topics/chagas-disease#tab=tab_1
2. Filigheddu, M.T., Górgolas, M., Ramos, J.M.. (2017). Enfermedad de Chagas de transmisión oral. Medicina Clínica, 148(3):125-131. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.10.038>
3. de Lana, M., de Menezes, E.M. (2017) Biology of *Trypanosoma cruzi* and biological diversity. American Trypanosomiasis Chagas Disease (Second Edition), 345-369. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801029-7.00016-2>
4. Jansen, A.M., Xavier, S.C.C., Roque, A.L.R. (2020). Landmarks of the Knowledge and *Trypanosoma cruzi* Biology in the Wild Environment. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 10: 10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00010>

5. Coura, J.R., Junqueira, A.C.V., Fernandes, O., Valente, S.A., Miles, M.A. (2002). Emerging Chagas disease in Amazonian Brazil. *Trends in Parasitology*, 18(4): 171-6.
[https://doi.org/10.1016/S1471-4922\(01\)02200-0](https://doi.org/10.1016/S1471-4922(01)02200-0)
6. Silva-Pereira, S., Trindade, S., De Niz, M., Figueiredo, L.M. (2019). Tissue tropism in parasitic diseases. *Open Biology*, 9: 190036. <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.190036>
7. Esch, K.J., Petersen, C.A. (2013). Transmission and Epidemiology of Zoonotic Protozoal Diseases of Companion Animals. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(1):58-85. doi: 10.1128/CMR.00067-12
8. Araujo, P.F., Almeida, A.B., Pimentel, C.F., Silva, A.R., Sousa, A., Valente, S.A., Valente, V.C., Britto, M.M., Rosa, A.C., Alves, R.M., Hagström, L., Teixeira, A.R. (2017). Sexual transmission of American trypanosomiasis in humans: a new potential pandemic route for Chagas parasites. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 112(6):437-446.
<http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760160538>
9. Murcia, L., Carrilero, B., Muñoz-Davila, M.J., Thomas, M.C., López, M.C., Segovia, M. (2013). Risk Factors and Primary Prevention of Congenital Chagas Disease in a Nonendemic Country. *Clinical Infectious Diseases*, 56(4):496–502.
<https://doi.org/10.1093/cid/cis910>
10. Gómez, L.A., Gutierrez, F.R.S., Penuela, O.A. (2019). Trypanosoma cruzi infection in transfusion medicine. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 41(3):262–267.
<https://doi.org/10.1016/j.htct.2018.12.001>