

Persistencia de *Trypanosoma cruzi* en el endotelio arterial de ratas Wistar alimentadas con dieta rica en grasa

Persistence of *Trypanosoma cruzi* in the arterial endothelium of Wistar rats fed a diet rich in fats

Elio Antonio Moreno Balza^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4158-6111>

Maritza E. Alarcón¹ <https://orcid.org/0000-0001-9035-0933>

Lucy V. Sánchez Uzcategui¹ <https://orcid.org/0009-0009-0316-8232>

Sonia Araujo¹ <https://orcid.org/0000-0001-9133-1267>

Agustina Rojas¹ <https://orcid.org/0000-0001-7977-4428>

¹Laboratorio de Parasitología Experimental (LAPEX), Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

* Autor para correspondencia: eliomorenob@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: la ateromatosis y la enfermedad de Chagas se consideran enfermedades cardiovasculares inflamatorias crónicas.

Objetivo: evaluar la instauración de ambas patologías en ratas Wistar hembras (*Rattus norvegicus*), cuando factores externos como la infección por *Trypanosoma cruzi* y la ingestión de dieta rica en grasa, afectan su bienestar.

Métodos: ratas juveniles infectadas con 2×10^4 tripomastigotes metacíclicas de *T. cruzi* (A=8) y ratas sanas (C=7), fueron alimentadas durante tres meses con tacos de perrarina^R embebidos en grasa de cerdo líquida (DRG) y agua *ad libitum*; los controles (B=8) infectados y (D=7) sano recibieron dieta normal (DN). Muestras de sangre se obtuvieron durante los días de muestreo para su determinación parasitológica. Cuatro ratas infectadas (A y B) y tres sanas fueron sacrificadas a los 45 y 90 dpi para su estudio anatomo-histo-patológico y molecular.

Resultados: instauración de la infección chagásica con parasitemias discretas en sangre; miocarditis, miositis y vasculitis de variable intensidad y extensión, acompañadas de nidos de amastigotes bien conservados y de restos de material genómico (ADN) en el corazón y en el endotelio arterial.

Conclusiones: a pesar de que la dieta hiperlipídica es un factor de riesgo para las ratas chagásicas, no detectamos depósitos de lípidos en las secciones de arteria aorta que sugieran la génesis de placas ateromatosas. Estos hallazgos aportaron nuevos conocimientos para comprender la compleja relación existente entre ambas patologías que afectan a los humanos.

Palabras clave: *Trypanosoma cruzi*; enfermedad de Chagas; endotelio arterial; perfil lipídico; arteriosclerosis.

ABSTRACT

Introduction: Atheromatosis and Chagas'diseases are considered chronic inflammatory cardiovascular diseases.

Objective: the purpose was to evaluate the complex relationship between both diseases in female Wistar rats (*Rattus norvegicus*), when external predisposing

factors such as the inoculation of the pathogen *Trypanosoma cruzi* and the ingestion of a diet rich in fat, affect the health of the animal.

Methods: rats infected with 2×10^4 metacyclic trypomastigotes of *T. cruzi* (A=8) and healthy rats (C=7) were fed for three months with kibble tacos soaked in liquid pork fat (LPF) and *ad libitum* water; controls (B=8) infected and (D=7) healthy received the normal laboratory diet (DN). Blood samples from infected rats were obtained for parasitological determination. Groups of four infected rats and three healthy rats were sacrificed at 45 and 90 dpi for anatomo-histopathological and molecular study.

Results: establishment of Chagasic infection with moderate parasitemia in the blood; myocarditis, myositis, and vasculitis of variable intensity, accompanied by well-preserved nests of amastigotes and remains of genomic material (DNA) in the heart and vascular endothelium.

Conclusion: the hyperlipidemic diet is a risk factor for Chagasic rats; no lipid deposits were detected, suggesting the absence of atheromatous plaque formation. The experimental research provided new, valid knowledge for understanding the complex relationship between the two pathologies that affect humans.

Keywords: *Trypanosoma cruzi*; Chagas' diseases; arterial endothelium; lipid profile; atherosclerosis.

Recibido: 22/09/2023

Aceptado: 22/04/2024

Introducción

En la aterogénesis se han considerado diversas causas, entre ellas el daño del endotelio vascular y las dislipidemias. La disfunción endotelial es una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular; puede definirse como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular y puede facilitar el desarrollo de la enfermedad, agregación plaquetaria, trombosis coronaria e isquemia miocárdica. Factores predisponentes de riesgo coronario como el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión, el estrés mental y factores emergentes (radicales libres de oxígeno, homocisteína, déficit estrogénico), producen alteraciones en el endotelio. La lesión aterosclerótica es el producto de una infiltración de lípidos que da origen a una respuesta inflamatoria especializada a diferentes cambios en la pared vascular.^(1,2)

Los cambios en las concentraciones de lípidos ejercen un papel fundamental en la disfunción endotelial, la cual se ha utilizado en forma creciente para describir no sólo alteraciones de la capacidad de respuesta del tono vascular, sino también cambios en la función de barrera, disminución de las propiedades anti-trombogénicas, alteraciones en las capacidades angiogénicas, cambios de la modulación de la muerte celular, proliferación celular, remodelación de la pared vascular y alteraciones en la modulación de la función de monocitos y neutrófilos.⁽³⁻⁵⁾

La presencia de agentes infecciosos (virus, bacterias y protozoarios) ha revelado ser inductora de la disfunción endotelial y de alguna forma actúa en el desarrollo de la enfermedad ateromatosa en humanos y en animales experimentales. Es posible que

la infección directa por un patógeno no produzca ateromatosis; sin embargo, agentes infecciosos y la defensa inmunológica del hospedador contra ellos podrían potenciar su desarrollo, actuando como estímulo inflamatorio en el endotelio e induciendo una respuesta inflamatoria que facilitaría la formación de placas o ateromas y sus complicaciones. Es decir, los patógenos actuarían junto con los factores de riesgo tradicionales acelerando la aterogénesis o agravando los ateromas ya existentes.⁽⁶⁻⁹⁾ La enfermedad de Chagas es una entidad clínica causada por *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*, flagelado perteneciente a la familia Trypanosomatidae, cuya reproducción intracelular destruye los tejidos del hospedador. La infección se transmite en el medio natural de forma vectorial, por hemípteros hematófagos de la familia Reduviidae, subfamilia Triatominae. Los vectores infectan a personas y animales susceptibles al depositar sus heces contaminadas con el parásito sobre la piel y/o las mucosas. La enfermedad de Chagas se encuentra principalmente en zonas endémicas de 21 países de América Latina, donde es un grave problema de salud pública debido a su evolución crónica, afectando a entre 6 y 7 millones de personas aproximadamente de los 100 millones expuestos al riesgo de contraer la infección.⁽¹⁰⁾

La compleja relación entre ambas enfermedades ha sido evidenciada por varios autores que han reportado importantes alteraciones lipídicas y vasculares en pacientes chagásicos. Torres analizando muestras histopatológicas de corazones de pacientes fallecidos diagnosticados con cardiopatía chagásica crónica, observó lesiones obstructivas a nivel de las arterias coronarias, caracterizadas por un proceso hiperplásico de la íntima vascular, adelgazamiento de la túnica media y presencia de una degeneración lipóide.⁽¹¹⁾ Palacios y otros⁽¹²⁾ estudiando ultraestructuralmente biopsias miocárdica de pacientes con enfermedad de Chagas crónica, confirmaron tales observaciones; el análisis de las impresiones fotográficas mostró la presencia de un gran número de depósitos lipídicos extracelulares, así como alteraciones

vasculares a nivel de las arterias coronarias, caracterizadas por pérdida significativa de la luz capilar y atrofia de las células endoteliales, acompañado de fibrosis intercelular y presencia de fibrocitos activados. Mitelman y Giménez ⁽¹³⁾ han reportado que los pacientes chagásicos crónicos presentan anomalías en la vasomoción microvascular y epicárdica debido a la disfunción endotelial vascular. Cardoso y otros⁽¹⁴⁾ utilizando angiografía por tomografía coronaria, registraron una menor prevalencia y extensión de aterosclerosis coronaria (EAC) en pacientes con enfermedad de Chagas crónica. Higuchi y otros⁽¹⁵⁾ notaron la ausencia de aterosclerosis en pacientes con enfermedad de Chagas y registraron el papel de la *T. cruzi*-transialidasa, enzima que puede eliminar micoplasmas de las placas de ateroma, previniendo el desarrollo de ateromatosis.

Rossi y Carobrez⁽¹⁶⁾ mostraron importantes procesos hipóxicos en ratones BALB/c crónicamente infectados con *T. cruzi*, a nivel del miocardio a consecuencia de cambios microvasculares sugestivos de aterosclerosis coronaria. Rossi ⁽¹⁷⁾ observó mediante análisis con microscopía electrónica y microscopía de transmisión, cambios a nivel del endotelio vascular de la arteria aorta en ratas cursantes de la fase aguda de infección experimental con *T. cruzi*.

Santos-Gallego y otros ⁽¹⁸⁾ refieren la experiencia de muchas décadas en la investigación vascular con modelos animales desde roedores, aves, porcinos, primates y carnívoros como el perro y han establecido que no existe un modelo único, ideal y naturalmente disponible para el desarrollo de la enfermedad ateromatosa. Señalan los autores que las ratas y los ratones son animales resistentes a desarrollar aterosclerosis y que esta solo puede inducirse con dietas ricas en colesterol y grasas que contengan ácido cólico y tiuracilo. Simon y otros ⁽¹⁹⁾ reafirman que la rata es un animal muy resistente al desarrollo de lesiones ateroscleróticas, debido a los niveles fisiológicamente altos de lipoproteínas de alta densidad y, al mismo tiempo, a los bajos niveles de LDL y VLDL en el plasma. Sin embargo, dichos modelos

experimentales siguen utilizándose para evaluar la génesis de la enfermedad ateromatosa.

Estos modelos animales son susceptibles a infecciones por *T. cruzi*, en condiciones naturales y experimentales; los mismos han sido utilizados con el propósito de estudiar diversos aspectos relacionados con el desarrollo de la infección chagásica en sus fases aguda, indeterminada y crónica, incluyendo evolución de la parasitemia, mecanismos de la respuesta inmunológica, variaciones electrocardiográficas y alteraciones inmunohistopatológicas.^(9,17,20-22) Tales modelos reproducen con gran similitud el espectro patológico predominante de la infección chagásica humana.

La combinación de factores externos como dieta rica en grasa y la inoculación de formas infectivas de *T. cruzi*, produjeron en ratones BAL/c, ratas machos y conejos procesos aterogénicos temprano en la microvasculatura vascular.^(9,23) La infección chagásica y la ingestión de una dieta rica en grasas de origen vegetal indujeron la formación de placas ateromatosas en las capas de la aorta de ratas Wistar machos.^(9,24)

Tomando en cuenta estos antecedentes nos propusimos a investigar los efectos patológicos causados en el biomodelo ratas Wistar hembras (*Rattus norvegicus*), cuando factores predisponentes externos como la ingestión de una dieta con alto contenido en grasas de origen animal y la inoculación de tripomastigotes metacíclicos de una cepa virulenta de *T. cruzi*, afectan el funcionamiento del sistema vascular del animal.

Métodos

Parásitos: se utilizaron tripomastigotes metacíclicos (tmc) de la cepa de *T. cruzi* M/HOM/VE/2008/p6, genotipo DTU I.⁽²⁵⁾ Las formas infectivas (tmc) fueron obtenidas de triatomos (*Rodnius prolixus*) infectados experimentalmente y cuantificadas en 5 L de la suspensión de deyecciones fecales infectivas).⁽²⁶⁾

Inoculación de las ratas: se utilizaron 30 ratas juveniles provenientes del Bioterio de cría de la Universidad de Los Andes (BIOULA). 16 ratas fueron inoculadas por vía intradérmica (ID) con 2×10^4 tmc/*T. cruzi* y separadas en grupos (A=8) y (B=8); 14 ratas sanas se agruparon en (C=7) y (D=7). Los grupos A y C fueron alimentados durante tres meses con perrarina (Protican Taco) R impregnada en manteca líquida de cerdo (*Sus scrofa*) [1 kg de perrarina/0,5 kg de manteca animal] (DRG) y agua *ad libitum*. Los controles B y D recibieron dieta normal (DN). Los grupos de ratas fueron recluidos en jaulas acondicionadas con una cama de aserrín de madera estéril y mantenidas en el bioterio experimental bajo condiciones controladas de temperatura y humedad relativa*.

Obtención y procesamiento de muestras: a cada una de las ratas infectadas se les extrajo muestras de sangre del plexo retro-orbital a los 10, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 dpi, **previamente** anestesiadas con vapores de éter dietílico*, para la evaluación parasitológica.

A los 45 y 90 dpi, 4 ratas de los grupos A y B, y 3 ratas de C y D, fueron sacrificadas para su estudio anatomo-histo-patológico y molecular. Se disecaron fragmentos de corazón (C), de músculo esquelético (ME) y de aorta (AA). Los tejidos fueron fijados en formalina al 10 % e incluidos en parafina. Secciones de 6 μ m de espesor fueron obtenidas en un microtomo American Optical Spencer y teñidas con Hematoxilina-Eosina (HE), para su preservación y análisis microscópico.

Evaluación biomolecular en tejidos: para la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se seleccionaron (4) bloques parafinados con trocitos de AA de ratas (A y B) en fases aguda y crónica de la infección,⁽⁴⁾ bloques de los grupos C y D sanos;⁽²⁾ bloques con trozos de C y (1) con cultivo *in vitro* del parásito. De cada bloque se obtuvieron entre 9 y 10 secciones de 6 μ de espesor cortadas en un micrótomo American Inc CUT 4060E y colocadas en viales de polipropileno (Eppendorf) con capacidad de 1,5 mL previamente expuestos a luz UV, se les agregó 1 mL de Xilol a cada vial y se incubaron a 52 °C por 20 min, posteriormente se centrifugaron por 10 min a 980 xg, se descartó el sobrenadante por 2 veces, seguidamente se realizaron dos lavados con etanol al 100 %, el último lavado se centrifugó nuevamente a 980 xg/ 10 min, se descartó el sobrenadante y por último se dejó secar el sedimento hasta eliminar completamente el alcohol.

Para la lisis celular, ciclaje y revelado se siguieron los procedimientos señalados por Brito y otros ⁽²⁷⁾ y Souto y otros.⁽²⁸⁾

Análisis estadístico: los registros de parasitemia fueron procesados, mediante el software estadístico R versión 3.6.2 y Excel; con el objeto de evaluar si hay diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en los valores promedio analizados.

**El manejo de los animales experimentales se realizó siguiendo el protocolo para el manejo de animales de experimentación del Comité de Bioética y Seguridad de FONACIT (www.fonacit.gob.ve) en su capítulo 2.*

Resultados

Los exámenes parasitológicos revelaron discretas parasitemias patentes de *T. cruzi* en la sangre a partir de los 10 dpi, con los mayores picos de parasitemia entre los 20 y 25 dpi, y mostraron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre ambos grupos (A y B). Los exámenes parasitológicos realizados a partir de los 25 dpi (Grupo B), y 45 dpi (Grupo A) mostraron una disminución progresiva de las formas flageladas del parásito en el torrente sanguíneo, indicando que las ratas habían alcanzado niveles de cronicidad chagásica (Fig.1). La sobrevida de los grupos infectados fue del 100 % a lo largo de la evolución de la infección chagásica.

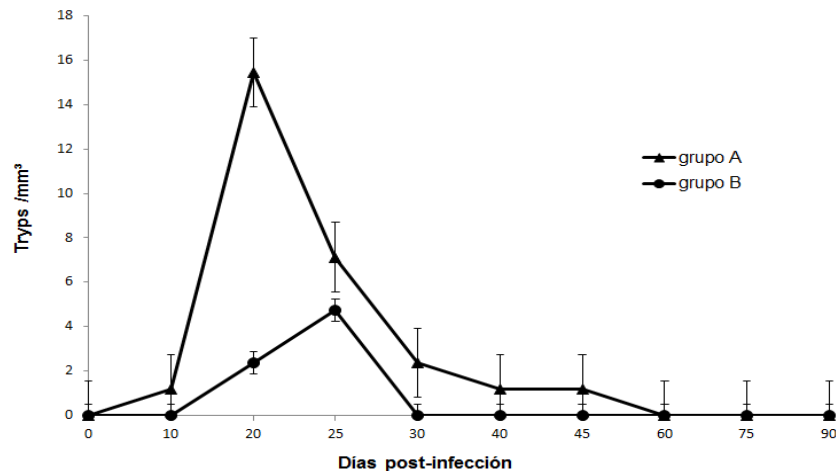
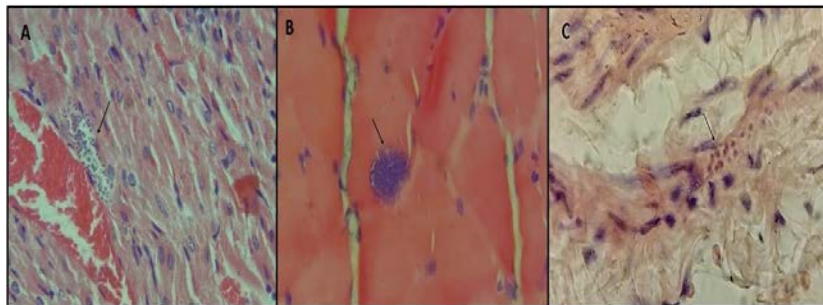


Fig. 1- Evolución de las parasitemias en ratas de los grupos A y B chagásicas.

Evaluación histopatológica: el análisis de las secciones de C, ME y AA de las ratas infectadas alimentadas con la DRG (A) y los controles infectados alimentados con la DN (B), reveló un cuadro histopatológico similar compatible con las fases aguda y crónica de la infección chagásica. Evidenciándose en ambos grupos una miocarditis y miositis agudas con infiltrado inflamatorio de naturaleza linfoplasmocitaria-histiocitaria de diversa intensidad, acompañado de nidos de amastigotes bien conservados entre las fibras cardíacas y esqueléticas (Figs. 2A,

2B; Figs. 3A, 3B). En las secciones de AA se evidenció una vasculitis moderada con alteraciones del endotelio vascular, así como procesos inflamatorios de células mononucleares en las túnica íntima y media, abundante tejido liso y adiposo en el borde externo de la túnica adventicia y el hallazgo más importante fue la persistencia de amastigotes a nivel del endotelio íntimo de una de las ratas que recibió la DRG (Fig. 2C); a los 90 dpi, las secciones de C y ME mostraron imágenes atribuibles a una miocarditis y miositis con características de cronicidad de variable intensidad y extensión; abundantes focos de infiltrado inflamatorio de naturaleza linfocitaria acompañados de mastocitos degranulados, pérdida de la continuidad de algunas fibras musculares, así como procesos de fibrosis intersticial. En las secciones de AA, las imágenes mostraron vasculitis con características de cronicidad; hipertrofia de células adiposas e infiltrado celular. Es importante destacar que en las secciones de AA de las ratas en fase crónica no se observaron depósitos lipídicos entre las tunicas arteriales que sugieran la génesis de placas ateromatosas incipientes.



Figs. 2 A, B y C- Microfotografías de secciones histológicas de C, ME y AA de ratas con infección chagásica aguda alimentadas con DRG, mostrando: infiltrado inflamatorio de células mononucleares y polimorfonucleares focalizado y difuso acompañado de nidos de amastigotes del parásito bien conservados (HE:100X; HE: 100X; HE: 1000X)

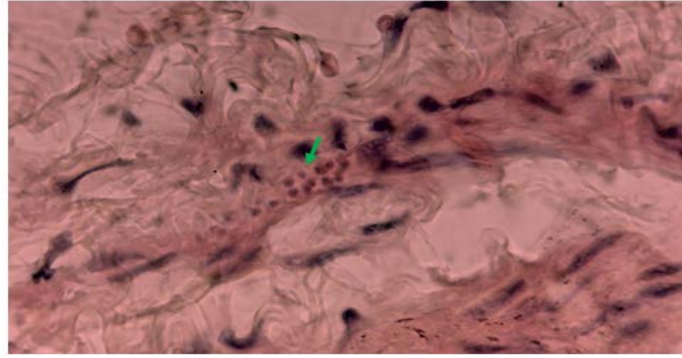
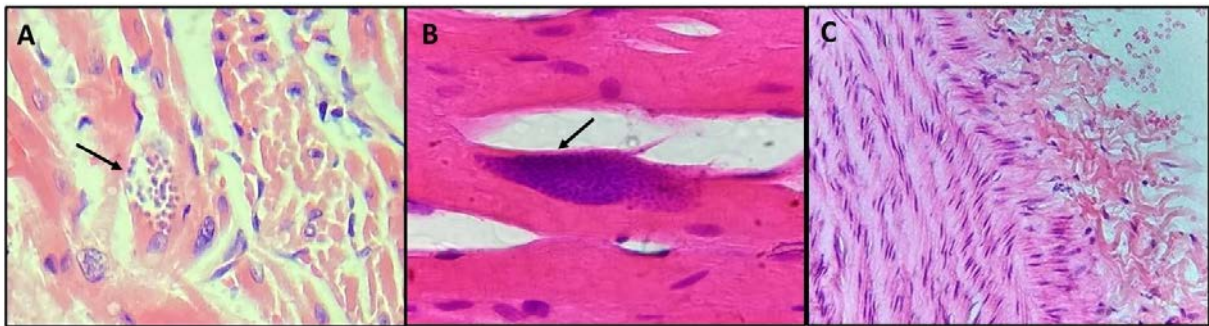


Fig. 2C- Microfotografía de sección histológica de AA mostrando detalles del nido de amastigotes de *T. cruzi* bien conservado en el epitelio íntimal arterial (HE: 1000X).



Figs. 3 A y B- Microfotografías de secciones histológicas de C y ME de ratas del grupo B con infección chagásica aguda, alimentadas con dieta normal (DN), que muestran nidos de amastigotes bien conservados. La imagen C es un corte de AA sin alteraciones histopatológicas apreciables (HE: 100X y 40X).

Evaluación molecular: la PCR permitió detectar restos del ADN del parásito en los segmentos aórticos, de los grupos infectados (A y B) crónicos, se observó la amplificación de bandas de 330 pb, la cual coincide con el ADN de *T. cruzi* utilizado como control, confirmando así su persistencia en el endotelio vascular durante la infección chagásica (Fig.4). Es importante destacar que no hubo ninguna interferencia o contaminación ya que controles positivos y negativos dieron de manera correcta.

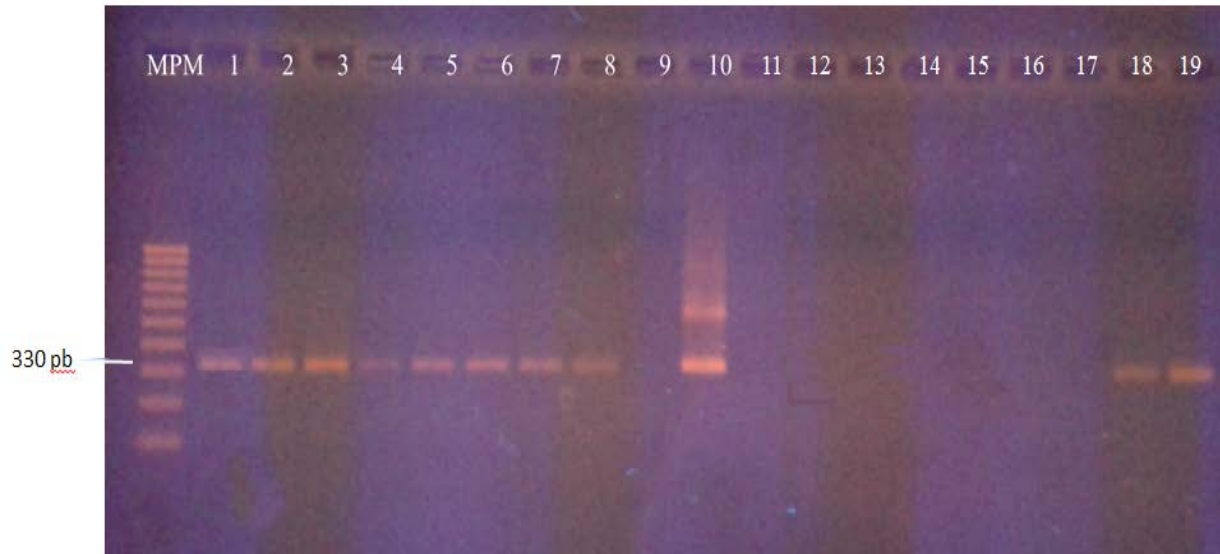


Fig. 4- Electroforesis horizontal en gel de agarosa al 2 % coloreado con bromuro de etidio, conteniendo 13 μ l del resultado de PCR por pozo, ubicados de la siguiente manera: Posición MPM (escalera) mostrando el **marcador de peso molecular de 330 pb**. Posición 1 y 2 muestras arteriales de ratas (grupo A) en fase aguda de infección; posiciones 3 y 4 muestras arteriales de ratas (grupo A) en fase crónica de infección; posiciones 5 y 6 muestras arteriales (grupo B) en fase aguda de infección; posiciones 7 y 8 muestras arteriales (grupo B) en fase crónica de infección; posición 9 agua destilada como control negativo; posición 10 control positivo obtenido de un cultivo *in vitro* de la misma cepa de *T. cruzi*; posiciones 11 y 12 muestras arteriales ratas controles sanas (grupo C) alimentadas con la DRG y sacrificadas a los 45 dpi; posiciones 13 y 14 muestras arteriales (grupo C) sacrificadas a los 90 dpi; posiciones 15 y 16 muestras arteriales ratas controles sanas (grupo D) alimentadas con DN; posición 17 agua destilada como control negativo y posiciones 18 y 19 muestras de corazones de ratas de los grupos A y B como controles positivos con presencia de nidos de amastigotes bien conservados.

Discusión

Diferentes autores han reportado múltiples factores en el modelo murino, tales como la instauración de la infección chagásica y la severidad del daño tisular, que dependen de la variabilidad biológica y genética del parásito. La cepa o aislado de *T. cruzi* corresponde a una población genéticamente heterogénea, que se diferencia por su virulencia, patogenicidad, parasitemias, tropismo tisular, inducción de respuesta inmune y resistencia a fármacos y a factores dependientes del hospedador, como el sexo, la edad, el peso, el estado fisiológico del animal y el repertorio genético asociados a la respuesta inmune. La suma de estos factores estaría involucrada en el desarrollo de la susceptibilidad y la resistencia a la infección por este parásito. Las ratas inoculadas con *T. cruzi* y alimentadas con la DRG (A), mostraron moderada resistencia a la instauración de la infección chagásica y a la enfermedad ateromatosa, evidenciable por las discretas parasitemias patentes en la sangre y parasitismo tisular escaso. A nivel arterial, ausencia de depósitos lipídicos que sugirieran la génesis de placas o ateromas. Paredes y otros⁽²⁷⁾ y Moreno y otros⁽⁹⁾ investigando en ratas Wistar machos infectados con igual número de formas metacíclicas de otro aislado virulento de *T. cruzi* y alimentados con dieta rica en grasas de origen vegetal, reportaron instauración de la infección chagásica con moderadas parasitemias y cuadros histopatológicos en C, ME y AA, intensos y difusos, con características de cronicidad sin parasitismo tisular en la AA. Asimismo, mostraron abundantes depósitos lipídicos y placas ateromatosas incipientes entre las capas arteriales, lo que sugiere que los ratones machos son más susceptibles a la infección y a desarrollar la génesis de la enfermedad ateromatosa.

Estudios efectuados por Micucci y otros⁽²⁹⁾ y Mena-Marín y otros⁽³⁰⁾ en ratones Suizos machos y hembras sobre la importancia del sexo del hospedador en el desarrollo de la infección por una cepa virulenta de *T. cruzi*, observaron que los

ratones machos eran más susceptibles a la infección chagásica, con más mortalidad que la registrada en las hembras, que la instauración de la infección y el cuadro histopatológico tanto a nivel del C y ME eran similares, tales resultados concuerdan con lo observado en el modelo rata Wistar hembras. Esta discrepancia probablemente está relacionada con los efectos de las hormonas sexuales, que serían responsables de influir en la respuesta inmune, marcando diferencias de susceptibilidad o resistencia a las infecciones experimentales.⁽³¹⁾ También se ha sugerido que la función inmunoinhibidora de la hormona testoterona sería la responsable de la susceptibilidad entre machos y hembras. Es posible que exista una compleja regulación neuroendocrina-inmunológica en el control de los niveles de parasitemias y la susceptibilidad o resistencia a la infección.⁽³²⁾

La persistencia parasitaria ha sido reportada en el revestimiento de las células endoteliales de la microcirculación coronaria, la cual estaría asociada con daños endoteliales y de vasoconstricción durante la fase aguda de la enfermedad de Chagas⁽³³⁾. Otros estudios reportan persistencia de formas amastigotas de *T. cruzi* en biopsias de pacientes con enfermedad de Chagas crónica,⁽³⁴⁾ en el tejido gingival⁽³⁵⁾ y en los tejidos cardíaco, muscular esquelético y placenta de ratas Wistar chagásicas.⁽³⁶⁾ El hallazgo más importante en este estudio, fue la detección de un nido de amastigotes de *T. cruzi* bien conservado en el endotelio intimal, así como, restos del material genómico de los parásitos. Igualmente, fueron evidenciados procesos inflamatorios de naturaleza linfoplasmohistiocitarios (Fig. 2C). Los resultados reafirman los hallazgos preliminares observados por Premoli y otros⁽³⁷⁾ quienes realizaron un estudio sobre la detección de ADN en tejido microvascular y esquelético de ratas Wistar machos infectadas con otra cepa de *T. cruzi*, con el propósito de detectar las formas tisulares del parásito y/o parte de su genoma, durante la infección chagásica. Señalan los autores que de las 10 ratas infectadas solo en 3 animales se observaron amplificadas de 126pb y 74pb correspondiente al

ADN del parásito a nivel de los tejidos investigados, sugiriendo que probablemente exista una correlación entre ateromatosis y la infección chagásica.

El efecto de la infección por *T. cruzi* sobre la aterogénesis podría relacionarse con la inducción de una inflamación persistente, la cual causa un espectro de efectos sistémicos que se manifiestan por la producción de citocinas, proteínas proinflamatorias, anticuerpos y activación de leucocitos; así como la autoinmunidad como consecuencia de la perpetuación del parásito, Dicha respuesta inflamatoria suministra mecanismos adicionales que podrían influir en el curso de la aterosclerosis.⁽³⁸⁾ Por otra parte, evidencias experimentales sugieren que en la pared del vaso sanguíneo, los patógenos pueden ejercer efectos directos sobre la aterogénesis.^(39,40)

Conclusiones

La rata Wistar sigue siendo un biomodelo experimental apropiado para evaluar la génesis de la enfermedad ateromatosa y la instauración de la infección chagásica en sus fases aguda y crónica, cuando factores externos como la inoculación del patógeno *T. cruzi* y el consumo de una dieta rica en grasas de origen animal, juegan un papel fundamental en la disfunción endotelial.

Aunque no observamos depósitos lipídicos en las tunicas arteriales que sugieran la génesis de placas ateroscleróticas, las dietas hiperlipídicas siempre serán un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad ateromatosa. La presencia de ateromas a nivel de las ramificaciones coronarias, podría causar alteraciones microvasculares apreciables, las cuales jugarían un papel significativo en la

patogénesis de la cardiopatía chagásica tanto en humanos como en los animales susceptibles.

La persistencia de nidos de amastigotes de *T. cruzi* y restos del material genómico en el endotelio arterial de ratas chagásicas alimentadas con DRG, constituye un factor que contribuye al esclarecimiento de las extensas lagunas que existen en la patogénesis de la enfermedad de Chagas y su correlación entre ateromatosis y enfermedad de Chagas.

Referencias bibliográficas

1. Badimon L. Fisiopatología de la pared arterial y papel del colesterol en el origen y progresión de la placa de ateroma. Clin Invest Arterioscl. 2017; 29 (Supl 1): 4-8.

Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-fisiopatologia-pared-arterial-papel-del-X0214916817621144>

2. Paredes-Carvajal MC, Ramírez-Rosas E, Cervantes-Hernández I, Verdugo-Díaz L, Torres-Durán PV, Juárez-Oropeza MA. Relación entre la disfunción endotelial y el estrés mental. Rev Educ Bioquim. 2020; 39(1): 3-13.

<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/contenido.cgi?IDPUBLICACION=8832>

3. González M, Salech F, Toro L, Micheal L. Función y disfunción endotelial. Rev Med Clín. 2009; 20 (3): 257-266. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-funcion-disfuncion-endotelial-X0716864009322375>

[X0716864009322375](https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-funcion-disfuncion-endotelial-X0716864009322375)

4. Badimon L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. Rev Esp Cardiol (Supl.). 2006; 6: 21A-30A. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-disfuncion-endotelial-articulo-S1131358706748178>
5. Carvajal-Carvajal C. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. Med leg Costa Rica, 2017; 34(2). <https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci>
6. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet 2020; 395:1417-1418. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5)
7. García-Herrera AL, Moliner Cartay M. Disfunción endotelial provocada por SARS-CoV-2 como causa de las complicaciones trombóticas por COVID-19. Rev Cubana Angiol Cir. 2022; 23(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v23n1/1682-0037-ang-23-01-e283.pdf>
8. Portugal L, Fernandes L, César G, Santiago H, Oliveira D, Silva N. et al. Infection with *Toxoplasma gondii* increases atherosclerotic lesion in ApoE-Deficient mice. Infect Immunol. 2004; 72 (6): 3571-3576. DOI: <https://doi.org/10.1128%2FIAI.72.6.3571-3576.2004>
9. Moreno EA, Parédes JL, Premoli G, Alarcón M, Lugo-Yarbu A, Villarreal A. Inducción de placas ateromatosas en ratas Wistar crónicamente infectadas con *Trypanosoma cruzi*, alimentadas con dieta rica en grasas. Rev Fac Med. 2010; 33 (2): 133-140. [http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v23n1/1682-0037-ang-23-01 ...](http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v23n1/1682-0037-ang-23-01...)
10. World Health Organization (WHO). *Chagas disease (also known as American trypanosomiasis)*; 2023. [https://www.who.int/news-room/fact-s/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-s/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)).

11. Torres M. Arteriosclerosis das finas ramificações arteriais do miocárdio (coronarite chagásica) e miocitolise focal do miocárdio na cardiopatia chagásica crônica. *ÔHospital*, 1958; 54: 19-34. <https://www.google.com/search?q=Torres>,
12. Palacios E, Carrasco H, Scorza C, Espinoza R. Ultraestructura miocárdica en la enfermedad miocárdica de Chagas. Diagnóstico diferencial con la miocardiopatía dilatada o congestiva y con las miocardiopatías arrítmicas. *Rev Lat Cardiol*. 1982; 3: 115-137.
13. Mitelman JE, Giménez L. Lesión endotelial: alteraciones de la microcirculación en la enfermedad de Chagas-Mazza. *Insuf Cardiol*. 2017; 12 (3): 97-105. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=321952688002>
14. Cardoso S, Azevedo Filho CF, Fernandes F, Ianni B, Torreão JA, Marques MD, *et al*. Menor Prevalência e Extensão da Aterosclerose Coronária na Doença de Chagas Crônica por Angiotomografia Coronária. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(6): 1051-60. DOI: <https://dx.doi.org/10.36660/abc.20210812>
15. Higuchi ML. Ausência de Aterosclerose na Doença de Chagas: O Papel da Transialidase do *Trypanosoma Cruzi*. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(6): 1061-2. DOI: <https://dx.doi.org/10.36660/abc.20210812>
16. Rossi M, Carobrez S. Experimental *Trypanosoma cruzi* cardiomyopathy in BALB/c mice: histochemical evidence of hypoxic changes in the myocardium. *J Exp Pathol*. 1985; 66: 155-160. PMID: [3986128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3986128/); PMCID: [PMC2041037](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2041037/).
17. Rossi M. Aortic endothelial cell changes in the acute septicemic phase of experimental *Trypanosoma cruzi* infection in rats: Scanning and transmission electron microscopic study. *The Am J Trop Med Hyg*. 1997; 57 (3): 321-327. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1997.57.321>

18. Santos-Gallego C, Badimon JJ, Ibáñez B. Modelos experimentales de aterosclerosis. *Inv Tras Cardiov.* 2013; 13, (01): 3-12.
<https://www.revespcardiol.org/es-modelos-experimentales-aterosclerosis-articulo-S1131358713700876>
19. Simon F, Larena-Avellaneda A, Wipper S. Experimental Atherosclerosis Research on Large and Small Animal Models in Vascular Surgery. *J Vasc Res.* 2022; 59 (4): 221-228. DOI: <https://doi.org/10.1159/00052479>
20. Revelli S, Berra H, Valenti J, Moreno H, Bernasconi M, Poli H. Efecto de la reinfección sobre la evolución de ratas infectadas con *Trypanosoma cruzi*. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 1990; 32 (4):260-268.
<http://www.scielo.br/pdf/rimtsp/v32n4/a05v32n4.pdf>
21. Alarcón M, Añez N, Calderón L, Matousek A. Evaluación de la ingesta de colesterol en conejos infectados con *Trypanosoma cruzi*. *Kasmera*, 2004; 32 (2): 117-126. <https://produccioncientificaluz.org/index.php/kasmera/article/view/4743>
22. Blandenier de Suárez C y López-Loyo E. Enfermedad de Chagas canina. Presentación de dos casos en perros de raza Huski siberiano con miocarditis chagásica procedentes de Paracotos, Estado Miranda, Venezuela. *Gac Méd Caracas*, 2017; 125 (4): 328-336.
23. Sunnemark D, Harris R, Frotegard J y Orn A. Induction of early atherosclerosis in CBA/J mice by combination of infection by *Trypanosoma cruzi* and a high cholesterol diet. *Atheros* 2000; 153: 273-282. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(00\)00406-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(00)00406-8)
24. Paredes JL, Moreno EA, Premoli G, Alarcón M, Lugo A, Villarreal J *et al.* Efectos de la ingestión de una dieta con alto contenido en grasas en ratas Wistar

crónicamente infectadas con *Trypanosoma cruzi*. Kasmera 2009; 37 (01): 74-89.

<https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Kasmera2004>

25. Lozano D, Viettri M, Ferrer E, Urdaneta S y Herrera L. Aislamiento de *Trypanosoma cruzi* del Estado Miranda, Venezuela: aproximación a su caracterización biológica y molecular. Biomédic. 2011;31 (Sup.3):360. DOI:

<https://doi.org/10.7705/biomedica.v31i0.514>

26. Moreno EA, Rivera IM, Moreno SC, Alarcón M y Lugo-Yarbu A. Transmisión vertical de *Trypanosoma cruzi* en ratas Wistar durante la fase aguda de la infección. Invest Clin. 2003; 44: 241-254.

27. Britto C, Cardoso MA, Marques P, Fernandes O. Morel CM. Polymerase Chain Reaction detection: New insights into the diagnosis of chronic Chagas' disease. Mem Inst Oswaldo Cruz, 1999; 94 (01): 305-306. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02761999000700056>

28. Souto RP, Fernandes O, Macedo AM, Campbell DA, Zingales B. DNA markers define two major phylogenetic lineages of *Trypanosoma cruzi*. Mol Biochem Parasitol. 1996; 83 (2): 141-152. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0166-](https://doi.org/10.1016/s0166-6851(96)02755-7)

[6851\(96\)02755-7](https://doi.org/10.1016/s0166-6851(96)02755-7)

29. Micucci LR, Bazán PC, Fauro R, Baez A, Lopresti ML, Triquel M F *et al.* Importancia del sexo del huésped en el desarrollo de la infección por *Trypanosoma cruzi*. Rev Fac Cien Med UNC, 2010; 67(2): 69-72. DOI: <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v67.n2.23421>
30. Mena-Marín AL, Zeledón R, Morales JA, Pereira M, Urbina A. Influencia del sexo en la susceptibilidad de ratones Swiss a *Trypanosoma cruzi*. Bol Mal Salud Amb. 2012; 52 (2): 233-244.
31. Tartalin VM, Fontanella GH, Nocito AL, Revelli SS. Estudio preliminar de la miocarditis chagásica aguda experimental con la administración de esteroides sexuales. Insuf Card. 2011; 6 (4): 156-164. https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622011000400002
32. Pérez AR, Pascutti MF, Fontanella GH, Martín AP., Tartalini V, Nocito AL *et al.* Influencia de la testosterona sobre la infección por *Trypanosoma cruzi*. Rev Méd de Rosario 2009; 75: 84-98.
33. Kierszenbaum F. Chagas' disease and the Autoimmunity Hypothesis. Clin Microbiol Rev. 1999; 54: 210-223. DOI: <https://doi.org/10.1128%2Fcmr.12.2.210>
34. Gutierrez FR, Guedes PM, Gazzinelli RT, Silva JS. The role of parasite persistence in pathogenesis of Chagas heart disease. Parasite Immunol. 2009; 31(11): 673-85. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2009.01108.x>
35. Añez N, Crisante G, Caraballo F, Delgado W y Parada H. *Trypanosoma cruzi* persistence at oral inflammatory foci in chronic chagasic patients. Acta Trop. 2011; 117: 207-211. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2010.12.010>
36. Moreno EA, Quintero A, Alarcón M, Lugo-Yarbuh A, Moreno SC, Araujo S. Investigaciones sobre la transmisión vertical de *Trypanosoma cruzi* en ratas Wistar crónicamente infectadas. Bol Malariol Sal Amb. 2006; 46:149-160.

37. Premoli G, Moreno EA, Villarreal J, González A y Araujo S. Estudio preliminar en la detección de ADN en tejido microvascular y esquelético de ratas Wistar infectadas con *Trypanosoma cruzi*. Bol Malariol San Amb. 2007; 47 (Supl. 1): 134.
<https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Bol+Malariol+y+Sal+Amb+2006>
38. Boissonnet C. Inflamación, aterosclerosis e infección o la búsqueda de los eslabones perdidos. Rev Arg Cardiol. 2003; 71: 245-246.
<https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Rev+Arg+Cardiol+2003>
39. Epstein E. The multiple mechanisms by which infection may contribute to Atherosclerosis development and course. Circul Res. 2002; 90 (1): 2-4. Disponible en: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Circul.+Res+2002>
40. Overtvelt L, Vanderheyde N, Verhasselt V, Ismaili J y Vos L. *Trypanosoma cruzi* infects human dendritic cell and prevents their maturation: Inhibition of cytokines, HLA-DR, and costimulatory molecules. Infect Immun. 1999; 67: 4033-4040. DOI: <https://doi.org/10.1128%2Fiai.67.8.4033-4040.1999>

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribución de los autores

Conceptualización: Elio A. Moreno, Lucy V. Sánchez.

Investigación: Elio A. Moreno, Lucy V. Sánchez,

Metodología: Elio A. Moreno, Lucy V. Sánchez, Maritza E. Alarcón, Sonia Araujo, Rojas Agustina.

Estadísticos: Lucy V. Sánchez

Redacción – borrador original: Elio A. Moreno, Lucy V. Sánchez, Maritza E. Alarcón.

Redacción – revisión y edición final: Elio A. Moreno, Maritza E, Alarcón