

INSTITUTO NACIONAL DE PARASITOLOGIA

"DR. MARIO FATALA CHABEN"

BUENOS AIRES - ARGENTINA

Instituto Nacional de Chagas "Dr. Mario Fatala Chaben"

*Nuestra Memoria Histórica
1962-1995*





INSTITUTO NACIONAL DE PARASITOLOGIA
"Dr. MARIO FATALA CHABEN"
AV. PASO DEL CHU 568
(1063) BUENOS AIRES - ARGENTINA

AUTORIDADES

MINISTERIO DE SALUD Y ACCION SOCIAL

DR. ALBERTO MAZZA

SECRETARIA DE RECURSOS Y PROGRAMAS
DE SALUD

DR. VICTOR HUGO MARTINEZ

SUBSECRETARIA DE SALUD COMUNITARIA

DRA. DORA VILAR DE SARACHAGA

INSTITUTO NACIONAL DE CHAGAS

"DR. MARIO FATALA CHABEN"

DRA. ELSA LEONOR SEGURA

AUTORES

LIC. RAUL CONFORTI

JEFE SERVICIO DE DOCENCIA - INDIECH

DR. ERNESTO HORACIO DE TITTO

JEFE DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION MS. Y AS

DR. ANDRES MARIANO RUIZ

SUBDIRECTOR - INDIECH

COLABORADORES

DR. MANUEL ALVAREZ

DIRECTOR ASISTENTE TECNICO - INDIECH

DRA. MIRTA ANTOLA

JEFA PROGRAMA NACIONAL DE LEPR

LIC. STELLA MARIS CUNTO

DIRECTORA ASISTENTE ADMINISTRATIVA - INDIECH

DRA. ESTELA N CURA

JEFA DEPARTAMENTO RELAS Y CONTROL DE CALIDAD

DRA. ANA MARIA DE RISSIO

JEFA DEPARTAMENTO DIAGNOSTICO - INDIECH

DRA. MONICA ESTEVA

JEFA DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION - INDIECH

DR. JUAN CARLOS LANSETTI

JEFE DEPARTAMENTO DE PRODUCCION - INDIECH

DRA. ADELINA RIARTE

JEFA DEPARTAMENTO DE CLINICA , PATOLOGIA Y TRATAMIENTO -
INDIECH

DRA. ELSA LEONOR SEGURA

DIRECTORA INDIECH

DR. SERGIO SOSA ESTANI

JEFE SERVICIO DE EPIDEMIOLOGIA - INDIECH

INDICE

PARTE I - PRESENTACION

1. UN POCO DE HISTORIA

Cap. 1: De la Enfermedad de Chagas

Cap. 2: La Enfermedad de Chagas y el Ministerio de Salud: del '49 al '57

Cap. 3: La prehistoria del INDIECH: del '57 al '63

Cap. 4: De Laboratorio Sanitario a Instituto Nacional

Cap. 5: La segunda etapa: hacia el año 2.000

2. RELACIONES INSTITUCIONALES

3. ESTRUCTURA INTERNA

Objetivos institucionales

Unidad de Dirección

Departamento de Investigación y Docencia

Servicio de Docencia

Departamento RELAS y Control de Calidad

Departamento Clínica, Patología y Tratamiento

Programa Nacional de Control de Lepra

Servicio de Epidemiología

Servicio de Informática

Centro Bibliográfico de Enfermedades Endémicas

Dirección Asistente Técnica

Departamento de Diagnóstico

Departamento de Producción

Dirección Asistente Administrativa-Contable

PARTE II - ACTIVIDAD DEL INSTITUTO

4. LA PROBLEMÁTICA QUE ATIENDE EL INDIECH

1-Enfermedad de Chagas

2-Leishmaniasis

3-Malaria

4-Toxoplasmosis

5-Lepra

5. LINEAS Y PROYECTOS DE INVESTIGACION

1. Obtención y caracterización de moléculas de parásitos. Identificación de blancos para la interrupción de la infectividad.
2. Acciones contra el parásito. Desarrollo de vacunas y antiparasitidas.
3. Desarrollo de inmunopotenciadores de vacunas experimentales.
4. Modulación de la respuesta inmune al *Trypanosoma cruzi*
5. Estudio de marcadores de patología de la enfermedad de Chagas.
6. Optimización del diagnóstico de la enfermedad de Chagas.
7. Búsqueda de nuevas alternativas de Control Vectorial.
8. Investigaciones epidemiológicas y de aplicación al campo.

6. RESULTADOS ALCANZADOS EN EL ULTIMO QUINQUENIO

7. DIAGNOSTICO DE LA SITUACION ACTUAL

8. OBJETIVOS A ALCANZAR PARA EL AÑO 2000

PARTE III - APENDICE DOCUMENTAL

9. PUBLICACIONES REALIZADAS POR PROFESIONALES DEL INDIECH

PARTE I - PRESENTACION

1. UN POCO DE HISTORIA

CAPITULO 1 - DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

La Enfermedad de Chagas (Trypanosomiasis Americana) constituye un grave problema médico social en el continente americano. Es una de las parasitosis de mayor morbilidad entre sus habitantes, especialmente en aquellos de bajo nivel económico que viven en las áreas rurales sometidas a temperaturas extremas y cuyas viviendas posibilitan el albergue del insecto transmisor de la infección.

Si bien, como se verá en seguida, el ingreso de la Enfermedad de Chagas al mundo de la medicina es relativamente reciente, es posible encontrar referencias indudablemente relacionadas con ella prácticamente desde la conquista del continente americano. Empezando con Fray Ferdinando de Lizarraga que en el siglo XVI describiera la presencia y hábitos de las vinchucas en el valle de Cochabamba, Bolivia; y pasando por las descripciones hechas en crónicas de campamentos del Ejército Libertador comandado por San Martín en Chile, por narraciones sobre viajes realizadas por viajeros ingleses que recorrieron nuestro país el siglo pasado, incluyendo la descripción de "benschucas" realizada por el ahora célebre Charles Darwin, particularmente la que alude a la ciudad mendocina de Luján de Cuyo; hasta llegar a referencias de Guillermo E. Hudson sobre la presencia de vinchucas en la campaña uruguaya.

La enfermedad fue descubierta y descrita en 1909 por el Dr. CARLOS RIBEIRO JUSTINIANO DAS CHAGAS (1879-1934), médico sanitarista que a principios de siglo se desempeñaba en el por entonces Instituto Bacteriológico de Manginhos (hoy Instituto Oswaldo Cruz) de Río de Janeiro, Brasil. En el curso de una campaña antimalárica previa al tendido de la vía férrea del Ferrocarril Central del Brasil en el Noreste del Estado de Minas Gerais, CHAGAS supo de la existencia de un insecto hematófago, llamado "barbeiro" por los naturales de la región, que pululaba en las chozas de barro y paja de la zona (cafuas) y atacaba al hombre en la oscuridad de la noche. Trabajando en la localidad de Lassance, a orillas del río Bicudo, con la colaboración de BELISARIO PENA capturó y analizó estos barbeiros, identificándolos como *Conorrrhinus megistus* (ahora *Panstrongylus megistus*), y halló que el intestino posterior estaba poblado de parásitos "con caracteres morfológicos de *Crithidias*" que supuso formas intermediarias de un trypanosoma. Remitió entonces ejemplares del insecto al Dr. OSWALDO CRUZ, quien hizo picar con ellos a un ejemplar de mono de la especie *Callitrix penicillata*. "Pasados veinte o treinta días después de la picadura -dice CHAGAS-, fueron encontrados en la sangre periférica de aquel mono, trypanosomas en gran número, con morfología distinta de cualquier especie conocida del género *Trypanosoma*. Iniciamos entonces el estudio del flagelado, consiguiendo rápidamente infectar por inoculación diversos animales de laboratorio: cobayos, perros, conejos y otros monos". Cumplió así los postulados clásicos necesarios para ca-

racterizar a una enfermedad infecciosa: el aislamiento del germen, su asociación con manifestaciones y lesiones que se reiteran y finalmente la reproducción de la enfermedad mediante la inoculación del germen a un animal. CHAGAS llamó entonces a este microorganismo flagelado *Trypanosoma cruzi*, en homenaje a su maestro O. CRUZ. Entre esos días de mediados de 1907 y el 22 de abril de 1909 en que expuso su descubrimiento a la Academia Nacional de Medicina, CHAGAS, CRUZ y colaboradores investigaron la epidemiología de la infección en el área, describieron la enfermedad aguda y crónica y estudiaron el ciclo biológico del *trypanosoma* en el insecto transmisor y en animales de laboratorio.

En el Instituto de Manguinhos comenzó entonces una actividad febril alrededor de la nueva enfermedad parasitaria: GASPAR VIANNA continúa los estudios parasitológicos y descubre las lesiones fundamentales de su anatomía patológica; GUERREIRO y MACHADO ensayan con éxito la reacción de fijación de complemento para el diagnóstico de la enfermedad en los casos crónicos; EZEQUIEL DIAZ estudió el cuadro hemático; ARTURO NEIVA la biología del insecto transmisor, y EURICO VILLELA los aspectos clínicos. Los estudios del grupo de Manguinhos son enriquecidos por otros investigadores: BRUMPT descubre el mecanismo de la transmisión de la parasitosis, mientras MAYER y ROCHA LIMA primero y CRONWELL y MAGARINOS TORRES después, aclaran aspectos de la anatomía patológica y la evolución del flagelado en los tejidos.

Desde el comienzo de sus investigaciones, CHAGAS previó que se trataba de una epidemia de extraordinaria importancia por la extensión del área que abarcaba y por la acción patógena del *T. cruzi*, su agente etiológico. Debido a que la casi totalidad de los pacientes con *T. cruzi* en circulación padecían simultáneamente de bocio o de cretinismo endémico se intentó atribuir tales afecciones tiroideas crónicas al parásito, al extremo de llegar a proponer el nombre de "tiroiditis parasitaria" para la enfermedad. Este aspecto despertó grandes polémicas, especialmente en Argentina y Brasil, que terminaron por alejar el interés de los médicos de su tiempo y postergó por muchos años el interés en esta enfermedad. Aun así, lentamente, el descubrimiento de Chagas fue progresando en diversos países de América: en El Salvador, SEGOVIA describe el primer caso de Enfermedad de Chagas aguda en 1913; en 1919 TEJERA descubre los primeros enfermos agudos y *trypanosomas* en sangre en Venezuela, señalando al *Rhodnius prolixus* como vector de la enfermedad, y ESCOMEL en Perú también encuentra un paciente con parásitos en sangre. En 1924 se hace igual descubrimiento en Argentina (vide infra), en Paraguay LUTZ, SOUZA, ARAUJO, DE FONSECA Y MIGONE encuentran las primeras vinchucas infectadas y GAMINARA en Uruguay realiza estudios sobre la infección de las vinchucas del país por el *T. cruzi*. En 1931 se informan 19 casos humanos de Enfermedad de Chagas hallados en el curso de una campaña antipalúdica en la zona del Canal de Panamá.

CHAGAS no llegaría a disfrutar en vida la consagración de su descubrimiento y esfuerzos. Padeció indiferencia y calumnias. De su desazón es muestra el siguiente párrafo que le pertenece: "...hay un designio nefasto en el estudio de la *Trypanosomiasis*. Cada trabajo, cada estudio, apunta un dedo hacia una población malnutrida que vive en malas condiciones; apunta hacia un problema

económico y social, que a los gobernantes les produce tremenda desazón pues es testimonio de incapacidad para resolver un problema tremendo. No es como el paludismo un problema de bichitos en la naturaleza, un mosquito ligado al ambiente o como lo es la esquistosomiasis relacionada a un factor ecológico límnic o casi inalterable o incorregible. Es un problema de vinchucas, que invaden y viven en habitaciones de mala factura, sucias, con habitantes ignorados, mal nutridos, pobres y envilecidos, sin esperanza ni horizonte social y que se resisten a colaborar. Hable de esta enfermedad y tendrá a los gobiernos en contra. Pienso que a veces más vale ocuparse de infusorios o de los batracios que no despiertan alarma a nadie..."

En nuestro país, la Enfermedad de Chagas fue conocida desde 1911 a través de conferencias y demostraciones efectuadas por LOZANO, MAGGIO y ROSENBUSCH. En ese entonces Buenos Aires constituía la más importante y prestigiosa meca científica para cualquier sudamericano que deseara consagrar un descubrimiento o investigación. Por ello en 1912 CHAGAS viajó a Buenos Aires y presentó en los ambientes científicos porteños la enfermedad por él descubierta y el resultado de sus estudios. Su visita fue dura y causa de profunda desilusión: se le criticó el haber incluido como manifestación específica de la nueva Trypanosomiasis a enfermos con alteraciones de la glándula tiroidea, que correspondía a otras entidades y estados pluricarentiales de la región. Se le propuso que la Trypanosomiasis era un hallazgo casual y que no representaba necesariamente una enfermedad. En 1914, MAGGIO y ROSENBUSCH mostraron por primera vez que el *T. cruzi* infestaba al *Triatoma infestans*, que resultaría el insecto vector más común en el país, aunque sugieren que "la vinchuca infectada con el *T. cruzi* en la Argentina, con mucha probabilidad no produce la Enfermedad de Chagas. La causa puede ser la atenuación del trypanosoma por el clima...". En 1915 y 1916, los mismos autores en unión con KRAUS señalan la falta de relación epidemiológica entre vinchucas infectadas y bocio y cretinismo endémico, lo que daba bases a las dudas sobre las concepciones patogénicas de CHAGAS. En 1924, MÜHLENS (investigador del Instituto de Enfermedades Tropicales de Hamburgo), DIOS, PETROCCHI Y ZUCCARINI mientras practicaban exámenes de sangre buscando parásitos malarígenos en Tucumán y Salta, hallaron los primeros seres humanos infectados por *T. cruzi*. Entre 1924 y 1925 MÜHLENS, PETROCCHI Y ZUCCARINI describen la multiplicidad de puertas de entrada del parásito (Rev Inst Bact del Dep Nac Hig 4, 1925), como resultado lateral de la inoculación con propósitos terapéuticos de sangre citratada de animales de laboratorio infectados con *T. cruzi*, a seis enfermos afectados de parálisis general progresiva, que estaban asilados en el Hospicio de las Mercedes y en el Hospital Nacional de Alienadas.

En esa década comienza la relación de SALVADOR MAZZA (1886-1946) con la Enfermedad de Chagas, marcando un hito en la historia del conocimiento de la enfermedad. MAZZA, nacido en Rauch, Provincia de Buenos Aires, y graduado de médico en 1910 se especializó en bacteriología, química y patología. En su carrera profesional fue integrante del Departamento Nacional de Higiene, como se llamaba entonces al Ministerio de Salud, y como tal organizó un lazareto en la is-

la Martín García a fin de investigar la presencia de portadores sanos de gérmenes del cólera en inmigrantes provenientes de Europa y de Medio y Cercano Oriente; luego sucedió a CARLOS MALBRAN como Profesor de la Cátedra de Bacteriología de la UBA, fue jefe del Laboratorio Central del Hospital de Clínicas de Buenos Aires y trabajó en el Ejército en la modificación de la vacuna antitífica que se daba entonces a los conscriptos. A principios de la década del 20 MAZZA viajó varias veces a Europa y al Instituto Pasteur de Argelia, donde conoció a Charles Nicolle, futuro Premio Nobel de Medicina por sus investigaciones bacteriológicas sobre el Tifus Exantemático, con quien desarrolló una gran amistad y que sembró en él la idea de radicarse en el interior del país para investigar la patología regional. Así, en 1926 MAZZA funda la Sociedad Científica de Jujuy, cuyo primer presidente será el distinguido malariólogo GUILLERMO PATERSON, inglés por nacimiento y a la sazón médico del Ingenio La Esperanza, que luego acompañaría a MAZZA hasta su muerte. Entre 1926 y 1927 se crean filiales de la Sociedad en Salta, Tucumán, Catamarca, Santiago del Estero, La Rioja y Corrientes. En 1928 con el apoyo y patrocinio del Dr. JOSE ARCE se crea oficialmente la "MISSION DE ESTUDIOS DE PATOLOGIA REGIONAL ARGENTINA" (MEPRA), organismo de extensión universitaria dependiente del Instituto de Clínica Quirúrgica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, con sede en las afueras de la ciudad de Jujuy en un edificio construido especialmente para ella y donado por particulares. Entretanto, MAZZA que había conocido a CHAGAS en Alemania y estaba muy impresionado por la claridad y solidez de sus argumentos sobre la enfermedad, impulsó numerosos estudios que pronto confirmaron la presencia e importancia de esta patología en nuestros suelos. En 1926, MAZZA encontró un perro naturalmente infectado por *T. cruzi* y en 1927 diagnosticó clínicamente el primer caso agudo conocido en el país. En 1929 FLAVIO NIÑO publica la primera monografía de actualización realizada en el país.

En la década del 30, al frente de la MEPRA, MAZZA impulsó el estudio de esta afección demostrando innumerables aspectos sobre sus insectos vectores, mamíferos hospederos, epidemiología y patogenia. Esta tesonera labor permitió diagnosticar varios cientos de casos sospechados por la clínica y comprobados parasitológicamente. Por otra parte, la comprobación de infección humana en zonas exentas de bocio endémico permitió superar las trabas que habían frenado a Chagas. Como consecuencia de estos trabajos la Trypanosomiasis Americana fue tema del VI Congreso Nacional de Medicina, en 1939. En 1940 MAZZA y MIGUEL E. JÖRG definen los tres períodos anátomo-clínicos de la enfermedad, definición que conserva su validez y aceptación hasta nuestros días. En 1946 MAZZA que había viajado a Méjico como invitado especial a unas jornadas de actualización sobre Chagas sufrió un infarto agudo de miocardio y falleció. La MEPRA que se había constituido en un verdadero equipo multidisciplinario de asistencia, docencia e investigación con alcance prácticamente sobre todo el país y de cuya importancia son testimonio las más de 300 publicaciones sobre Chagas, Leishmaniasis, Brucelosis, Uncinariasis, Zootoxicosis e infecciones bacterianas, quedó transitoriamente a cargo de JÖRG pero no pudo sobreponerse a los avatares político-institucionales que concluyeron con su traslado a la Capital

Federal, una lenta agonía y la resolución de cierre definitivo que llegaría en 1958.

Numerosos investigadores contribuyeron en esta etapa pionera. Aún a riesgo de omisiones involuntarias debe agregarse a los mencionados a JORGE AVA-LOS, los hermanos GERMINAL y REDENTO BASSO, ANDRÉS CORNEJO, EDUARDO DEL PONTE, WALTER HACK, SALVADOR MIYARA y PETER WY-GODZINSKY.

CAPÍTULO 2. LA ENFERMEDAD DE CHAGAS Y EL MINISTERIO DE SALUD: DEL '49 AL '57

Esta acumulación de información y prédica permanente tuvieron fruto en las Recomendaciones de la 1ª Reunión Panamericana de Enfermedad de Chagas realizada en San Miguel de Tucumán en el año 1949, antecedente inmediato de la Resolución Ministerial Nº 30.063 del 18/12/50, por la cual el Dr. RAMÓN CARRILLO, Ministro de Asistencia Social y Salud Pública de la Nación, crea el COMITE DIRECTIVO PARA LAS INVESTIGACIONES Y PROFILAXIS SOBRE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS en el país, con la misión de "planear acciones, orientar las investigaciones, tratar el empleo conveniente de los recursos y organizar una campaña nacional de profilaxis". Dicho Comité designa Coordinador de los Programas al Dr. CECILIO ROMANA.

Un año después se crea dentro de ámbito del Ministerio el SERVICIO NACIONAL DE PROFILAXIS Y LUCHA CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS (SNPLECh) "para el cumplimiento y vigilancia de los programas redactados a ese fin y con sede central en esta Capital Federal", cuya Dirección se encomienda a ROMANA, en esa época Director del Instituto de Medicina Regional de la Universidad Nacional de Tucumán. Ese mismo año (25 al 27/6/1952) tiene lugar la Primera Conferencia Nacional de Enfermedad de Chagas. En 1953 se fijó la sede del SNPLECh en la Capital Federal y en 1955 se hace al SNPLECh dependiente de la Dirección de Epidemias y Endemias.

CAPÍTULO 3. LA PRE-HISTORIA DEL INDIECH: DEL '57 AL '63

En 1957 el SNPLECh se instala en dependencias cedidas por el Instituto de Entomología Sanitaria en la avenida Parral 522 de la Capital Federal, integrándose al seno de la Dirección de Enfermedades Transmisibles del Ministerio de Salud Pública. Allí operó el primer Laboratorio dedicado a la Enfermedad de Chagas, organizado por el Dr. JOSÉ ALBERTO CERISOLA, quien comenzó los primeros cultivos del *T. cruzi* a partir de cepas cedidas por el Dr. JOSÉ RÍSPOLI, Jefe del Laboratorio de la MEPRA y la cría de triatominos de las especies *T. infestans* y *Rhodnius prolixus*. En esos años, por encargo del SNPLECh, los Dres. CERISOLA y MAURICIO ROSENBAUM, efectuaron las primeras encuestas epidemiológicas en Santiago del Estero (Ojo de Agua), Córdoba (Sebastián El Cano), La Rioja (Capital, Chilecito y Aimogasta), La Pampa (Capital y Gral. Acha), y San Juan, y demostraron la relación existente entre la prevalencia serológica y el desarrollo de cardiopatías, con lo que comenzaron a definir la importancia sa-

nitaria de esta enfermedad. Los resultados de estos estudios fueron publicados en el año 1960 en la Prensa Médica Argentina y recibieron el Premio Accésit de la Sociedad Argentina de Cardiología.

Posteriormente ROSENBAUM y CERISOLA fueron designados respectivamente Jefe de Cardiología y Jefe de Laboratorio del Servicio Nacional de Chagas, que ya había sido transformado en DIRECCION NACIONAL DE LUCHA CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS, e instalada en el 1er. piso de Bernardo de Irigoyen 244 de esta Capital, donde funcionaban otras dependencias de Salud Pública. Ese mismo año -1957- el Dr. IGNACIO PIROSKY, Director del Instituto Nacional de Microbiología Dr. Carlos Malbrán, pasa a desempeñar simultáneamente la Dirección de Enfermedades Transmisibles y resuelve disolver la DIRECCION NACIONAL DE LUCHA CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS y trasladar el Laboratorio Sanitario al Instituto Malbrán, donde el Dr. ZUCCARINI ejercía la Jefatura de la Sección Parasitología.

En 1958 se comprueban dos casos de Enfermedad de Chagas por hemotransfusión en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires. CERISOLA decide entonces organizar el examen serológico de todos los dadores en ese Hospital. Por ese tiempo, en un baño cedido por el Servicio de Anatomía Patológica del Instituto Malbrán, y transformado en precario laboratorio comenzó a colaborar con los Dres. CERISOLA y MANUEL ALVAREZ y la Sra. MARIA MENGHETTI, en calidad de ad-honorem, el estudiante de medicina MARIO FATALA CHABEN.

A fines de la década del 50 las autoridades del Ministerio de Salud ya habían reconocido la extensión y trascendencia del problema que significaba la Enfermedad de Chagas. En 1958 trasladaron la sede del SERVICIO NACIONAL a Tucumán y consonantemente se formuló un plan de lucha integral en toda el área endémica. El programa piloto de eliminación de la vinchuca se llevó a cabo primero en la Provincia de La Rioja y posteriormente en la de Chaco. En septiembre de 1959 se realizó un seminario que reunió a técnicos y sanitarios en la ciudad de La Rioja. Toda la experiencia recogida dio lugar a un volumen titulado "Exigencias mínimas para un Programa contra la Enfermedad de Chagas-Mazza" que sirvió de antecedente y norma para los programas de todas las provincias comprendidas en el área endémica. En julio de 1961 se realizó una nueva conferencia nacional, esta vez en Catamarca, donde se revisaron las actividades realizadas y se entregaron las primeras partidas de fondos para los programas de lucha. La ejecución en los distintos ámbitos provinciales de este PROGRAMA DE LUCHA CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS-MAZZA se encuadraba dentro del ámbito de responsabilidad del Ministerio Nacional que centralizaba su normatización y dirección técnica en la Dirección de Enfermedades Transmisibles. Desde ese entonces las actividades de lucha contra el vector y las de diagnóstico e investigación siguen caminos paralelos. En 1966 se centralizó la responsabilidad nacional en la Dirección de Paludismo y Fiebre Amarilla y se aprobó la Regionalización del PROGRAMA NACIONAL DE LUCHA CONTRA LA ENFERMEDAD DE CHAGAS-MAZZA en virtud de la cual la Nación y las Provincias establecieron convenios que dejaban en manos de los estados provinciales gran parte de la

responsabilidad ejecutoria. En 1971 se dispuso que las acciones sanitarias de lucha contra la Enfermedad de Chagas y la erradicación del Paludismo serían coordinadas por el Departamento de Zoonosis, Reservorios y Vectores del Ministerio Nacional. El SERVICIO NACIONAL DE CHAGAS, concentrado en programas de lucha antivectorial, trasladará su sede a Buenos Aires en 1982 y a Córdoba en 1987.

En tanto, la Dirección de Enfermedades Transmisibles fue separada en 1960 del Instituto Malbrán y el Laboratorio Sanitario, siempre a cargo de CERISOLA, se trasladó al edificio de la Av. Ing. Huergo 690, compartiendo las instalaciones con el Centro de Higiene Social del Puerto, la Delegación de Paludismo y Fiebre Amarilla y la Dirección de Sanidad de Migraciones y Transportes. En 1962, el flamante médico FATALA CHABEN es contratado por la Dirección de Enfermedades Transmisibles para proseguir su trabajo en el Laboratorio. En ese modesto e inhóspito laboratorio de dos habitaciones, FATALA CHABEN se encarga de las técnicas de diagnóstico de la Enfermedad de Chagas y de un operativo de ensayo terapéutico de un preparado nitrofuránico contra la misma. Un día de junio de ese año, mientras trabajaba con formas altamente virulentas de *T. cruzi*, contrae la infección chagásica. El 22 de julio de 1962, a los 26 años, fallece a causa de una miocarditis aguda provocada por el mismo parásito que se había propuesto combatir. Su primer sueldo como laboratorista contratado lo recibe internado en el Hospital Ramos Mejía, dos días antes del desenlace fatal. Un año después, el 16 de julio de 1963, en póstumo homenaje, el Laboratorio Sanitario recibía el nombre "Dr. MARIO FATALA CHABEN", nombre que continúa identificando a nuestro actual Instituto Nacional.

CAPITULO 4. DE LABORATORIO SANITARIO A INSTITUTO NACIONAL

En 1963, ante la necesidad de conocer la real importancia de la Enfermedad de Chagas en la Argentina y siendo para ello necesario contar con técnicas uniformes de diagnóstico en el país, se encomienda al Laboratorio "Dr. M. Fatala Chaben":

a) La investigación epidemiológica y experimental correspondiente a los programas de acciones sanitarias de la Dirección Nacional de Enfermedades Transmisibles del Ministerio de Salud Pública.

b) La producción y distribución de antígeno para el diagnóstico serológico; y

c) La formación de recursos humanos y organización de laboratorios hábiles para el diagnóstico serológico de la Enfermedad de Chagas en todo el país.

En el año 1966 se otorga al Laboratorio todas las instalaciones del edificio de Av. Ing. Huergo 690.

En 1967 la Organización Panamericana de Salud (OPS) seleccionó al Laboratorio "Fatala Chaben" como representante argentino en un trabajo multicéntrico destinado a estandarizar la técnica de fijación del complemento para el diagnóstico de Chagas.; y en 1968 un Grupo Internacional de Expertos convocados por la OPS recomendó centralizar en él los estudios sobre antígenos y técnicas diagnósticas.

En 1969, el Laboratorio fue reorganizado y transformado en INSTITUTO PARA EL DIAGNOSTICO E INVESTIGACION DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS "DR. MARIO FATALA CHABEN", dependiendo de la Dirección de Zoonosis, Reservorios y Vectores, a cargo del Dr. ALFREDO RABINOVICH, del por entonces Ministerio de Salud Pública y Medio Ambiente de la Nación. A partir de ese momento, previendo la necesidad de contar con respuestas apropiadas para el momento en que la campaña de control de insectos vectores cubriera todo el país, se amplían sus objetivos, comenzando a investigar en temas que requieren plazos más prolongados de ejecución. En este marco se inscriben los proyectos dirigidos al mejoramiento de técnicas de diagnóstico, al estudio de agentes quimioterapéuticos y a la formulación de vacunas. Se enfatiza entonces la organización y coordinación de una Red de Centros de Diagnóstico dedicada al control del Chagas transfusional y al diagnóstico serológico de Chagas y otras protozoosis, red que cuenta actualmente con 850 Laboratorios en la Argentina y países limítrofes.

En 1973 el Instituto adquiere la denominación de: INSTITUTO NACIONAL DE DIAGNOSTICO E INVESTIGACION DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS "DR. MARIO FATALA CHABEN" (INDIECH), previéndose en su nueva estructura la existencia de tres Departamentos: Diagnóstico, Investigación y Producción. En julio de 1975 sus instalaciones son trasladadas al edificio de Avda. Paseo Colón 568 -sede en ese entonces del Instituto Nacional de Investigaciones Cardiovasculares- donde funciona actualmente. En 1976 se coloca al INDIECH en dependencia de la entonces creada Dirección Nacional de Institutos e Investigación.

CAPITULO 5. LA SEGUNDA ETAPA. HACIA EL AÑO 2000

En setiembre de 1969, el Dr. JOSE A. CERISOLA, ofrece a la Dra. ELSA L. SEGURA, Doctora en Farmacia y Bioquímica, quien residía en Córdoba, ciudad donde había cursado los estudios universitarios y fundado el Centro de Patología Regional del Programa Nacional de Control de Chagas, incorporarse al INDIECH.

En enero de 1970, la Dra. SEGURA se integra al Instituto, haciéndose cargo de la División de Investigación. Su incorporación coincide con la iniciación del Programa Especial de Investigación y Entrenamiento en Enfermedades Tropicales (TDR) de la Organización Mundial de la Salud, con el ofrecimiento programas de formación de recursos humanos con apoyo institucional. A través del mencionado Programa, la OMS ha apoyado activamente los planes de investigación de este Instituto, ya sea por medio de grupos colaboradores sobre serología (1968-1990), como también apoyando programas de investigación (a partir de 1978) con el suministro de equipos e insumos imprescindibles. Merced a este apoyo, logrado por concurso de proyectos, el Instituto pudo llevar a cabo un plan de formación de recursos humanos que permitió el entrenamiento de varios profesionales en Biología Celular, Inmunología, Biología Molecular y Epidemiología en laboratorios y universidades altamente calificados de Estados Unidos y Europa. Más recientemente se agregó el aporte de Francia y del SAREC de Suecia. A través de estos convenios de cooperación, varios expertos extranjeros trabajaron en los laborato-

rios del INDIECH por períodos de cuatro a seis meses a fin de facilitar la actualización tecnológico-científica y el desarrollo técnico local. Como consecuencia de estas asistencias fue posible incorporar en 1984 dos grandes líneas de trabajo que no existían en nuestro país: Biología Molecular y Epidemiología aplicadas a las parasitosis. También se incorporó el entrenamiento sobre Leishmaniasis, Malaria y Toxoplasmosis a los cursos regulares que el Instituto dicta a profesionales y técnicos del país.

Esta programación creó un marco adecuado para que el INDIECH realice investigaciones y actividades sobre el control de la transmisión de las enfermedades tropicales producidas por parásitos prevalentes en Argentina. Tal el caso del aporte al control del Chagas, a través de una estrategia alternativa con tecnología apropiada para la vigilancia continua de la transmisión, en manos de agentes intermedios y de la comunidad misma, la producción controlada de leishmanina para la reacción de Montenegro y el diagnóstico por fluorescencia de paludismo, programas que han fortalecido la capacidad del Instituto para efectuar desarrollos conjuntos y aplicados en las áreas endémicas.

En 1978 el Dr. CERISOLA renuncia a la dirección del INDIECH siendo reemplazado por la Dra. SEGURA, transitoriamente en un principio y confirmada meses después al ganar la función por concurso.

En 1980 se promulga el Decreto-Ley 22360 o Ley de Chagas, reglamentada por el Decreto 1451/82, concretando uno de los proyectos mas largamente impulsados desde el INDIECH. Esta ley declara de interés nacional y asigna carácter prioritario dentro de la política sanitaria nacional a la prevención y lucha contra la Enfermedad de Chagas, defiende la capacidad laboral del infectado chagásico (art 14) y posibilita el ordenamiento operativo del Control de Bancos de Sangre (art 18), dando herramientas para revertir el crecimiento del área territorial afectada por la endemia que resultó de las migraciones internas. Debe destacarse que la Argentina es el único país del continente que cuenta actualmente con un sistema de control de transmisión en forma orgánica y coordinada en todo el territorio, merced al esfuerzo cooperativo de una red de laboratorios.

Desde 1981 el INDIECH incorporó a su ámbito de responsabilidad el carácter de Centro Nacional de Referencia en Investigación y Diagnóstico de la Enfermedad de Chagas y otras Protozoosis. Esto implica el compromiso de colaboración y supervisión, en ese campo, de laboratorios de todo el territorio nacional. Un ejemplo de lo cual ha sido el estudio serológico para Chagas, organizado por la Dirección de Defensa del Ministerio de Salud y Acción Social en cumplimiento de lo dispuesto por la Ley Nº 22.360, que bajo la coordinación del Instituto se realiza desde 1981 en los aproximadamente 240.000 varones de 18 años que se incorporan anualmente al Servicio Militar Obligatorio. En 1981, los resultados obtenidos por 30 laboratorios fueron confirmados por el INDIECH que, ese mismo año transfirió la confirmación serológica de los conscriptos a los 39 centros de Reconocimiento Médico de todo el país. Estos centros se encuentran capacitados para transmitir los resultados a los Servicios Médicos de cada localidad, posibilitando así la atención de los jóvenes infectados en el lugar donde se efectúa el reconocimiento, haciendo que los resultados de los estudios

epidemiológicos se conviertan en datos prácticos para el paciente. Debe destacarse que la programación técnica del control serológico de un número tan elevado de personas en tan corto tiempo fue tomado como ejemplo por la Organización Mundial de la Salud, quien aconsejó a los países latinoamericanos la organización de estudios de idéntica naturaleza.

Durante 1983 comenzó la organización del Control de Calidad del diagnóstico serológico en los laboratorios de la red, lo que ya constituye una garantía del diagnóstico de laboratorio y ha permitido estimular la organización de redes provinciales de diagnóstico de protozoosis. Ese mismo año se produjo un cambio en la estructura orgánica del INDIECH que incluía un Departamento Administrativo y tres Departamentos Técnicos: Diagnóstico, Investigación y Producción.

El 10 de julio de 1992, mediante Decreto del PEN N° 1686, es aprobada la actual estructura organizativa del Instituto (ver Más adelante "Estructura Interna").

2. RELACIONES INSTITUCIONALES

A lo largo de sus treinta y tres años de actividad el INDIECH ha desarrollado una intensa y productiva relación con numerosas instituciones en el país y en el extranjero. Esta vocación por la colaboración le ha permitido alcanzar los objetivos para los que originalmente fuera creado y aceptar permanentemente nuevas actividades que hacen al mejoramiento de la salud de la población argentina.

El hoy Ministerio de Salud y Acción Social ha financiado las actividades básicas del INDIECH desde su creación, especialmente los programas de diagnóstico y de producción de reactivos biológicos. Sin embargo, las periódicas crisis de financiamiento y el paulatino agotamiento del Estado nacional crearon la necesidad de estimular otras vías de financiación, especialmente para sostener y desarrollar los programas de investigación, de actualización tecnológica y de formación de recursos humanos. Así, el apoyo del CONICET y de Programas especiales de la Secretaría de Ciencia y Técnica desde el país, y de organismos y programas multinacionales como la OMS, la OPS y el PNUD y programas binacionales como los concretados con Francia y Suecia, resultaron imprescindibles para sostener el crecimiento del INDIECH y para permitirle desarrollar su capacidad de seguir y aún anticipar las necesidades del país en el área de su competencia institucional.

Llevar adelante este cometido significó, a la par, establecer planes de colaboración con numerosas instituciones. En algunos casos para enfrentar aspectos puntuales y en otros para encarar proyectos de mediano y largo aliento, el INDIECH ha logrado vincularse muy profundamente con la comunidad médica y científica nacional e internacional en una medida que es motivo de orgullo para sus integrantes.

En los últimos años el Instituto ha consolidado la conexión de trabajo con los laboratorios del país y con los de los países de la región (Bolivia, Brasil, Chile, México, Paraguay y Uruguay), para los cuales actúa como Centro de Referencia del Diagnóstico de la Enfermedad de Chagas.

3. ESTRUCTURA INTERNA

OBJETIVOS INSTITUCIONALES

El INDIECH realiza y coordina acciones de prevención, normatización, diagnóstico, tratamiento, producción, docencia e investigación destinadas a contribuir al control de la transmisión del *T. cruzi* y de otros protozoos de importancia sanitaria como Leishmania, Plasmodio y Toxoplasma.

Para ello, coordina sus actividades específicas con los servicios de control y con organismos específicos de los diferentes niveles del Estado y de la actividad privada, a fin de lograr el máximo aprovechamiento de los recursos humanos y físicos destinados a la cobertura del control laboratorial y de la vigilancia de la transmisión de protozoos patógenos, así como el seguimiento de los pacientes.

Su estructura organizativa consta de una Unidad de Dirección (Dirección y SubDirección), dos Direcciones Asistentes (Técnica y Administrativa-Contable), ocho Departamentos y tres Servicios extra departamentales: Epidemiología, Informática y el Centro Bibliográfico de Enfermedades Endémicas (CEBIDE), habiéndose incorporado más recientemente el Programa Nacional de Lepra.

UNIDAD DE DIRECCION

Compuesta por Dirección y SubDirección es la responsable del cumplimiento de los objetivos institucionales del INDIECH.

Los Departamentos de Investigación y Docencia, RELAS y Control de Calidad, Clínica, Patología y Tratamiento, el Programa Nacional de Control de Lepra y el Servicio de Epidemiología, tienen dependencia directa de la Unidad de Dirección.

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y DOCENCIA

Sus objetivos son, planificar, coordinar, realizar y evaluar investigaciones relacionadas con el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad de Chagas y otras parasitosis producidas por protozoarios, tendientes a mejorar los métodos diagnósticos existentes, obtener una vacuna, estudiar la modulación de la respuesta inmune al *T. cruzi* y probar la actividad de agentes quimioterapéuticos efectivos y de baja toxicidad.

En el año 1974 se publicaron los primeros resultados producidos en el Departamento de Investigación del INDIECH. Desde entonces la actividad ha sido constante, como lo reflejan más de 100 publicaciones generadas en el Departamento. Esos primeros estudios informan sobre el fraccionamiento subcelular del *T. cruzi*. Actualmente muchas moléculas aisladas de esas primeras fracciones son objeto de profundos estudios debido a las actividades que presentan, ya sea protectoras, inmunoestimulantes o inmunosupresoras. Nuevas técnicas, reactivos y conocimientos sobre los mecanismos de interrelación huésped-parásito han surgido de estas investigaciones.

El Departamento ocupa la planta del quinto piso, parte del tercero y cuarto. Esta constituido por 8 laboratorios, un insectario, sectores de alta seguridad pa-

ra el trabajo con material contaminante, cámara fría, laboratorios de radioisótopos, de cultivo de hibridomas, y fotográfico.

En sus instalaciones se encuentran además del equipamiento básico de un laboratorio de investigación, equipos como un bioreactor para cultivo en gran escala, contadores de radiación gamma y beta, cromatógrafo de alta presión, ultracentrifugas, centrifugas refrigeradas, flujos laminares de alta seguridad, espectrofotómetros, liofilizadores, equipos biología molecular y de cultivo.

El Departamento cuenta con 12 profesionales provenientes de la Estructura del Ministerio de Salud y del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), seis becarios que participan activamente en los proyectos de investigación en la preparación de sus tesis doctorales y cinco técnicos.

SERVICIO DE DOCENCIA

Entiende en la formación y actualización de profesionales y técnicos, con el fin de mejorar la transferencia de los conocimientos científicos y técnicos adquiridos a todos los laboratorios que trabajan en coordinación con el Instituto. Esta actividad se lleva a cabo desde 1963 a través de Cursos, Pasantías y Tesis Doctorales y ha servido para consolidar la red de laboratorios de diagnóstico de la Enfermedad de Chagas en el país. La participación de docentes, en su mayoría investigadores especialistas de los diferentes aspectos a tratar, permitió la difusión y discusión de información de primera mano.

En los últimos 17 años a medida que evolucionaba la experiencia del Instituto en la organización y dictado de cursos, se amplió la temática hacia otros aspectos del conocimiento de la Enfermedad de Chagas y más recientemente se ha incorporado la actualización del conocimiento sobre Paludismo, Leishmaniasis y Toxoplasmosis.

A tal fin, organiza y/o coordina:

a) Un Curso Teórico-práctico de Actualización en Enfermedad de Chagas, Leishmaniasis, Paludismo y Toxoplasmosis, que se viene desarrollando desde 1972 y al cual han asistido más de 1.000 profesionales y técnicos provenientes de la Capital Federal, de diferentes provincias del país y de otros países latinoamericanos.

b) Un Régimen de Pasantías en el Instituto, que ha permitido la capacitación de más de 100 profesionales y técnicos del país y de otros países del Continente (Bolivia, Brasil, Cuba, EE. UU., Guatemala, Haití, Honduras, Méjico, Nicaragua, Paraguay, Trinidad-Tobago y Uruguay) en diversas áreas técnicas (diagnóstico, insectario, cultivo celular, producción de anticuerpos monoclonales, etc.).

c) Cursos de actualización y/o formación en diferentes lugares del país y de otros países del Continente, a pedido de los interesados.

d) Colaboración prestada al Consejo Nacional de Educación Técnica del Ministerio de Educación y Justicia (CONET), a través de la participación en emisiones de radio y televisión del programa "Telescuela Técnica".

e) Seminarios de Actualización sobre diferentes parasitosis en los que exponen regularmente profesionales del Instituto e invitados, tanto del país como del exterior.

f) Cursos teóricos o teórico-prácticos no sistemáticos, en áreas específicas de las parasitosis de importancia regional, tales como Bioquímica de Parásitos, Obtención y Caracterización de Antígenos de Zooparásitos, etc., dirigidos a profesionales e investigadores, con la colaboración de expertos nacionales y extranjeros.

DEPARTAMENTO RELAS Y CONTROL DE CALIDAD

Desde 1987 el Instituto desarrolla un Programa de garantía de calidad del diagnóstico, con el objetivo de asegurar la confiabilidad de los resultados del diagnóstico serológico de Chagas en todo el país. Como Centro de Referencia Nacional el INDIECH diseño y desarrolla este programa contemplando varios factores cuya variabilidad impacta en los resultados de las pruebas diagnósticas y que deben ser sistemáticamente considerados en su control y mejoramiento. Este diseño esta basado en el funcionamiento de una red de mas de 500 laboratorios en todo el país, con centros de referencia Provinciales, respetando las autonomías de cada distrito para determinar la cabecera y estructura interna. Se basa también en:

La promoción para la instauración de Programas de Control de Calidad Internos en cada laboratorio brindando asistencia técnica a los responsables para su efectivización.

La distribución de manuales de laboratorio describiendo los procedimientos operativos Estandar (POE) de diagnóstico, control de calidad y bioseguridad.

La implementación de Programas de Capacitación Permanentes, mediante cursos, pasantías y la edición de un Boletín de la Red de Laboratorios.

El control de reactivos comerciales, que desde 1986 es efectuado por el Instituto mediante el uso de paneles especiales de sueros y la evaluación de grandes lotes para licitaciones oficiales.

El monitoreo externo de la calidad del diagnóstico con encuestas de sueros, control de paneles, visitas y auditorias.

El Instituto es el laboratorio organizador de la primera etapa del Programa de Control externo de los Centros referenciales de Chagas en los países del Cono Sur. Con el apoyo de los Ministerios de Salud y la Organización Panamericana de la Salud, el Grupo ha producido guías para programar el control de calidad de los Bancos de Sangre en nuestros países y un Manual de Procedimientos. Se ha confeccionado un Panel de Sueros de Control e iniciado las primeras evaluaciones.

Instalado en el 7º Piso, este Departamento se compone de dos laboratorios equipados instrumental para diagnóstico y cuenta con tres profesionales y dos técnicos.

DEPARTAMENTO CLINICA, PATOLOGIA Y TRATAMIENTO

Este Departamento contribuye con la producción de Servicios de INDIECH a través de normativas y estudios sistemáticos aplicados, relacionados con el control de la infección humana en situaciones de depresión inmunológica. Extiende servicios diagnósticos a la comunidad a partir de metodologías obtenidas de proyectos de investigación de campo.

Contribuye mediante estudios morfológicos a la evaluación de la modulación de la respuesta inmune en la infección experimental por *T. cruzi*.

En 1993 se crea el área de Atención Médica al paciente chagásico con lo que nuestro Instituto abre sus puertas a la comunidad con la atención integral del paciente chagásico.

La incorporación del Programa Nacional de Lepra ha generado tareas interdisciplinarias diagnósticas con el servicio de Patología permitiendo una estrecha colaboración entre el INDIECH y dicho Programa.

Se atienden en nuestro Instituto 1.000 a 1.200 pacientes serológicamente reactivos con distinto grado de compromiso cardiológico.

En el área experimental desarrolla: a) Leishmaniasis y Enfermedad de CHAGAS. Comprende el diagnóstico de pacientes mediante el aislamiento parasitario realizado "in vitro" en medio de cultivo e "in vivo" en hámsters con posterior criopreservación de la cepa involucrada, b) comportamiento biológico de aislados de Leishmania. El estudio del comportamiento biológico de diferentes cepas de Leishmania caracterizadas como *Leishmania (Viannia) braziliensis* aisladas de pacientes de área endémica, criopreservadas, se orienta principalmente al estudio de la potencial capacidad metastásica observada en algunos de estos aislados, rasgo caracterizado como perteneciente sólo a *Leishmania (Viannia) guyanensis*.

En el área humana se realiza el estudio histopatológico de biopsias dermatológicas de pacientes comprometidos por Lepra en sus diferentes estadios y estudio histopatológico de biopsias de pacientes comprometidos por HIV incorporados al protocolo desarrollado en asociación con el FUNDAI y otros centros relacionados con infección por HIV.

Se compone de dos laboratorios: el bioterio del Instituto -cuyo desarrollo permanente ha optimizado su eficiencia, logrando el autoabastecimiento total y el mantenimiento de animales para las tareas experimentales de producción y diagnóstico de los diversos Departamentos del Instituto, y el de inmunología y patología. El primero consta de áreas de cría y reproducción y área experimental, distribuidas en seis ambientes, un laboratorio de trabajo y zonas de lavado, esterilización y depósito. El segundo cuenta con tres áreas de trabajo y una de alta seguridad para trabajos con material contaminante. Sus instalaciones están ubicadas en la tercera planta del edificio, disponiendo de un consultorio para la atención médica del paciente chagásico en la Planta Baja.

En el Departamento desarrollan actividades tres profesionales y cinco técnicos.

PROGRAMA NACIONAL DE CONTROL DE LEPROA

Sus objetivos son:

- Promoción de actitudes que favorezcan la detección y aceptación de los casos de lepra por parte del equipo de salud y de la comunidad.
- Detección de todos los casos de lepra.
- Detección precoz de los casos nuevos.
- Tratamiento oportuno, regular y completo de todos los casos conocidos.
- Vigilancia post-terapéutica.

- Prevención del desarrollo de discapacidades.
- Atención integral de todos los pacientes discapacitados.

Actividades relevantes:

- Coordinación con los programas provinciales.
- Integración de las acciones de control en los distintos niveles de los servicios generales de salud.
- Profundización del proceso de estratificación epidemiológica para implementar intervenciones diferenciadas.
- Preparación del Plan Nacional de Eliminación, cuya finalidad es reducir la prevalencia a niveles inferiores a 1/10.000 habitantes.
- Realización de estimaciones periódicas de la prevalencia oculta.
- Actualización permanente del registro nacional de datos.
- Distribución de la medicación específica.
- Capacitación en Lepra a todos los niveles: gerencial, asistencial (médicos, dermatólogos, generalistas, enfermeros, agentes sanitarios) y a la comunidad.
- Coordinación de actividades de apoyo con ONGs nacionales e internacionales.

La jefatura y administración del Programa se ubica en el 6º Piso; en la Planta Baja cuenta con un laboratorio, dispensario y consultorio. Está integrado por tres profesionales, seis administrativos y tres técnicos.

SERVICIO DE EPIDEMIOLOGIA

Tiene como función el asesoramiento y promoción del tratamiento de los datos relevados de las protozoosis en cuanto a:

- a) Distribución e importancia epidemiológica de las mismas en la Argentina.
- b) Factores específicos, comunes y de interacción que intervienen en la transmisión de estas enfermedades.
- c) Investigaciones epidemiológicas que se realizan en el país, participando en los protocolos, objetivos y análisis de las investigaciones.
- d) Impulsar la aplicación y/o implementación de medidas de prevención y control de las enfermedades parasitarias. En particular, como apoyo de las tareas del programa de control de Chagas en relación a su actividad específica, contribuyendo a la evaluación del rociado y a los estudios serológicos de la población, y apoyo a las actividades específicas del Servicio Nacional de Paludismo y de la Dirección de Promoción y Protección de la Salud, en cuanto a proyectos de diagnóstico de Paludismo y Leishmaniasis, respectivamente.
- e) Promover la transferencia de tecnología de las investigaciones desarrolladas sobre Alternativas de Vigilancia Epidemiológica de Chagas en áreas rurales, a través de Atención Primaria de la Salud en coordinación con la Dirección Nacional de Atención Primaria de la Salud y el Servicio Nacional de Chagas.
- f) Estudiar distintas áreas endémicas con el objeto de desarrollar metodologías alternativas de vigilancia de la transmisión de la Enfermedad de Chagas.

SERVICIO DE INFORMATICA

El Centro de Cómputos consta de un sistema Microvax II con impresora y ter-

minales que sirven de apoyo al desarrollo de las investigaciones en el área de la epidemiología en aspectos como: estadística, modelado, registro de personas infectadas, resultados serológicos, etc.

Se ha incorporado al Centro la información obtenida por el diagnóstico serológico diario con entrega automática de protocolos de resultados a los pacientes y el registro de Bancos de Sangre del país, evaluando su capacidad diagnóstica, no sólo de la Enfermedad de Chagas, sino también de otras enfermedades. En el área administrativa se registra y analiza la información patrimonial, personal y de movimiento de drogas y artículos varios en depósito. Cuenta con personal especializado y con la capacidad de programas razonablemente apropiados.

CENTRO BIBLIOGRAFICO DE ENFERMEDADES ENDEMICAS

La Biblioteca del INDIECH dentro de la cual funciona el Centro Bibliográfico de Enfermedades Endémicas (CEBIDE), cuenta con diversos recursos bibliográficos (libros, revistas, separatas de artículos de revistas, actas de congresos, etc.), prestando servicios a una variada población de usuarios compuesta por los técnicos, profesionales e investigadores del propio Instituto y de otras instituciones y Centros de Salud de Capital Federal y del interior del país, como así también a estudiantes y público en general.

Se dispone de un fondo de libros que supera los 1.000 volúmenes, fundamentalmente dedicados a temas de bioquímica, farmacología, entomología, parasitología, protozoología, salud pública y enfermedades infecciosas. También se cuenta con más de 80 títulos de publicaciones periódicas (en su mayoría no se tratan de colecciones completas), además de reprints y separatas de publicaciones periódicas consideradas relevantes para este Instituto, en un número superior a los 2.000 artículos.

La Biblioteca del INDIECH y el CEBIDE son centros cooperantes del CAICYT (Centro Argentino de Información Científica y Tecnológica); del Sistema de Bibliotecas e Información de la Universidad de Buenos Aires, a través del Programa de Desarrollo de Bibliotecas CONICET/PNUD; de la Red Nacional de Información en Ciencias de la Salud (RENICS); contribuye con la Base de Datos Regional LILACS (Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud) y miembro de la Asociación de Bibliotecas Biomédicas (ABBA), entidad que agrupa a las Bibliotecas del área de Ciencias de la Salud de la Argentina.

DIRECCION ASISTENTE TECNICA

Esta Dirección Asistente coordina el planeamiento, formulación y control de los Departamentos de Diagnóstico y Producción. Prepara, controla y normatiza materiales a utilizar en el diagnóstico y prevención de las protozoosis.

DEPARTAMENTO DE DIAGNOSTICO

Los servicios que presta este Departamento, incluyendo actividades que desarrolla en coordinación con los otros Departamentos, son:

- a) Normatización del diagnóstico serológico
- b) Diagnóstico parasitológico e inmunoserológico de la Enfermedad de Cha-

gas, mediante tres reacciones: (Hemaglutinación Indirecta Cuantitativa, Inmunofluorescencia Indirecta Cuantitativa y Enzimoimmunoensayo).

c) Exámenes de laboratorio para confirmar reacciones serológicas efectuadas en los bancos de sangre y por los servicios de exámenes preocupacionales.

d) Diagnóstico parasitológico e inmunológico de Leishmaniasis, Paludismo y Toxoplasmosis.

e) Coordinación del diagnóstico serológico de Chagas en los ciudadanos incorporados al Servicio Militar, a través de los 39 Centros de Reconocimiento.

f) Control de la madre chagásica y el recién nacido para detectar Chagas congénito.

g) Orientación al paciente para asistir a Centros Médicos especializados, cercanos a su domicilio.

El Departamento de Diagnóstico se ubica físicamente en la Planta Baja integrado por dos laboratorios, un gabinete para extracción de sangre y una sala para recepción de pacientes.

Cuenta con seis profesionales, cinco técnicos, una enfermera universitaria y un administrativo.

DEPARTAMENTO DE PRODUCCION

Sus actividades abarcan:

a) La producción de *T. cruzi* en forma masiva, para la preparación de antígenos a ser empleados en el Instituto o ser enviados a otros Centros de Investigación del país.

b) La producción de reactivos y sueros patrones para el diagnóstico serológico de la Enfermedad de Chagas por las Reacciones de Hemaglutinación Indirecta Cualitativa (HAI), Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) e Inmunoensayo Enzimático (ELISA). Estos reactivos son usados en el Departamento de Diagnóstico del IN-DIECH y distribuidos a unos 850 laboratorios de todo el país.

c) La producción de Leishmanina para la Reacción Intradérmica de Montenegro (test cutáneo diagnóstico para Leishmaniasis).

Consta de un laboratorio de producción de reactivos, tres cámaras de cultivo y una estufa de cultivo, ocupando la planta del 7º piso. Su personal se compone de tres profesionales y tres técnicos.

DIRECCION ASISTENTE ADMINISTRATIVA -CONTABLE, MANTENIMIENTO Y SERVICIOS GENERALES

Esta Dirección Asistente, conformada por los Departamentos Administrativo-Contable, Despacho y Patrimonio y Mantenimiento y Servicios Generales, asiste a la Dirección del Instituto en el planeamiento, formulación y control de los actos administrativos vinculados con la gestión económico-financiera, patrimonial, de mantenimiento y servicios generales, como así también en las relaciones institucionales necesarias en la gestión.

Las actividades sustantivas que le competen son:

a) Asistir en la formulación del presupuesto anual del Instituto, así como en el análisis, planificación y control de los créditos presupuestarios respectivos.

b) Entender en la administración del personal en los aspectos laborales y en el cumplimiento de las disposiciones vigentes relativas a los derechos y obligaciones de los agentes.

c) Entender en los llamados a licitación y suministros para la provisión en tiempo, forma, cantidad y calidad de bienes y servicios, como así también en los servicios generales de la jurisdicción.

d) Organizar y supervisar las tareas que correspondan a mantenimiento y servicios generales.

e) Coordinar la recepción, registro y archivo de la documentación tramitada en el Instituto.

f) Asegurar por donde corresponda el asesoramiento legal de todas las cuestiones originadas en las actividades sustantivas del Instituto.

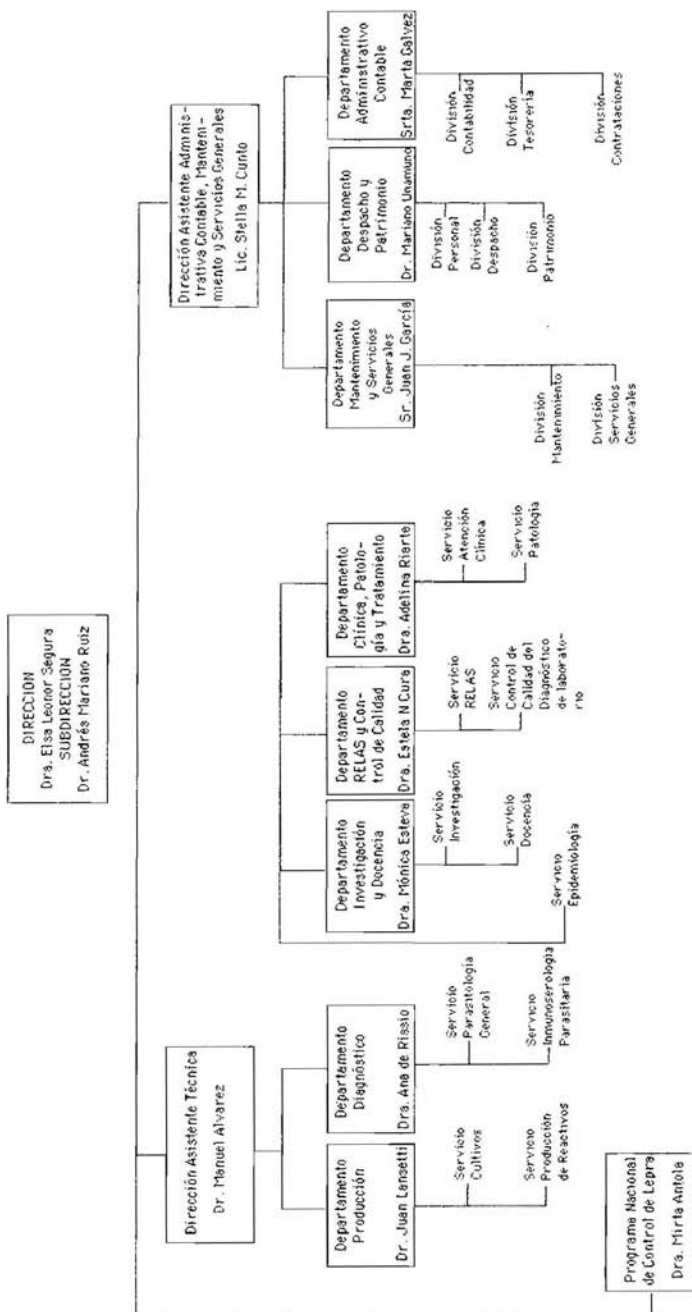
g) Participar en la coordinación del desarrollo de investigaciones bibliográficas y en el intercambio de información.

En el 6º piso funciona el área de administración; en el subsuelo están ubicados los talleres de mantenimiento, contando también con un depósito de insumos instalado en el 4º piso.

El plantel de esta Dirección Asistente está compuesto por dos profesionales, nueve administrativos y cinco técnicos de Servicios Generales.

ESTRUCTURA INSTITUTO NACIONAL DE CHAGAS "DR. MARIO FATA LA CHABEN"

MINISTERIO DE SALUD Y ACCION SOCIAL SECRETARIA DE RECURSOS Y PROGRAMAS DE SALUD



PARTE II - ACTIVIDAD DEL INSTITUTO

4 - LA PROBLEMÁTICA QUE ATIENDE EL INDIECH

Con el desarrollo de drogas antibióticas, insecticidas y agentes antiparasitarios, se creyó durante muchos años que las enfermedades parasitarias podían ser controladas. Desafortunadamente, pronto se comprobó que todos esos elementos no habían logrado los objetivos deseados. El desarrollo de resistencia de los parásitos a las drogas y de los transmisores a los insecticidas empleados, pusieron límites a la capacidad de combatir la transmisión de parasitosis tan expandidas como Malaria y Filariasis, a la par que introdujeron problemas adicionales de difícil control, obligando a pensar en estrategias diferentes. La amplitud de la población que se encuentra expuesta a la infección por parásitos –en el mundo y en especial en el país– reafirma la necesidad de crear un organismo coordinador de referencia, a nivel nacional, para el diagnóstico, la investigación y producción de reactivos.

ENFERMEDAD DE CHAGAS

La Enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis Americana es causada por la infección con el protozoo parásito *T. cruzi* y afecta a más de 16 millones de personas en el continente americano. Debido al número de personas afectadas, a la amplitud geográfica de la zona endémica, a que la cura espontánea es rara, acompañando la infección toda la vida del paciente, la Enfermedad de Chagas se constituye en una patología transmisible de máxima importancia para la salud pública en muchos países de las Américas.

El parásito es transmitido al ser humano y a otros mamíferos por insectos hematófagos, genéricamente conocidos como triatominos; con menor frecuencia en forma trasplacentaria ("Chagas congénito"), por transfusión de sangre y trasplante de órganos. El curso de la infección es variable, pero clásicamente involucra una fase aguda inicial de duración diversa, frecuentemente adquirida durante la infancia y asintomática en más del 90% de los casos. Una fase aguda sintomática es, curiosamente, un factor favorable para el paciente, ya que se dispone de fármacos capaces de alcanzar la cura parasitológica si son empleados adecuadamente. Sin tratamiento, la infección evoluciona a una fase llamada indeterminada, asintomática y de duración igualmente variable. Un porcentaje de los infectados, hasta 30-40%, con importantes diferencias según la región geográfica, desarrollan diez o más años después de la infección síntomas y/o signos de daños viserales lo que, en sentido estricto, constituye la forma crónica de la enfermedad. La manifestación más frecuente y más importante de ésta es la miocardiopatía, de evolución lenta, progresiva e irreversible, que se expresa clínicamente por trastornos de la conducción, del ritmo cardíaco y por cardiomegalia. Menos frecuente pero no raro es el compromiso del aparato digestivo,

especialmente esófago y colon. Los estadios avanzados de la Enfermedad de Chagas crónica conllevan importantes riesgos de incapacidad y muerte. Así, en diferentes estudios 20 a 60% de los chagásicos fallecieron como consecuencia de problemas cardíacos relacionados con esta infección.

DIAGNOSTICO: El diagnóstico de certeza de la infección con *T. cruzi* requiere demostrar la presencia del parásito en el huésped infectado. Esto es factible en la fase aguda de la infección y facilita la instauración de tratamiento específico, que como dijimos es altamente efectivo y usualmente alcanza la cura del paciente. La demostración del parásito en los sujetos crónicamente infectados es menos sencilla, porque su número en circulación es sensiblemente menor debiendo entonces apelarse a demostraciones indirectas como la presencia de anticuerpos específicos para el diagnóstico. Diversos ensayos (fijación de complemento, hemaglutinación, inmunofluorescencia, inmunoensayo) están disponibles y, aunque parece obvio, debe considerarse que el resultado serológico es indicativo de infección y no del estado clínico del paciente.

En la Argentina los criterios de diagnóstico de la infección chagásica –tanto aguda como crónica–, están normatizados desde 1983, y han sido actualizados en 1988 (Resolución MSyAS Nº 2373/88). La información que proporciona la serología es valiosa tanto a nivel diagnóstico como epidemiológico. De hecho, los estudios serológicos realizados en las poblaciones rurales de diversas partes del país, combinados con la electrocardiografía, han permitido determinar la prevalencia de la infección chagásica y su relación con patologías cardíacas compatibles con la enfermedad. Estos estudios han sido de vital importancia para proyectar campañas de control.

EPIDEMIOLOGIA: Se han notificado casos en todos los países del continente, con excepción de Guyana, Surinam y las Islas del Caribe. La prevalencia de la infección es, sin embargo, variable, sin ignorar que la calidad de los datos disponibles no es uniforme. Rara en los Estados Unidos de América, donde se conocen solo dos casos parasitológicamente comprobados, y mayor en México y Centroamérica, la Enfermedad de Chagas asume mayor importancia en Sud América, tanto por las altas tasas de prevalencia como por la extensión de las áreas endémicas, que sólo excluyen los picos de los Andes y las regiones selváticas deshabitadas del Amazonas.

En Argentina, los resultados de encuestas serológicas realizadas durante cuatro años consecutivos (1981-1985) a aproximadamente un millón de varones de 18 años, permitieron estimar una prevalencia del 6%. Debe destacarse que tanto en nuestro país como en Brasil se ha observado, en los últimos 20 años, una disminución de la prevalencia y del compromiso cardiológico entre los infectados.

CICLO BIOLOGICO: El *T. cruzi* se mantiene en la naturaleza a través de dos grupos de hospedadores: uno intermediario, formado por numerosas especies de insectos de hábitos hematófagos (triatomino), y otro definitivo que puede ser

cualquier mamífero incluyendo al hombre. El ciclo biológico del *T. cruzi* comienza cuando un triatominos sano se alimenta sobre un mamífero infectado. En el tubo digestivo del insecto, el parásito se redondea y reproduce por división binaria, hasta acumularse en la ampolla rectal. La transmisión desde el vector al mamífero se facilita por el hábito del insecto de deyectar inmediatamente después de alimentarse. Así, un insecto infectado, deposita las deyecciones cargadas de parásitos sobre la piel o mucosas del mamífero; dichos parásitos atraviesan la piel por el mismo orificio de la picadura o penetran a través de las mucosas, invadiendo las células adyacentes, en cuyo interior se redondean y diferencian. Después de varias generaciones abandonan la célula hospedadora y pasan a la circulación desde donde invaden nuevas células, reiniciando el ciclo de transmisión.

TRANSMISION VECTORIAL: En las áreas rurales la transmisión del *T. cruzi* se produce fundamentalmente por el vector. Los triatominos son insectos primitivamente silvestres; algunos se adaptaron secundariamente a la vivienda humana, pero la mayoría de las especies conservan sus hábitos primitivos, viviendo en ecotopos naturales. Aún las especies domiciliarias -vectores principales de la Enfermedad de Chagas en el ciclo doméstico- conservan hábitos silvestres en ciertas áreas.

La zona habitada por los insectos triatominos que actúan como vectores del *T. cruzi* se extiende desde el Estado de Illinois, en los Estados Unidos de América, hasta Curicó (Chile) y Chubut (Argentina). En nuestro país se han identificado 16 especies de triatominos, distribuidas en más de 2 millones de Km², cubriendo todo el territorio continental, con excepción de Santa Cruz y Tierra del Fuego. Las densidades mas elevadas se encuentran en las provincias del norte y noroeste. *T. infestans*, chinche negra o vinchuca (palabra quechua que significa "vuela planeando"), es la especie de mayor importancia epidemiológica por su dispersión, sus hábitos nocturnos y por su gran adaptación a la vivienda humana, siendo *T. infestans* la especie más antigua en habitarla. Se esconde en irregularidades de paredes y techos, en acúmulos de enseres y en la periferia del domicilio: gallineros, palomares, conejeras, corrales, depósitos de leña, etc. Los reservorios domésticos más importantes del *T. cruzi* son el perro y el gato, no así las aves que son refractarias al parásito.

TRANSMISION NO VECTORIAL: En áreas urbanas cobran importancia las transfusiones sanguíneas. El riesgo de transmisión aumenta proporcionalmente con el número de transfusiones, ya que los parásitos permanecen viables hasta 18 días en las condiciones de almacenamiento de la sangre en los bancos de sangre. Finalmente, aunque de menor riesgo, la infección por *T. cruzi* puede tener lugar por transmisión congénita o connatal: 0,5% al 6% para los hijos de madres chagásicas del área no endémica y endémica, respectivamente.

CONTROL DE LA TRANSMISION: Desde 1961 se ha desarrollado en la Argentina una campaña sistemática contra los triatominos basada en la aplicación

de insecticida y, a partir de 1962, ese esfuerzo se complementó con un programa destinado al control de laboratorio de la sangre utilizada en transfusiones. Esta campaña realizada en dos frentes que intentaba controlar la situación endémica, tuvo su mayor actividad durante los años '60. A inicios de esa década, entre el 20 y el 70% de las viviendas ubicadas en las zonas rurales endémicas estaban infestadas por *T. infestans*. En 1968, siete años después de haberse iniciado el Programa Nacional de Control, una evaluación de 2.500 viviendas distribuidas por todo el país demostró que las tasas de infestación se habían reducido sustancialmente.

A pesar de las dificultades técnicas y financieras que han impedido el tratamiento sistemático de amplias áreas en la zona endémica, lo realizado se ha mostrado efectivo ya que ha disminuido no sólo la prevalencia global de la infección en el país y la incidencia de cardiopatía chagásica, sino también la frecuencia de casos agudos en las provincias históricamente más afectadas.

El reciente desarrollo de nuevas herramientas para la detección de insectos vectores e insecticidas para el tratamiento domiciliario, abren importantes expectativas sobre la posibilidad de aumentar la eficacia de los sistemas de control vectorial, como se detallará mas adelante.

En resumen, la Enfermedad de Chagas es un serio problema de salud pública. Su control efectivo depende de una intervención decidida en diferentes campos de actividad tanto públicos como privados. De lo hecho hasta el presente se ve que las acciones aisladas por parte de las agencias de salud tradicionales no alcanzan para conseguir una solución completa. La erradicación es utópica: no hay forma de evitar la persistencia de focos silvestres; el control es posible si se aúnan esfuerzos para el control de los vectores, la prevención, detección precoz y tratamiento eficaz de nuevas infecciones.

LEISHMANIASIS

La Leishmaniasis es un conjunto de enfermedades producidas por un complejo grupo de protozoos transmitidos por la picadura de una pequeña mosca del grupo de los flebótomos. El parásito fue observado por primera vez en el año 1885 por Cunningham y descrito con detalle por Wright en 1903. Los primeros casos de Leishmaniasis en la República Argentina fueron informados por Pater-son en el año 1916, en Tucumán.

Existe una gran variedad de Leishmaniasis distinguidas según las zonas del organismo que resultan comprometidas: las formas tegumentarias, que están localizadas en la piel y las mucosas, y las viscerales, donde la afección del organismo infectado es generalizada. En América Latina ambas formas coexisten, aunque predomina la segunda.

Leishmaniasis tegumentarias (cutánea y mucocutánea)

La Leishmaniasis tegumentaria americana ya era conocida por los pueblos preincásicos e incásicos y fue un verdadero flagelo para los conquistadores es-

pañoles, que la llamaban el "mal de los Andes".

Laison y Shaw agruparon las leishmanias americanas en dos grandes complejos: *Leishmania braziliensis* y *L. mexicana*. El complejo *L. braziliensis* forma nódulos y úlceras lentamente, da escasos amastigotes y no se propaga por metástasis, mientras que en *L. mexicana* los histiocitomas se desarrollan rápidamente, se propagan por metástasis y tienen abundantes amastigotes. Cada uno de los complejos presenta varias especies que dan origen a manifestaciones clínicas diferentes, cuya gravedad reside en su carácter recidivante, difuso (Leishmaniasis cutáneas difusas), invasivo y mutilante (Leishmaniasis mucocutánea).

L. mexicana se encuentra en Méjico (Yucatán) y en todo el norte de América Central. Esta Leishmaniasis es conocida como la úlcera de los chicleros ya que afectaba a los trabajadores del árbol del "chicle". La lesión mas frecuente se sitúa en la oreja; usualmente cura de manera espontánea y deja una cicatriz con destrucción del pabellón de la oreja. *L. amazonensis* se extiende a América del Sur, siendo poco antropofílica. Produce una afección cutánea difusa y grave. El aspecto clínico es de una infiltración nodular generalizada cuya evolución con brotes extensivos puede ser mortal. *L. pifanoi* descrita en Venezuela es una forma similar.

Otras especies de este complejo producen la Leishmaniasis cutánea propiamente dicha cuyo período de incubación es de tres semanas a dos meses. En el sitio de la picadura aparece una mácula eritematosa (chancro leishmaniásico) generalmente localizada en zonas expuestas de la piel (brazos, cara, piernas, etc.). A la mácula sigue una pápula pruriginosa que crece lentamente y se ulcera. La úlcera, de forma redondeada y oval, tiene un rodete elevado y de color rojizo como borde y está cubierta por una costra oscura adherida al fondo por tejido fibroso. El fondo de la úlcera es rojizo, granuloso y sangra con facilidad. Cuando no se infecta secundariamente es indoloro, casi inodoro, y evoluciona espontáneamente después de un tiempo variable hacia la curación dejando inmundad.

El complejo *braziliensis* se extiende por las tres Américas. *L. braziliensis*, agente de la Espundia, es prevalente en áreas rurales afectando a los trabajadores que desmontan la selva o que construyen los nuevos caminos carreteros. Los signos clínicos pueden sobrevenir después de una corta incubación (20 días). La lesión inicial está constituida por una ulceración cutánea con los bordes levantados, poco dolorosa. Es posible encontrar lesiones múltiples en el cuerpo. Meses o años después pueden sobrevenir lesiones extensivas y mutilantes. Es característica la afección de los cartílagos de la nariz o de la oreja, de los labios y de la mucosa de la orofaringe, dando el aspecto de la nariz de tapir; o producir una perforación o destrucción total del septum nasal. La afección esofágica, la alteración de la nutrición, las sobreinfecciones y los brotes extensivos pueden ser mortales. Otra forma producida por el grupo *braziliensis*, es la Leishmaniasis cutaneomucosa. La lesión inicial es similar a la forma cutánea, pero al año y a veces hasta diez y treinta años después, el paciente comienza a sentir molestias en la mucosa nasal, en faringe o en el velo del paladar, se trata de lesiones metastási-

cas sumamente graves y mutilantes, ya que la ulceración va destruyendo progresivamente el tejido blando y cartilaginoso de las zonas antes mencionadas. La infección por gérmenes agregados puede sumarse y el proceso puede hacerse doloroso; hay compromiso de las funciones digestivas y respiratorias, pudiendo ocurrir la muerte por caquexia o bronconeumonía. Las lesiones de la Leishmaniasis mucocutánea se caracterizan por una reacción granulomatosa necrotizante con distintas células inflamatorias y escasos microorganismos. Estas lesiones son resistentes al tratamiento.

L. peruviana, descrita en Perú, es la única Leishmania de la costa pacífica de los Andes. Es una forma no evolutiva de *braziliensis* que produce la forma Uta, una ulceración única que afecta generalmente a los niños.

L. guyanensis provoca una lesión ulcerosa, única o múltiple, a veces recubierta de una costra, que evoluciona a la cronicidad, con recaídas a nivel de las lesiones antiguas o en otros sitios. Una afección linfática puede dar nódulos subcutáneos indolores, en rosario. *L. panamensis* es muy parecida a la *L. guyanensis* y tiene idéntico reservorio. El aspecto clínico es parecido al del Pian Bosque; la afección mucosa es posible pero rara.

Leishmaniasis viscerales

Dos formas deben ser distinguidas en el mundo: la debida a *L. donovani*, agente de Leishmaniasis de transmisión interhumana, que afecta la India y el este del Africa, y la debida a *L. infantum*, que se extiende desde el mediterráneo a la China y produce enfermedad en el perro, de quién se contamina el hombre.

La Leishmaniasis visceral, producida por el grupo donovani, se instala gradualmente, afectando a niños y adultos jóvenes. Sin tratamiento es mortal en un 80%, requiriendo diagnóstico diferencial con leucemia, paludismo e histoplasmosis. El rasgo morfológico básico es la multiplicación de las células fagocíticas del sistema mononuclear, con abundantes parásitos intracelulares.

La Leishmaniasis visceral ataca principalmente a los niños de 2 a 5 años. Después de una fase silenciosa de unos meses a un año, la enfermedad comienza con una fiebre de evolución variable durante las primeras semanas. En este período el diagnóstico es más fácil cuando se asocia hepatoesplenomegalia al síndrome general, que se caracteriza por fiebre elevada ondulante, pérdida de peso y palidez. En la afección hepatoesplénica el bazo está aumentado de volumen, liso, firme, indoloro, móvil, la hepatomegalia es más moderada, sin ascitis ni ictericia. Son frecuentes las adenopatías superficiales o profundas. Los otros signos son digestivos y cutáneos. En los primeros, la diarrea frecuente demuestra la presencia de parásitos en la mucosa intestinal; en los cutáneos es posible encontrar máculas eritematosas o hiperpigmentadas al igual que una púrpura. Los casos no tratados evolucionan hacia la muerte por caquexia terminal agravada por la sobreinfección bacteriana o por un síndrome hemorrágico.

En América, la forma descrita como *L. chagasi* es indiferenciable de *L. infantum* por las técnicas inmunoenzimáticas. Probablemente la enfermedad ha sido importada de Europa por intermedio de los perros. Los primeros casos fueron señalados en Paraguay. Después fueron notificados en Argentina, Bolivia, Co-

lombia, Guatemala, El Salvador, Honduras, Méjico y Venezuela, en pequeños focos o casos esporádicos aislados. Sólo el Brasil presenta un foco importante, en el Estado nordestino de Ceara. En todos los casos el número de perros enfermos es de 10 a 100 veces superior al número de casos humanos.

DIAGNOSTICO: El diagnóstico de la infección activa por *Leishmania* se basa en la demostración de parásitos en material de biopsia de tejidos, de lesiones de la piel en la forma cutánea y de la médula ósea o del bazo en forma visceral.

EPIDEMIOLOGIA: Según datos de la Organización Mundial de la Salud, se producen 400.000 nuevos casos de Leishmaniasis al año en el mundo, la mitad de los cuales corresponden a América Latina, donde se extiende desde el sur de los Estados Unidos hasta el norte de la República Argentina. En nuestro país, el área endémica abarca el norte, desde Misiones hasta Jujuy. La forma tegumentaria se encuentra en Chaco, Formosa y Misiones, el este de Jujuy, Salta y Tucumán y norte de Santiago del Estero, Santa Fe y Corrientes. Casos de la forma visceral se registraron en Salta, Jujuy y Chaco, varios años atrás. La prevalencia de Leishmaniasis en la Argentina se ha mantenido baja a través de los años: aproximadamente 90 casos fueron registrados entre 1973 y 1983. En los últimos años, sin embargo, se detectó un recrudecimiento: 305 casos en 1984, 240 en 1985, 468 en 1986 y 340 casos en 1987, datos que indicarían que la infección por *Leishmania* en áreas endémicas está cambiando. Con todo, la situación actual en el país es incierta debido a la insuficiente información que reciben las autoridades sanitarias.

CICLO BIOLOGICO: Es en el momento de la ingestión de sangre de un animal o del hombre infectado que el flebótomo absorbe el parásito. Las formas amastigotes se transforman en el intestino del flebótomo en formas promastigotes y se multiplican, llegando en seguida al área bucal. La duración del ciclo en el flebótomo es de cuatro a siete días, según la temperatura. Así el vector puede transmitir el parásito a otro animal o al hombre. Las hembras ingieren sangre para desarrollar sus oocistes. El desarrollo dura más o menos una semana, durante la cual la hembra reposa. Ponen entre 50 y 100 huevos en suelos ricos en humus y humedad, y eclosionan en 8 a 10 días. Las larvas se desarrollan hasta el estado adulto en 1 a 2 meses, según la temperatura. Los flebótomos infectados tienen dificultad en absorber su alimento sanguíneo lo cual puede ser un factor de multiplicación de las picaduras (picaduras exploratorias) y por ende un factor de aumento de la transmisión. Esta es limitada por la capacidad intrínseca de cada especie, por su antropofilia, y por su esperanza de vida.

TRANSMISION: Las Leishmanias son transmitidas por la picadura de los flebótomos, pequeñas moscas de 2 a 3 mm con el cuerpo y las alas cubiertos de pelos. Abundan todo el año en la zona tropical y en verano en zona templada. Se encuentran en las pendientes andinas hasta 2.000 metros de altura. Existen más de 600 especies o subespecies en el mundo, de las cuales menos de 50 han si-

do implicadas en la transmisión de las Leishmaniasis. Se reconocen cinco géneros de flebotomos principales: *Phlebotomus*, *Warileya*, *Sergentomyia*, *Lutzomyia* y *Brumptomyia*. Dos de ellas solamente son reconocidas como vectores de las Leishmaniasis: el género *Phlebotomus* en el Viejo Mundo y el género *Lutzomyia* en el Nuevo Mundo. Existen dudas respecto al género *Warileya*.

El género *Lutzomyia* tiene dos subgéneros (*Nissomyia* y *Psychodopygus*), con varias especies. *Lu. longipalpis* es el vector de la Leishmaniasis visceral en toda América del Sur; las otras especies transmiten las formas cutáneas y mucocutáneas.

Los flebotomos descansan durante el día en los rincones, especialmente en las anfractuosidades de las piedras, de los muros, de los troncos de los árboles. Vuelan al atardecer y las hembras, que son la únicas hematófagas, son más activas a la caída del día. Varias especies pican también en el día cuando son molestadas por el ingreso del hombre a su medio ambiente (efecto de intrusión). Esta actividad diurna juega un papel muy importante en la contaminación de los que trabajan en el desmonte de la selva. Las especies peridomésticas pueden ser endófilas o exófilas.

Los reservorios de las Leishmanias son los animales domésticos como el perro, y los animales salvajes. En una región dada una especie de *Leishmania* es fácilmente mantenida por un sólo huésped reservorio, sin importar si otros mamíferos pueden ocasionalmente encontrarse infestados. Un animal es reconocido como reservorio si representa en el medio natural una fuente de infestación para los flebotomos y si la tasa de animales que se encuentran infestados es elevada. Además, un buen reservorio debe presentar una infección prolongada que no le produzca la muerte rápidamente, para que represente una fuente real de infección para los flebotomos. De hecho los animales salvajes no presentan generalmente los síntomas clínicos. El perro, al contrario, muere de Leishmaniasis, por invasión de sus vísceras en un plazo de seis meses a dos años.

CONTROL: En la práctica, la lucha contra los flebotomos vectores no es realizable sino en el domicilio doméstico y peridoméstico, así como en algunas explotaciones rurales o forestales que condicionan importantes concentraciones de población: obras de construcción, minas, deforestación. Es ilusoria en las vastas selvas, donde el hombre no ingresa más que esporádicamente.

Dos tipos de medidas deben considerarse: 1) protección del hombre, reduciendo así el contacto con los flebotomos; 2) destrucción de las poblaciones de flebotomos antropófilos. Para lograr la reducción del contacto hombre-flebotomo se pueden utilizar procedimientos mecánicos (mosquiteros impregnados de insecticidas, mallas finas en las ventanas, etc.) y los repelentes. Frente a las especies exófilas, los repelentes son la única medida para la protección diurna. Los mosquiteros impregnados y los matamosquitos (espirales combustibles) aseguran la protección nocturna contra las especies endófilas. Estas medidas protegen igualmente contra la picadura de otros vectores (anofeles, etc.); sin embargo siguen siendo imperfectas.

La destrucción de los flebótomos sólo es considerada frente a las especies endófilas. La utilización de productos químicos (DDT, etc) puede considerarse eficaz siempre que el rociado sea hecho en los muros de las habitaciones. Sin embargo, hace algunos años aparecieron en la India especies de flebótomos resistentes al DDT, por lo que la sensibilidad del vector a los agentes químicos debe ser evaluada antes de iniciar un programa de erradicación.

La destrucción del reservorio del parásito se puede considerar como una medida de lucha muy eficaz, con la condición de que sea accesible. En las Leishmaniasis cutáneas y mucocutáneas, los animales reservorios son casi siempre salvajes y de hecho inaccesibles cuando se trata de roedores. Por el contrario, ciertos animales reservorios como el perezoso y los osos hormigueros pueden ser llevados lejos del hombre en caso de actividades de deforestación. Esto puede ser seguido de una disminución de la transmisión de la enfermedad.

En la Leishmaniasis visceral el perro juega un rol determinante y la eliminación de perros infestados puede resultar esencial en la lucha contra la transmisión. Así existe en Brasil un programa de lucha específica contra los perros afectados de Leishmaniasis. En las zonas donde existe la Leishmaniasis visceral, la SUCAM, encargada de éste programa, localiza los perros infestados, comprueba la infestación por la presencia de anticuerpos séricos y elimina a los perros reactivos. Este método de lucha ha dado pruebas de eficacia, particularmente en la China.

Varias tentativas de vacunación han sido realizadas en estos últimos años. Inicialmente se hizo uso de cepas de parásitos poco virulentos; después de cepas enteramente inactivadas por formol o por irradiación y actualmente se ensayan proteínas del parásito aisladas gracias a anticuerpos monoclonales. Lamentablemente no se han obtenido aún resultados significativos.

MALARIA

La Malaria o Paludismo es una enfermedad conocida desde épocas remotas. Su agente etiológico es un protozoo parásito del género *Plasmodium* transmitido por la picadura de las hembras del mosquito *Anopheles*. Las fiebres intermitentes que la caracterizan han servido para seguir el rastro de la infección a lo largo de la historia de la humanidad; a ellas se refieren, por ejemplo, escritos de la Mesopotamia, China, India y Grecia. Recién a fines del siglo XIX se tuvieron bases firmes para la lucha contra la malaria cuando dos médicos militares (el inglés Ronald Ross y el francés Alphonse Laveran) descubrieron respectivamente que el mosquito *Anopheles* era el transmisor y que el plasmodio era el parásito productor de la infección. Gracias a ello, los efluvios misteriosos de los pantanos (paludismo proviene de palude, pantano) o malos aires (malaria de mal aire) pudieron ser combatidos. Así, ya en el siglo XX, en tanto se luchaba contra el parásito con la quina, se destruían huevecillos y larvas de *Anopheles* desecando pantanos o rociando la superficie de estanques y lagos con agentes tóxicos. En 1938, Muller introdujo el arma más eficaz en la lucha contra el mosquito: el DDT.

Cuatro especies de *Plasmodium* causan Malaria en el hombre: *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. falciparum*. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se presentan luego de un período de incubación que varía entre 8 y 30 días, dependiendo de la especie. Las manifestaciones sintomáticas más frecuentes son: fiebre continua, secuenciada o febrículas diarias llamada "fiebre de aclimatación", que pueden estar acompañadas por transpiración o escalofríos. Cuando la fiebre es intermitente, los períodos de duración (48-72 hs.) dependerán de la especie de *Plasmodium* involucrada y conforman un síndrome característico conocido como "acceso palúdico". El paciente pasa de un estado de malestar general a un brusco escalofrío y/o "chucho". Posteriormente la temperatura llega a 39-40° C durante tres o cuatro horas, con intenso sudor e inmediata sensación de recuperación, lo que indica la terminación del acceso. La repetición sincrónica de estos ataques debilita al paciente, cuya manifestación más inmediata es la anemia y presenta complicaciones tardías como esplenomegalia y hepatoesplenomegalia.

DIAGNOSTICO: El diagnóstico de Malaria debe respetar normas mínimas basadas en el examen microscópico de la sangre buscando formas típicas de eritrocitos parasitados y en criterios clínico epidemiológicos. El antecedente epidemiológico de más peso es que el paciente tenga residencia o haya estado en áreas endémicas. Otro antecedente, aunque de mucha menor importancia, es haber recibido una transfusión. Esta vía de infección, si bien es posible, no es frecuente, ya que la presencia del parásito en sangre periférica coincide con la sintomatología clínica, lo que en general sirve para descartar al potencial dador. Sin embargo, la sintomatología se registra cuando se alcanza una cierta densidad parasitaria y durante el período asintomático sería posible que un infectado done sangre, pudiendo así infectar al receptor.

EPIDEMIOLOGIA: La Malaria es endémica en 102 países; mas de 2000 millones de personas, aproximadamente el 56% de la población mundial, vive en zonas endémicas y el 16% está radicado en regiones en donde la infección ha sido eliminada en décadas recientes. Según estimaciones de la OMS cada año se producen cerca de 110 millones de infecciones y quizás hasta dos millones de muertes. Otras estimaciones llevan estos números a 150-500 millones de casos clínicos anuales de los cuales 1,5-2,3 millones resultaron fatales. Durante la década pasada la Malaria se duplicó en el mundo. El mayor porcentaje de afectados corresponde a Africa (62%), le siguen Asia y el Pacífico (35%) y América Latina (3%). En Africa, mas del 75% de las muertes por malaria ocurren en niños de menos de 5 años; se estima que la malaria es responsable de mas del 10% de las muertes de los menores de 14 años.

La tendencia en América Latina, según datos de la OPS, indica un ascenso continuo del número de casos durante la década del '80. Este incremento sostenido reviste particular importancia debido a que aparece paralelamente al deterioro socioeconómico ocurrido en los países de la región que ha hecho así emerger nuevamente a la malaria como un grave problema de salud pública. El

mejor reflejo de la intensificación del proceso de transmisión de la Malaria se desprende del hecho que a partir de 1987 se han notificado más de un millón de casos anuales, por lo que posiblemente, el número de infecciones anuales alcance en realidad a 4-5 millones.

La OMS ha clasificado a los países del continente americano en cuatro grupos de acuerdo con los resultados alcanzados por los programas de control y erradicación. En 1985, el 99,5% de los casos comunicados en América Latina pertenecían a los grupos III y IV.

Las variaciones en la incidencia de la Malaria en cada región, cuantificada como Incidencia Parasitaria Anual (IPA) y que refleja su importancia epidemiológica en cada área, muestran un incremento global que fue desde 1,7 casos por 1000 habitantes en 1980 a 2,5 casos en 1990. Este aumento promedio sin embargo no refleja la verdadera intensificación de la transmisión que ha ocurrido en las áreas maláricas. Para obtener una visión mas realista del problema se debe excluir las áreas y poblaciones sin transmisión o riesgo de enfermar. Así, la IPA reportada en algunas áreas en 1990 fue 250 veces mayor que la cifra regional.

El problema de salud pública representado por la Malaria en los países americanos está siendo condicionado actualmente por una combinación de factores socioculturales ligados al desarrollo y problemas económicos comunes a la mayoría de los países. Además, la contiguidad territorial facilita la interacción de los elementos geográficos y bioecológicos que intervienen en la epidemiología de la malaria, dinamizando la transmisión y dispersión de la enfermedad a un ritmo superior a la capacidad operativa de contención de que disponen los servicios de salud.

En la República Argentina se registraban, a principios de siglo, hasta 200.000 consultas anuales por esa patología, que se encontraba dispersa en un área de 350.000 Km² sobre las provincias de Misiones, Corrientes, Chaco, Formosa, Salta, Tucumán y Jujuy, pequeñas áreas de Córdoba, San Luis y San Juan. Desde el año 1915 y especialmente desde la implementación del Programa de Erradicación, merced a la iniciativa del Dr. Carlos A. Alvarado que entre los años 1932 y 1955 impulsó un programa de lucha contra varias enfermedades transmisibles, con particular énfasis en Malaria, primero desde la provincia de Jujuy y luego desde el ámbito nacional, se ha logrado sanear gran parte del área afectada, restringiendo las zonas de transmisión a los Departamentos de San Martín, Orán, Iruya y Santa Victoria (11.275 Km²) –provincia de Salta– y al Departamento Ledesma (3.249 Km²) en Jujuy, lo que representa el 4% del área palúdica total original.

Desde 1970 no se ha registrado transmisión en la región noreste y que en el noroeste logró un buen control entre los años 1962 y 1970 (menos de 200 casos por año). Esta situación desmejoró posteriormente presentándose picos epidémicos sobre la endemia en el noroeste, siendo el más importante el de 1987 con 1992 casos, y algunos casos esporádicos en el noreste (ocho casos en el mismo año).

Las infecciones palúdicas en la República Argentina son producidas por el *P. vivax*, especie de mayor distribución geográfica en el mundo, responsable de

una enfermedad no letal, a diferencia de la producida por el *P. falciparum*, del que no se registran casos aunque persiste el riesgo potencial ya que existe en países vecinos.

A pesar de que la posición de la Argentina en el grupo II indica la ejecución de un buen programa de control de la Malaria, en el mismo informe la OMS la señala como uno de los ocho países en los que el número de casos está aumentando. Lo mismo ocurre en Paraguay y en Brasil. En nuestro país, esto sucede porque el programa de vigilancia epidemiológica sólo se desarrolla parcialmente (en 1985, el 45% de lo propuesto), lo que se relaciona con los problemas económicos del país y de la región afectada. El hecho de que también el control en países limítrofes se haya deteriorado favorece la importación de los casos que, para el año 1985, fue del 23,4% del número total registrado. En la actualidad, el Servicio Nacional de Paludismo tiene su sede en Salta y sectores operativos en Tartagal y Orán (provincia de Salta), San Salvador de Jujuy, San Pedro y Ledesma (provincia de Jujuy), Tucumán, Santiago del Estero y Misiones.

CICLO BIOLOGICO: El ciclo comienza en el mosquito; la necesidad de obtener sangre para madurar los huevos ya fertilizados es lo que induce al mosquito *Anopheles* hembra a picar a un animal de sangre caliente. Si ese animal es un individuo que padece una infección malárica, la sangre contendrá formas asexuales y sexuales del parásito. Las primeras son las que provocan los síntomas de enfermedad, las segundas son las que infectan al mosquito. Los parásitos ingeridos junto con la sangre llegan al estómago, donde las formas asexuales mueren rápidamente y son digeridas. Al cabo de dos o tres semanas se observa la presencia en su interior de miles de diminutas formas, o esporozitos unicelulares, que maduran al ser liberados en la cavidad, llena de líquido. La corriente de líquido corporal conduce a los esporozoitos al tórax del insecto, hasta tomar contacto con las glándulas salivales, donde desde sus acinos y por los conductos internos una vez maduros, los esporozoitos pasarán a la saliva. El ciclo continúa en el huésped vertebrado cuando el mosquito pica, sondeando con la trompa repetidamente la piel de aquel, hasta llegar al lumen de un capilar. En este proceso de picar y absorber, el mosquito expulsa saliva y con ella inyecta los esporozoitos, que se dirigen al hígado del huésped en no más de tres minutos, para penetrar en las células del parenquima hepático. Allí comienzan a multiplicarse inmediatamente, proceso que dura 6, 8, 9 u 11 días, según la especie. Los parásitos jóvenes así formados llegan al sinusoides de sangre más cercano y penetran en los glóbulos rojos, con lo que ganan acceso al torrente circulatorio. Este es el ciclo exoeritrocitario donde se producen los síntomas clínicos típicos de la enfermedad. Una vez en el interior del glóbulo rojo, el parásito crece hasta ocupar la mayor parte del mismo. En su crecimiento estos microorganismos degradan la hemoglobina, dando origen al típico pigmento malárico o hemozoina. Luego comienzan las divisiones nucleares formando los merozoitos eritrocíticos. Para la liberación de nuevas progenies, el glóbulo rojo se rompe. Los merozoitos liberados invaden nuevos glóbulos rojos, dando comienzo a otra fase eritrocítica, fase que se repetirá cada 48 ó 72 horas, dependiendo de la es-

pecie. Cada liberación de merozoitos coincidirá con el inicio del "acceso palúdico". Finalmente, y por razones que se desconocen, la invasión de merozoitos puede derivar en la formación de gametocitos, que quedarán en la circulación a la espera de ser ingeridas por un mosquito que les permita continuar el ciclo de transmisión. Los merozoitos no pueden volver a la fase hepática.

TRANSMISION: Los vectores de este parásito son insectos del género *Anopheles*. Su modo de posarse sobre la superficie del agua permite diferenciarlos de los mosquitos comunes (*Culex*): los anofelinos lo hacen de manera casi vertical y los *Culex* en forma paralela. En nuestro país existen más de 30 especies de *Anopheles*, pero las principales implicadas en la transmisión son el *A. pseudo-punctipennis* en la región noroeste y el *A. darlingi* en el noreste. El primero habita en nuestro país, mientras que el segundo llega desde los países vecinos. Esto determina que el Paludismo sea endémico (número constante de nuevos casos a través de un período de varios años sucesivos) en el noroeste y epidémico (incremento significativo ocasional o periódico del número de casos de una determinada comunidad) en el noreste. Estos insectos, fitófago el macho y hematófago la hembra, tienen su hábitat cerca de cuencas de agua. Las hembras depositan sus huevos en aguas limpias y claras; en la mayoría de las especies, éstos alcanzan el total desarrollo después que las hembras se han alimentado, acto que realizan cada dos o tres noches. En cada postura se depositan entre cien y doscientos huevos.

CONTROL DE LA TRANSMISION: En términos generales se puede decir que el control de la Malaria se logra cuando la mortalidad a ella atribuible alcanza bajos niveles y cuando la morbilidad puede ser manejada adecuadamente dentro de los servicios generales de salud. Las estrategias requeridas para evitar las muertes prevenibles incluyen la disponibilidad de servicio de referencia para los casos severos y complicados, acceso inmediato a medicamentos, la identificación de pacientes con alto riesgo y la implementación de medidas para reducir ese riesgo. Las estrategias requeridas para reducir la morbilidad incluyen una mejor disponibilidad de servicios de salud para un diagnóstico precoz y un pronto tratamiento, con accesibilidad a la quimioterapia efectiva. Las estrategias para minimizar la transmisión incluyen la ejecución de medidas de control vectorial siendo la eliminación de la transmisión el objetivo último.

El riesgo de dispersión de la enfermedad a nuevas zonas o áreas en algún momento tratadas, desafía sin embargo toda medida de control y marca la necesidad de mejorar las mismas.

Se ha comunicado resistencia de vectores a los insecticidas. Los resultados del programa de erradicación de la Malaria fueron notables en países de clima templado; sin embargo, resultaron desalentadores en la región africana al sur del Sahara. El primer signo de alarma fue la aparición de resistencia del mosquito no sólo al DDT sino también a otros insecticidas. Hacia fines de la década de los 60 el avance se había detenido y vino entonces el golpe más grave: la resistencia del parásito a la más eficaz de las drogas, la cloroquina. Además, para entonces ya

empezaban a hacerse evidentes problemas típicos de las burocracias: restricciones presupuestarias, retrasos, falta de personal entrenado, insuficientes servicios básicos de salud, etc. En 1969, la OMS se vio obligada a cambiar su meta: más que a eliminar la infección en campañas de erradicación, el esfuerzo tendería a controlarla para reducir su incidencia. Se expresó, además, el temor de que el deterioro de la situación económica en los países subdesarrollados durante los años 70 produjera el resurgimiento de la Malaria. La realidad, lamentablemente, dio muy pronto la razón a los pesimistas: los casos registrados casi se triplicaron entre 1973 y 1977, sin tomar en cuenta la situación en Africa tropical donde el número de infecciones era probablemente cercano a los 200 millones al año y el número anual de muertos, en su mayoría niños, superior a un millón. Por otra parte, la crisis del petróleo iniciada en 1973 complicó la situación a causa del significativo aumento en el costo de los materiales y del transporte. En el año 1985, la OMS listó la existencia de por lo menos 139 especies de vectores que habían desarrollado resistencia. En la Argentina no se ha comunicado el desarrollo de resistencia a los insecticidas entre los vectores locales. El problema de la resistencia debe ser considerado en relación con la utilización de pesticidas en agricultura y con otras intervenciones en el ambiente. Ello permitirá comprender mejor su relación, estudiar la genética y los mecanismos de producción de resistencia, hacer las predicciones y evalúa las repercusiones que la resistencia puede tener en la dinámica de la transmisión.

Otro de los problemas que presenta actualmente la Malaria es la resistencia de los parásitos a los medicamentos. Esta resistencia fue observada por primera vez en *P. falciparum* para la cloroquina y la amodiaquina en Colombia y en Brasil y posteriormente comunicadas por otros países [Ecuador, Venezuela]. La resistencia a estas drogas es de suma importancia ya que junto con la quinina son ampliamente utilizadas para el tratamiento del paludismo agudo. Hasta el momento no se registra resistencia a la cloroquina en *P. malariae*, *P. ovale* y *P. vivax*. También ha ido en aumento la resistencia de las infecciones de *P. falciparum* a la asociación pirimetamina-sulfadoxina, mientras parece no haber altos niveles de resistencia a la quinina cuando se asocia a la pirimetamina-sulfadoxina o a los antibióticos. En los focos de *P. falciparum* resistente, el fenómeno ocurre frecuentemente en niveles bajos de resistencia, lo que hace posible la utilización eficaz de las 4-aminoquinoleínas para el tratamiento del ataque agudo de Malaria, sobre todo a nivel de la atención primaria.

La ciencia moderna concentró en la pasada década buena parte de su interés en el desarrollo de una vacuna contra la Malaria. Gracias a los esfuerzos de excelentes grupos de investigadores en Estados Unidos, Australia, Inglaterra, Suecia, Colombia y otros países, se han logrado avances importantísimos en el conocimiento molecular de la inmunología de la enfermedad. Sin embargo, la Malaria, así como otras enfermedades infecciosas y la desnutrición, es, a la vez, índice y resultado del subdesarrollo por lo que su control requiere no sólo medidas técnicas eficaces sino también políticas coherentes de desarrollo social.

Es prioritario el fortalecimiento de la capacidad nacional para prevenir la mortalidad, disminuir la morbilidad, reducir los niveles de transmisión y prevenir y/o

controlar epidemias; además, basándose en un enfoque epidemiológico es necesario reconocer la variabilidad local en la distribución, intensidad y evolución de la malaria. No debe olvidarse que la Malaria es una enfermedad de expresión local. En consecuencia el estudio de su distribución y de los diversos mecanismos a ser seleccionados para su control deben incluir fundamentalmente el perfil epidemiológico local de sus determinantes. Las estrategias generalizantes y globales de control no son exitosas. Si bien en situaciones particulares pueden facilitar la reducción temporal de la transmisión, el hecho de mantener activos e inalterados los factores de riesgo que la determinan hace que la transmisión local reaparezca y se mantenga o incremente rápidamente.

TOXOPLASMOSIS

La Toxoplasmosis es la zoonosis parasitaria más difundida en la naturaleza, habiéndose estimado que alrededor del 13% de la humanidad y más de 200 especies animales entre aves y mamíferos están infectados con *Toxoplasma gondii*, un parásito protozoario del orden de los Coccidios.

El toxoplasma fue descrito por primera vez en 1908. Casi simultáneamente, Nicolle y Manceaux, en el Instituto Pasteur de Túnez, lo aislaron del hígado y bazo de un roedor de la zona, denominado gondi mientras Splendore lo identificaba en un conejo, en Brasil. La primera descripción de Toxoplasmosis humana fue realizada por Castellani en 1913 y diez años más tarde (1923) el oftalmólogo checoslovaco Janku, aisló por primera vez el parásito de un ser humano. En 1937 se documentó la transmisión congénita al describir Wolf, Cowen y Paige una encefalomielitis fatal en un recién nacido, aislando el parásito. Tres años después (1940), Pinkerton y Weinman estudian un cuadro generalizado de consecuencia fatal en el Perú y describen la adquisición de la enfermedad por el adulto. Recién a fines de los '60, con los trabajos de Hutchinson (1969) y Dubey, Miller y Frenkel (1970), se comprendió el ciclo vital del *T. gondii* y sus formas de transmisión.

En nuestro país, las primeras referencias sobre el parásito corresponden a Barrera y Riva, en 1927, con la descripción de una epizootia en los cobayos del Instituto Malbrán y a Barzone y col., quienes, en 1953, describieron el primer caso de Toxoplasmosis prenatal.

La Toxoplasmosis humana cursa habitualmente en forma asintomática. En el adulto muy raramente presenta un cuadro inicial fulminante y generalizado. En los casos sintomáticos, las formas clínicas son variables y dependientes del órgano o sistema donde se multiplica con preferencia el parásito.

Las formas clínicas de la Toxoplasmosis humana se clasifican mejor atendiendo al momento en que ocurre la primoinfección que privilegiando los signos y síntomas que aparecen con la enfermedad. De hecho, la fisiopatología y la naturaleza de las lesiones que provoca el parásito son iguales cualquiera sea la edad de ocurrencia de la infección. La enfermedad es particularmente grave en pacientes inmunocomprometidos y cuando la infección es congénita.

TOXOPLASMOSIS CONGENITA: La probabilidad de una infección fetal se relaciona con dos circunstancias que involucran a la madre: su ingreso a embarazo libre de infección y el momento en que la adquiere. Por contrario con la infección de adultos, la infección congénita es frecuentemente severa y aún fatal, variando su severidad con la edad del feto al momento de la infección y con la capacidad protectora que pueda conferir la madre. Aproximadamente el 50% de tales madres, si no son tratadas, darán nacimiento a infantes infectados. El chico puede presentar calcificación intracerebral, coriorretinitis, hidrocefalia, microcefalia, perturbaciones psicomotoras y convulsiones. Se estima que 5-15% de las infecciones congénitas terminan en la muerte del fruto de la concepción, 8-10% en severo daño ocular y cerebral, 10-13% en daño significativo del aparato ocular y 58-72% llegará asintomático al nacimiento, aunque algunos de estos desarrollarán secuelas, principalmente oculares (coriorretinitis) y del sistema nervioso central durante la infancia y adolescencia.

La incidencia y severidad de la infección en el feto dependen del momento del embarazo en el cual se produjo dicha infección; la mayor incidencia corresponde a infecciones maternas adquiridas en el tercer trimestre: la mayor severidad corresponde a infecciones contraídas en el primero. El tratamiento de la madre embarazada reduce considerablemente el riesgo de la transmisión congénita. El proceso fisiopatológico comienza con una fase parasistémica (proliferativa) que permite al toxoplasma dispersarse por todo el organismo; si el período de placentación ha finalizado, el parásito puede franquear esa barrera y colonizar también al fruto.

TOXOPLASMOSIS ADQUIRIDA: Se llama de este modo a la Toxoplasmosis contraída luego del nacimiento. Esta forma también comienza con una fase inicial parasistémica seguida de una diseminación del toxoplasma por todo el organismo. Cuando el nivel de anticuerpos torna hostil el medio circulante, los parásitos se hacen intracelulares, prefiriendo como albergue definitivo las células musculares y las del Sistema Nervioso Central. La diseminación del parásito y el impacto que sufren los distintos órganos dan origen a distintos cuadros clínicos. La revisión de 1637 casos ha mostrado que la linfadenopatía se presenta en el 90% de los casos y que los compromisos del SNC (4%), miocardio (1%) y pulmón (1%), son menos frecuentes. En los últimos años el *T. gondii* ha sido incluido en la lista de los llamados "agentes oportunistas", por afectar a pacientes sometidos a terapias inmunosupresoras o esteroideas, a pacientes que han recibido trasplantes o los que padecen colagenopatías. En estos grupos de pacientes, particularmente los que padecen de leucemias, linfomas o son víctimas del SIDA, son en los que se observan las formas más graves de la Toxoplasmosis: infecciones diseminadas, fulminantes, agudas, frecuentemente con rash cutáneo, fiebre, chuchos y postración, pudiendo presentar hepatitis, meningoencefalitis, neumonitis y miocarditis.

DIAGNOSTICO: El acentuado polimorfismo del cuadro clínico de la Toxoplasmosis, unido a los frecuentes casos asintomáticos u oligosintomáticos,

hacen del diagnóstico clínico de esta parasitosis una tarea muy difícil. Por esta razón es necesario recurrir a métodos de laboratorio para establecer la presencia de la infección. Como en otras parasitosis el mejor diagnóstico se hace identificando al parásito. En el caso de la Toxoplasmosis se pueden aplicar diversos métodos, llamados directos, como la búsqueda en material de biopsia o la inoculación de muestras de tejidos o fluidos del huésped en animales de laboratorio, usualmente ratones, de alta sensibilidad al microorganismo. Sin embargo estos métodos son poco usados por su complejidad práctica, por lo limitado de las muestras disponibles y por que un resultado negativo no excluye la posible infección. La elección recae en métodos indirectos que revelan la presencia del parásito por la detección de anticuerpos específicos. El ensayo por excelencia es la reacción de Sabín y Feldman ("dye test"), de alta sensibilidad y especificidad total. Sin embargo, la demostración de anticuerpos indica una infección previa sin señalar el estado actual del proceso. Dada la alta prevalencia de esta parasitosis y la persistencia de títulos altos de anticuerpos por largo tiempo, el diagnóstico de una infección reciente requiere la demostración de cambios significativos de los títulos de anticuerpos en plazos relativamente breves.

En las infecciones congénitas debe tenerse especial cuidado al seguir la evolución de los títulos serológicos del recién nacido, a fin de distinguir apropiadamente los anticuerpos maternos (que sólo pueden ser de la clase IgG y decaen con el crecimiento del niño) de los que produce el bebé (que serán IgG e IgM y mantendrán o aumentarán los niveles séricos con el crecimiento).

Por supuesto el diagnóstico serológico es poco aplicable a infecciones en individuos inmunocomprometidos, buscándose en estos casos detectar el organismo en secciones de tejido por técnicas inmunológicas.

EPIDEMIOLOGIA: La Toxoplasmosis es cosmopolita y las encuestas serológicas han permitido estimar que más del 10% de la humanidad ha tenido contacto con el parásito. La prevalencia es mayor y los títulos de anticuerpos mayores en áreas donde los gatos son numerosos, la higiene ambiental es baja, el clima es templado y húmedo, y donde se estila comer carne poco cocida. Aunque en general la incidencia aumenta con la edad, el grueso de las infecciones tiene lugar en las primeras décadas de la vida.

En la Argentina sólo se conocen datos aislados que revelan índices de infección relativamente altos en distintos distritos urbanos.

La infección por *T. gondii* se extiende a otros mamíferos además del hombre y ha sido demostrada en animales domésticos, de cría y salvajes en diversos lugares del planeta. Se ha prestado especial atención a la infección de ovejas (estimada en un 30% promedio mundial y estudiada en la exURSS, Canadá, Holanda, EEUU, Reino Unido, Noruega, Japón, Nueva Zelanda, Australia y Colombia), vacas (25% promedio mundial), cerdos (media 29%) y cabras, por dos razones: sus carnes forman parte de la dieta del ser humano y por lo tanto son vehículos potenciales de infección, y en todos los casos desarrollan una infección parecida a la humana incluyendo la transmisión congénita, con su correlativa consecuencia económica, entre otras. Además, ha demostrado infec-

ción natural en caballos, perros, ratas y ratones, opossum, conejos, zorros, pollos, palomas, lechuzas, ciervos, búfalos, coyotes y osos.

CICLO BIOLOGICO: El *T. gondii* presenta diversos estadios morfológica y fisiológicamente distinguibles: una forma extracelular, proliferativa con forma de arco, de $2 \times 6 \mu$, llamada taquizoito (antes endozoito), una forma redondeada denominada bradizoito (antes quistozoitos), contenida en quistes intracelulares ($10-100 \mu$) y los estadios (esquizonte y gametocitos) que desde aquellos llevan a la formación del ooquiste ($10 \times 13 \mu$) en el huésped felino.

Estos estadios conforman dos ciclos: 1) uno extraintestinal o tisular, que tiene lugar en todos los animales de sangre caliente, y 2) uno intestinal o enteroepitelial, que tiene lugar en el intestino delgado de los félidos.

Ciclo extraintestinal: Puede iniciarse por incorporación al organismo de ooquistas, esporoquistes, quistes y trofozoitos. Liberados de las paredes quísticas, los organismos se transforman en trofozoitos que por vía linfática y sanguínea se diseminan en todo el organismo. La alta velocidad de replicación de los trofos promueve una infección diseminada que evoluciona con la diferenciación del trofo a bradizoito y por la formación de quistes intracelulares que pueden contener desde 2/4 hasta varios miles de organismos. Los quistes son resistentes (por ej. 68 días a 4°C y varios días a -20°C). Esta enquistación está genéticamente programada, no depende de la actividad del sistema inmune del huésped y probablemente represente un mecanismo adaptativo de protección que asegura la pervivencia del microorganismo. La reactivación observada en situaciones de inmunodepresión sugiere, sin embargo, que son objeto de alguna forma de control por el sistema inmune del huésped.

Ciclo enteroepitelial: Los félidos pueden infectarse con todas las formas del parásito. En todos los casos la infección termina con la producción de ooquistes. Este proceso puede tomar de 3 a 19 días según el estadio ingerido. Durante 7-20 días quedarán librados al medio varios millones de ooquistes cuya producción cesa al tiempo que se comienzan a detectar anticuerpos anti-toxoplasma en el felido. El huésped (gato, jaguar, ocelote, leopardo, tigre, entre otros estudiados) quedan aparentemente protegidos ante nuevas infecciones, aunque en condiciones de laboratorio ha sido posible inducir repetidas liberaciones de ooquistes por un mismo ejemplar. Los ooquistes liberados no son infectivos; para serlo deben esporular y transformar el parásito encerrado en ocho esporozoitos que sí son infectivos. Este proceso, que depende de las condiciones ambientales, toma de uno a cinco días. La esporulación también aumenta sensiblemente la resistencia del parásito que soporta así condiciones tales como 120 días a -5°C o 17/18 meses en tierra húmeda y clima templado.

TRANSMISION: De la descripción del ciclo de vida del *T. gondii* y de la epidemiología de la Toxoplasmosis, se desprende que si bien el gato doméstico y algunas especies salvajes de felinos pueden producir ooquistes, una amplia variedad de animales, incluyendo vacas, ovejas y cerdos pueden portar quistes infectivos intramusculares. Por lo tanto, el ser humano se puede infectar: a) por

ingestión de material contaminado con ooquistes liberados con las heces de los gatos, b) alimentándose con carnes poco cocidas de animales portadores de quistes, c) en forma congénita (recordar, sólo si la infección materna tuvo lugar durante el embarazo) y, d) por transfusión sanguínea y trasplante de órganos conteniendo parásitos.

CONTROL Y PREVENCIÓN: La infección con *T. gondii* puede prevenirse con pocas medidas prácticas y sencillas: pueden prevenir la infección manipular las carnes rojas con cuidado, evitando hundir las uñas, lavar las manos con jabón al terminar y cocinarlas bien; controlar la alimentación de los gatos domésticos, evitando suministrarles alimentos mal cocidos, limpiar y desinfectar diariamente sus literas; evitar que animales desconocidos circulen por los areneros donde juegan los niños.

En nuestro país no hay datos suficientes sobre la incidencia de Toxoplasmosis aguda durante el embarazo ni -mucho más importante para implementar medidas sanitarias- de infección congénita. Aunque tampoco se conocen datos fehacientes en muchos países, en EEUU estiman que la incidencia de infección congénita está en el orden de 1:1.000 a 1:8.000 nacidos vivos, rango que en nuestro país implicaría un mínimo de 100 infecciones congénitas/año. Para prevenir este riesgo es necesario detectar la infección adquirida durante el embarazo. Esto no es clínicamente fácil ya que el riesgo de infección fetal no correlaciona con los síntomas maternos; sólo el 10% de las embarazadas inmunocompetentes presentan signos de infección aguda. Una estrategia posible sería la búsqueda sistemática para detectar todas las infecciones agudas: identificar el grupo de riesgo (mujeres seronegativas) al tiempo del diagnóstico de embarazo y planificar su seguimiento serológico durante la gestación, tal como es mandatorio en algunos países (Austria, Francia). Para recalcar su importancia baste destacar que se ha calculado que el costo anual de diagnóstico y atención de los casos de Toxoplasmosis congénita, supera los 300 millones de dólares en los Estados Unidos y los 2 millones de libras esterlinas en el Reino Unido.

Por otro lado, los pacientes inmunodeficientes pueden desarrollar encefalitis toxoplásmica, Toxoplasmosis diseminada o ambas; aproximadamente 30% de los pacientes con SIDA y Toxoplasmosis crónica, harán encefalitis toxoplásmica por reactivación de su infección latente. Dicho de otra manera, 25% de los pacientes con SIDA en Berlín, Bruselas o París, 5-10% en los EEUU y 20% en la Argentina, harán encefalitis toxoplásmica. Por último, debe recordarse que los receptores de trasplantes de órganos pueden contraer Toxoplasmosis, ya sea por recepción de un órgano infectado o por reactivación de una infección latente y que también se ha documentado la infección por transfusión de sangre.

LEPRA

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica producida por el *Mycobacte-*

rium Leprae, descubierto por Gerhard Armauer Hansen en 1873. Compromete fundamentalmente los tegumentos (piel y mucosa), el sistema nervioso periférico y en su forma grave otros órganos (hígado, bazo, ganglios, ojos, genitales, laringe, etc.)

Se mencionan en la bibliografía, documentos que datan de 1500 años A.C. donde se describe una enfermedad que se manifiesta con ulceraciones y trastornos de la sensibilidad, llamada "kushta" en la India. En Egipto existen referencias en los papiros de Ebers y en el pueblo hebreo y en la Biblia se la describía con el nombre de "zaraath", que significa castigo o impureza. Se han utilizado muchos vocablos para definir esta enfermedad, siempre relacionados con impurezas del alma, castigo a las faltas cometidas, el pecado y la ira de los dioses.

Comienza su expansión en Europa coincidiendo con el inicio de la era cristiana, período en el que se producen grandes migraciones de masas humanas. Los historiadores sostienen que no existía en América antes de la llegada de los conquistadores, o sea que se supone fueron éstos, luego los viajeros y finalmente los esclavos los que introdujeron la enfermedad. Inicialmente apareció en el Caribe, luego pasa a Méjico, introduciéndose en nuestro país en el siglo XVIII y desarrollándose a mediados del siglo XIX.

El *M. leprae* es un bacilo que comparte con el de la tuberculosis la característica tintorial de ser ácido-alcohol resistente, de manera tal que desde el punto de vista morfológico no presentan diferencias importantes, salvo que el ML tiende a agruparse y es de menor longitud. Además, no ha podido aún ser cultivado en los medios habituales de cultivo ni tampoco inoculado en forma sistemática; sólo se han obtenido resultados positivos en ciertos animales de experimentación (almohadilla plantar del ratón normal o timectomizado e irradiado y en los armadillos).

La Lepra es una enfermedad infecciosa que se transmite en forma directa de persona a persona, realizándose el contagio a través del contacto enfermo bacilífero-huésped susceptible. No se ha comprobado la existencia de vectores, siendo mayor la eliminación bacilar por vía mucosa (nasal, buco-faríngea y laríngea) que por la cutánea.

El descubrimiento de la viabilidad de gran número de bacilos que se desprenden de la mucosa nasal de enfermos lepromatosos no tratados se considera altamente significativo. Puede ser un factor importante en la transmisión continuada de la enfermedad, como así también en el fracaso de los intentos por averiguar el origen de la infección de los casos conocidos, puesto que infecciosos asintomáticos pueden expeler bacilos por la mucosa nasal durante considerables periodos de tiempo antes de ser identificados como casos de Lepra.

DIAGNOSTICO: El diagnóstico de la Lepra se basa en la demostración de al menos dos de los signos cardinales que a continuación se enumeran:

1- Lesiones cutáneas características:

—en la Lepra tuberculoide e indeterminada, máculas hipocrómicas o

rosadas con trastornos de la sensibilidad a su nivel.

- en la Lepra lepromatosa, máculas, infiltración difusa, pápulas y nódulos.

2- Pérdida de la sensibilidad:

- en las lesiones cutáneas individuales.
- en un área de la piel.
- en una zona inervada por un nervio periférico.

3- Engrosamiento de los nervios en los lugares de predilección:

- el nervio cubital inmediatamente por encima de la fosa cubital en el codo.
- el nervio mediano en el canal del carpo.
- el tibial posterior por detrás del maleolo tibial.
- el ciático poplíteo externo por detrás de la cabeza del peroné.

4- Presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en los frotis cutáneos.

Si existe la mínima duda, debe mantenerse al enfermo en observación hasta que pruebas posteriores confirmen el diagnóstico.

CLASIFICACION: El sistema de clasificación es importante en el caso de la patología que nos ocupa para la estrategia de control, especialmente en lo que respecta a:

- la elección del tratamiento apropiado.
- la identificación de pacientes contagiosos.
- la identificación de pacientes que tienen más probabilidades de desarrollar discapacidades.

Existen tres clasificaciones:

Clasificación internacional: recomendada en el Sexto Congreso Internacional de la Lepra. Madrid 1953:

- Lepromatosa
- Tuberculoide
- Dimorfa
- Indeterminada

Clasificación de Ridley y Jopling: propuesta en 1962, pensada originalmente con fines de investigación:

- Tuberculoide
- Tuberculoide limítrofe
- limítrofe media
- Lepromatosa limítrofe
- Lepromatosa

Clasificación para los programas de control:

- Lepra paucibacilar
- Lepra multibacilar

Es una definición operativa, por lo tanto debe ser valorada fundamentalmente por su aplicabilidad práctica.

EPIDEMIOLOGIA: El agente, *M. leprae* es un bacilo de vida exclusivamente intracelular con una especial afinidad por las células de Schwann y del sistema reticuloendotelial.

Fuente de infección: La evidencia epidemiológica existente sugiere que las infecciones humanas son las más importantes, sino las únicas fuentes de infección en el hombre.

Los pacientes multibacilares (MB) son los de mayor importancia epidemiológica en la transmisión de la enfermedad.

Los pacientes paucibacilares suelen arrojar resultados negativos en las pruebas bacteriológicas, por lo que son sustancialmente menos infecciosos que los MB.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en una considerable proporción de infecciones leprosas no puede establecerse la exposición a casos conocidos. Ello se debe en parte, al largo periodo de incubación de la enfermedad y al estigma social que hace que los pacientes nieguen una historia de contactos intrafamiliares.

Características de la endemia en Argentina: En nuestro país la Lepra es un problema de salud regional, con un área endémica que comprende las provincias del NEA, NOA, Litoral y Centro. Capital Federal y Gran Buenos Aires son zonas epidemiológicamente críticas por la gran concentración de casos, en su mayoría producto de las migraciones internas. En el resto del país el problema carece de significación.

La tasa de prevalencia nacional de 1.19/10.000 habitantes, coloca a la Argentina dentro del grupo de países de América en condiciones de alcanzar para el año 2000 la meta de eliminación propuesta por la OMS, esto es, reducción de la prevalencia a niveles inferiores a 1/10.000 habitantes.

TRATAMIENTO: El tratamiento actual de la Lepra se basa en el empleo de combinaciones de dos o tres medicamentos, según las formas clínicas de la enfermedad. Los objetivos de la terapia multimedicamentosa son la eliminación de *M. leprae* en el menor tiempo posible y la prevención de la aparición de cepas resistentes.

El régimen elegido debe ser terapéuticamente eficaz, de fácil aplicación para usos de campo y socialmente aceptable, con mínimos efectos colaterales adversos.

5. LINEAS Y PROYECTOS DE INVESTIGACION

OBTENCION Y CARACTERIZACION DE MOLECULAS
DE PARASITOS. IDENTIFICACION DE BLANCOS PARA

LA INTERRUPCIÓN DE LA INFECTIVIDAD

Obtención por ingeniería genética y caracterización del antígeno 4 de *T. cruzi* relevante para inmunoprotección y diagnóstico de la enfermedad de Chagas.

El antígeno 4 es un complejo de seis moléculas (50 a 150 kDa) del *T. cruzi* purificadas por inmunoafinidad a partir del anticuerpo monoclonal FCH-F8 4 (proveniente de ratones inmunizados con fracción flagelar). Este complejo antigénico mantiene las propiedades protectoras de la fracción flagelar y mostró ser una buena herramienta para el diagnóstico. El epítipo que reconoce el anticuerpo monoclonal fue identificado mediante técnicas de clonado molecular. A partir de su secuencia de aminoácidos, se modeló un péptido sintético con semejanza conformacional y antigénica a la molécula nativa en la superficie del parásito. El objetivo del proyecto es la obtención del gen completo que codifica para este antígeno y su producción por ingeniería genética.

Identificación y purificación de los componentes individuales del complejo Ag4.

El objetivo del proyecto es la identificación de los componentes individuales del complejo antigénico Ag4 a fin de caracterizarlos desde el punto de vista químico y biológico. Se han preparado anticuerpos monoclonales a partir de ratones inmunizados con el Ag4. Estos anticuerpos fueron caracterizados y realizando ensayos de transferencia pasiva de protección para la infección. Paralelamente los mismos contribuirán a la obtención de la información genética necesaria en el proyecto anterior.

Identificación, aislamiento y caracterización del gen que codifica para el antígeno F29 del flagelo del *T. cruzi*.

Se estudió proteína recombinante denominada F29 (peso molecular 29 kDa) presente en la superficie del parásito y bolsillo flagelar, con propiedades ligantes de Ca^{2+} e involucrada en la movilidad del parásito. La adsorción del suero anti-fracción flagelar por la proteína expresada, permitió obtener anticuerpos que identificaron al *T. cruzi* mientras no reaccionaron con antígenos de *Leishmania braziliensis*. Esta proteína fue reconocida por sueros de pacientes con enfermedad de Chagas, clínica y parasitológicamente comprobados. Este antígeno es un interesante blanco para la acción de la respuesta inmune inducida por una vacuna que lo contenga.

Obtención y Caracterización del gen que codifica para la enzima tirosina amino transferasa.

La Tirosina AminoTransferasa (TAT) del parásito, es una enzima de 46 kDa involucrada en reacciones de transaminación de la gluconeogénesis. Esta proteína ha sido clonada y elucidada su secuencia. Presenta alta homología con la TAT de rata y humana y también es un blanco interesante para la acción de quimioterápicos o vacunas. Un hecho interesante es que la misma molécula de

tirosina aminotransferasa tiene actividad de alanina aminotransferasa, solamente descrito para este parásito hasta el momento.

Purificación y caracterización de la glutatión-S-transferasa (GST) de *T. cruzi*.

La glutatión-S-transferasa de *Schistosoma japonicum*, también presente en la superficie del *T. cruzi* es una molécula involucrada en mecanismos de detoxificación. Se produjeron anticuerpos monoclonales con el fin de purificarla y realizar un rastreo en bibliotecas de expresión. El objetivo del presente proyecto es la caracterización biológica y genética de esta molécula.

Obtención y caracterización de la alfa-feto-proteína del *T. cruzi*.

La Alfa-Feto-Proteína (AFP), una glicoproteína altamente conservada en mamíferos se encuentra presente bajo dos circunstancias: como un marcador tumoral y en el líquido amniótico en el primer trimestre de embarazo como una de las moléculas responsables de la inmunosupresión que evita el rechazo del feto en el medio materno. Evidencias experimentales indican que esta acción inmunosupresora es mediada a través de TGF- β , una citoquina que también se produce en la fase aguda de la infección por *T. cruzi*. En nuestros laboratorios se ha identificado un antígeno, Ag 123, reconocido por un anticuerpo monoclonal anti-Iscoms de Fracción Flagelar que presenta secuencias peptídicas con homología con AFP humana y de rata. Este antígeno 123 posee actividad inmunosupresora, mediada en parte por TGF- β , sugiriendo que en su estructura puede estar incluida alguna molécula responsable de la inmunosupresión que ocurre en la infección temprana por *T. cruzi*. Los objetivos de este proyecto tienden a la identificación del gen que codifica para estas moléculas por técnicas de biología molecular así como la caracterización inmunológica y funcional de esta molécula.

Estudio del genoma del *T. cruzi*.

El conocimiento completo de la secuencia del genoma del *T. cruzi* es una de las prioridades estratégicas lanzada por la OMS/TDR para el año 2000. Sus objetivo final es identificar blancos de acción para el control de la infectividad. El Instituto se encuentra involucrado en el proyecto conjuntamente con el laboratorio de Genética Médica de la Universidad de Uppsala, y el Instituto de Investigaciones Bioquímicas "Fundación Campomar". Ya se ha realizado la caracterización a nivel cromosómico del clon de referencia CL Brener y otros dos clones del parásito utilizando diferentes marcadores genéticos. Se analizaron 30 marcadores los cuales fueron capaces de identificar alrededor de 20 de los 40 cromosomas, que tendría este parásito. Se trabaja actualmente en el análisis de bibliotecas de cosmidos, la secuencia de cromosomas y la construcción completa del mapa cromosomal.

ACCIONES CONTRA EL PARASITO. DESARROLLO DE VACUNAS Y ANTIPARASITICIDAS

Desarrollo de una vacuna contra la enfermedad de Chagas.

La fracción Flagelar de epimastigotes de *T. cruzi* (F), enriquecida en flagelos y membranas, inoculada luego de su liofilización y utilizando *Bordetella pertussis* (Bp) como adyuvante, produjo una importante protección en ratones BALB/c después del desafío con formas infectantes del parásito. Sólo el 40% de los animales desafiados mostraron parasitemia detectable. No se observó en estos animales lesiones tisulares por la inoculación de F. Actualmente hay consenso para condicionar el desarrollo de una vacuna a la utilización de antígenos perfectamente definidos, basado en la seguridad de su inocuidad y ausencia de efectos autoinmunes. La proteína F29 (29 kDa) presente en la superficie y el flagelo de epimastigotes de *T. cruzi*, fue clonada, genéticamente caracterizado el gen que la codifica y expresada. Se inmunizaron ratones BALB/c para comprobar sus propiedades protectoras. Los animales inmunizados con la proteína recombinante y desafiados con trypomastigotes metacíclicos mostraron disminución de parasitemia en pico y aumento de sobrevida respecto a los animales controles. Si bien los títulos de anticuerpos detectados después de la inmunización fueron los más altos obtenidos con antígenos definidos, la DTH no mostró diferencias significativas con los controles y la sobrevida alcanzó el 80%, comparada con la obtenida con los ratones inmunizados con F. Estos datos indican que la utilización de proteínas recombinantes como inmunógenos si bien no iguala a la obtenida con la fracción F, son promisorios en la búsqueda de una vacuna contra la enfermedad de Chagas.

Análisis de los efectos de análogos de hormona juvenil (AHJ) sobre el desarrollo de *T. cruzi* en insectos y mamíferos.

a) El objetivo de este trabajo es estudiar el efecto de diversos análogos sintéticos derivados de la hormona juvenil sobre trypomastigotes sanguíneos. Diferentes AHJ fueron sintetizados y testeados en su posible acción trypanomocida. Los análogos carbamato (AHJ-4), 4-fenoxifenol (AHJ-1 y 2) y geranil-acetona (AHJ-3 y 3') fueron estudiados en sangre de ratón infectado con Trypomastigotes (cepa Tulahuén). Se observó un 100 % de lisis de los trypomastigotes con 1 mM de AHJ-4 y un 94 % con los AHJ-1 y 2. Con el objeto de probar la esterilidad de la sangre infectada y tratada con 2mM de AHJ-4 "in vitro" se realizaron inoculaciones a ratones lactantes. De 9 ratones sólo 1 positiviza. La sangre y el macerado de órganos de los animales negativos fueron reinoculados en ratón lactante y sembrados en hemocultivos. Todos fueron negativos. Por otro lado se iniciaron estudios sobre cultivos celulares (BESM) con dos objetivos: estudiar el efecto de la droga sobre la toxicidad y el crecimiento celular y la acción de la droga sobre el parásito intracelular.

Los resultados obtenidos con las drogas 1, 2 y 4 sobre trypomastigotes sanguíneos *in vitro* nos alientan a continuar estudiando estos compuestos evaluando la acción biológica de los mismos para su posible utilización en los bancos de sangre.

b) Se testó la actividad biológica de 25 nuevos compuestos sobre cultivos de epimastigotes de *T. cruzi*. Los resultados están siendo analizados, se observó que 8 análogos inhiben el desarrollo de epimastigotes entre un 80 y 95 %.

c) Los compuestos más efectivos están siendo ensayados sobre ninfas de 5to de *T. infestans* topicadas luego de la alimentación sobre ratón infectado con *T. cruzi* para evaluar el efecto del AHJ luego de la estimulación del sistema neuroendócrino.

DESARROLLO DE INMUNOPOTENCIADORES DE VACUNAS EXPERIMENTALES

Estudios con ISCOMS como herramientas en el análisis de moléculas usadas en inmunodiagnóstico e inmunoprotección en la infección por *T. cruzi*.

La purificación de un antígeno (Ag 123) con actividad inmunosupresora, por inmunoafinidad usando un anticuerpo monoclonal anti-Iscoms de FF (fracción flagelar) permitió la separación y el estudio de las propiedades inmunológicas de la fracción no reconocida, llamada FT (flow through). La habilidad de la FT de inducir una fuerte respuesta inmune celular propone una nueva preparación destinada a la obtención de una respuesta protectora contra el *T. cruzi*.

Se han realizado: 1) la incorporación de FT a matriz de Iscoms. 2) estudios de inmunoprotección con esta fracción equivalente a la FF depletada de un componente inmunosupresor.

MODULACION DE LA RESPUESTA INMUNE AL TRYPANOSOMA CRUZI

Modulación de la respuesta inflamatoria en la infección por *T. cruzi*.

Se está estudiando el papel de las células fagocíticas en la resistencia a la infección por *T. cruzi* y la modulación de la respuesta inflamatoria en la enfermedad de Chagas. Se está evaluando: a) la hiperactivación de células fagocíticas con estímulos específicos en la infección experimental, b) su capacidad trypanocida y la generación de metabolitos capaces de modular la respuesta inflamatoria del huésped, c) la modulación de la respuesta inmune protectora e inflamatoria por la administración *in vivo* de antioxidantes y antiinflamatorios ya probados en otras patologías y cuya administración no tiene efectos tóxicos en mamíferos. La finalidad de este plan de trabajo es encontrar los requerimientos necesarios para disminuir la respuesta inflamatoria en la infección sin impedir el desarrollo de la respuesta inmune protectora del huésped. Estos estudios ampliarán la comprensión del papel biológico de la capacidad trypanocida de macrófagos y la posibilidad de evaluar con ensayos *in vitro* la resistencia adquirida del huésped para la selección de protocolos de inmunización.

Infiltrados linfocitarios del corazón de ratones infectados crónicamente con *T. cruzi*.

Los objetivos de este estudio están dirigidos al análisis del componente celular presente en las lesiones miocárdicas de ratones infectados con *T. cruzi*. Estas células inflamatorias de corazón de ratones chagásicos crónicos ya han sido parcialmente identificadas "in situ" mediante métodos inmunohistoquímicos.

Actualmente, los esfuerzos están abocados al aislamiento de las células inflamatorias de los tejidos afectados por la enfermedad para el estudio de su comportamiento *in vitro* e *in vivo*. Ya se ha desarrollado un método de separación de los linfocitos tisulares y se han analizado las células obtenidas mediante analizador de flujo celular. Los objetivos inmediatos de esta investigación están dirigidos a la propagación y clonado de las poblaciones linfocitarias derivadas de corazón de ratones chagásicos, para luego analizar su especificidad de respuesta (antígenos parasitarios o del huésped) y función (producción de citoquinas y citotoxicidad)

Transplante renal y enfermedad de Chagas

Este proyecto tiene como objetivo la evaluación prospectiva de la interrelación entre la infección chagásica humana y la inmunosupresión asociada al transplante renal. Desde el año 1989 se han estudiado hasta la actualidad 33 pacientes en los que la infección por *T. cruzi* estuvo involucrada en el receptor, el dador o en ambos o la infección fue adquirida post transplante por vía vectorial en área endémica. La reactivación de la infección crónica fue observada sólo en 2 pacientes, la transmisión de la infección por el trasplante renal fue caracterizada en dos pacientes receptores no chagásicos a partir de donantes chagásicos, uno vivo relacionado y el otro de origen cadavérico. La enfermedad de Chagas no constituye hoy una contraindicación para el trasplante renal ya que el seguimiento normatizado de los mismos permite detectar precozmente la reactivación de la infección chagásica crónica o la transmisión de la infección por *T. cruzi* en receptores negativos.

Transplante de médula ósea y enfermedad de Chagas

La inmunosupresión terapéutica asociada a transplante de médula ósea es la de grado más severo en relación a trasplante renal, cardíaco, hepático, etc. Estos pacientes son considerados de alto riesgo por las implicancias infecciosas, por la enfermedad grave de rechazo que pueden desarrollar y por la enfermedad de base, habitualmente patologías oncológicas graves como leucemias, linfomas, carcinomas diseminados, etc. Desde el año 1993 se han estudiado 4 pacientes; se observó reactivación de la infección chagásica en dos y la administración del tratamiento parasiticida permitió su recuperación.

Infección por VIH y enfermedad de Chagas.

Las infecciones oportunistas en la fase caracterizada como SIDA son las que determinan el pronóstico de los pacientes portadores de VIH. La infección chagásica en estos pacientes adquiere relevancia por sus manifestaciones clínicas severas; la ubicación de lesiones pseudotumorales en el Sistema Nervioso Central caracterizadas como chagomas cerebrales y el compromiso meningoencefálico determinan habitualmente un pronóstico ominoso. Con el objeto de caracterizar la incidencia de esta asociación y de realizar el diagnóstico precoz que permita la recuperación de los pacientes se realiza el seguimiento prospectivo y protocolizado de pacientes portadores de VIH e infección chagásica.

Infección experimental por *T. cruzi* en ratones mutantes.

El estudio de ratones inmunodeficientes en diferentes componentes del sistema inmune permite caracterizar la influencia de distintos brazos del sistema inmune en la infección experimental por *T. cruzi*. Se realizó el estudio en ratones inmunodeficientes en linfocitos CD4, CD8 o ambos infectados con diferentes cepas de *T. cruzi*. La susceptibilidad se incrementó en estos ratones en relación a los ratones controles no inmunodeficientes y se observó que existen vías alternativas en el sistema inmune que regulan la infección y el desarrollo de la lesión inflamatoria.

ESTUDIO DE MARCADORES DE PATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Antígenos de *T. cruzi* e inmunopatología en la enfermedad de Chagas crónica.

Se está trabajando en la relación entre la respuesta inmune de pacientes chagásicos crónicos y antígenos seleccionados del *T. cruzi* con el propósito de clarificar los mecanismos involucrados en el daño tisular producido en el huésped crónicamente infectado e identificar posibles marcadores de evolución de la enfermedad. Se han preparado anticuerpos monoclonales contra antígenos mitocondriales los cuales han sido caracterizados químicamente y biológicamente.

OPTIMIZACION DEL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Optimización del Diagnóstico de la enfermedad de Chagas mediante la detección de componentes moleculares del *T. cruzi*.

El diagnóstico de la infección por el *T. cruzi*, agente causal de la enfermedad de Chagas se realiza principalmente por métodos indirectos (anticuerpos específicos en suero). La comprobación de la existencia del parásito representa una comprobación inequívoca de la infección y un parámetro para el seguimiento del paciente en tratamiento. Los métodos parasitológicos existentes (hemocultivo y xenodiagnóstico) no alcanzan la sensibilidad necesaria para este fin, especialmente en la etapa crónica de la infección. Por esto se hace necesario desarrollar nuevos métodos de detección del parásito. En comunicaciones previas se informó sobre el aislamiento y caracterización del gen que codifica para una molécula de 29 kDa presente en el flagelo y superficie del *T. cruzi*. Este gen, cuyo tamaño es de 910 pares de bases para *T. cruzi* y de 800 pares de bases para *Trypanosoma rangeli*, se encuentra en al menos 20 copias, organizadas en "tándem" con una disposición "cabeza-cola" en el genoma. La secuencia completa del mismo permitió establecer una homología con un antígeno con propiedades ligantes de Ca^{2+} . En el presente trabajo, se ha evaluado la capacidad de amplificar fragmentos de ADN en diferentes cepas de *T. cruzi*, en *T. rangeli* y en *Leishmania braziliensis* por la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa

(PCR), mediante el uso de un par de "primers" BP1 y BP2, que integran la secuencia. Con el objetivo de evaluar además, la capacidad máxima de detección de parásitos mediante el uso de estos "primers" se hicieron experimentos de titulación a partir de ADN aislado de epimastigotes, y de sangre humana sana y artificialmente infectada con cantidades conocidas de parásitos. Se observaron bandas de 700 pb en todas las cepas analizadas de *T. cruzi*, una banda de 640 en *T. rangeli* y ningún producto de amplificación en *L. braziliensis*. La capacidad máxima de detección de *T. cruzi* por PCR con BP1 y BP2 seguida por electroforesis en gel de agarosa y teñido con bromuro de etidio fue 0.05 epimastigotes. También se confirmó la misma capacidad de amplificación de la técnica llevándola a cabo con ADN proveniente de sangre humana artificialmente infectada con parásitos. No se observaron productos de amplificación de ADN proveniente de sangre de humanos sanos. Los resultados aquí presentados son promisorios para la detección de parásitos en sangre y el diagnóstico parasitológico de pacientes con infección crónica.

Desarrollo y transferencia al sistema de aplicación de reactivos para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas

El diagnóstico de la infección por el *T. cruzi* constituye un elemento importante para el control de la transmisión y atención del paciente con enfermedad de Chagas. Desde el punto de vista de los antígenos, se han realizado muchos estudios y definido muchas moléculas y preparaciones que han contribuido a su mejoramiento. En este trabajo se describe al desarrollo de un kit de confirmación del inmunodiagnóstico. El FATALAKIT IEE es un ensayo inmunoenzimático en microplaca constituido por dos diferentes antígenos que se analizan independientemente. Un antígeno soluble (PS) purificado por centrifugación diferencial a partir de homogenato total de epimastigotes y un antígeno (Ag4) purificado por inmunoafinidad mediante el anticuerpo monoclonal FCH-F8-4. El KIT fue calibrado determinando para ambos reactivos las características y condiciones óptimas de absorción a la fase sólida, diluciones de los sueros y conjugado (peroxidasa anti-IgG humana) y tiempos de incubación. El FATALAKIT fue evaluado con dos paneles diferentes de sueros, uno de ellos integrado por muestras de 124 pacientes seleccionados clínica y parasitológicamente y otro con 1083 sueros de individuos provenientes de un área endémica de Salta seleccionados por dos técnicas serológicas ya estandarizadas (inmunofluorescencia y hemaglutinación). La evaluación del primer lote mostró un 100% de sensibilidad (24/24 sueros de pacientes con enfermedad de Chagas) y 99% de especificidad (99/100 individuos normales). Resultados similares fueron obtenidos con los sueros provenientes de Salta (823/827 sueros confirmados y 254/256 sueros no reactivos). Índice kappa = 0.98. Estos resultados muestran al FATALAKIT como un test de alta especificidad y sensibilidad y promisorio para su transferencia al sector productivo. Durante el período 93-94 se evaluaron diferentes antígenos con el fin de optimizar el diagnóstico, ya sea en casos agudos, en crónicos, en niños, hijos de madre chagásica, o para determinar el éxito terapéutico en chagásicos tratados. Los antígenos estudiados fueron: Ag

5, antígeno purificado por afinidad a partir de homogenato total de parásitos con anticuerpos monoclonales anti-fracción glicoproteica de epimastigotes. Con este antígeno se evaluaron sueros crónicos y agudos provenientes de zona endémica con técnicas inmunoenzimáticas. Los estudios realizados indican que este antígeno debido a su sensibilidad y especificidad puede utilizarse en diagnóstico serológico.

BUSQUEDA DE NUEVAS ALTERNATIVAS DE CONTROL VECTORIAL

Desarrollo de herramientas para la lucha contra vectores de interés sanitario mediante estrategias horizontales.

La utilización insecticidas por los Programas Nacionales de Control de la Enfermedad de Chagas has mostrado ser un método eficaz para el control vectorial. Sin embargo, existe un consenso generalizado entre las autoridades sanitarias para continuar con la búsqueda de alternativas de control que:

- 1) disminuyan la presión ambiental que propicia la aparición del fenómeno de resistencia en los insectos
- 2) disminuya el impacto toxicológico sobre las especies no blanco
- 3) desarrollar compuestos que, por su inocuidad, puedan ser manipulados por el personal con capacitación mínima.

Por ello se propone estudiar el efecto, en laboratorio, de diferentes neuropéptidos de insectos sobre *Triatoma infestans* que han demostrado en otros insectos hematófagos tener efectos anti-alimentario, anti-reproductivos, interrumpiendo así el desarrollo de las poblaciones de vectores, tanto al impedir las mudas como la postura de huevos. Se determinarán los compuestos más activos y se ensayarán sucesivamente:

- a) por topicación e inoculación;
- b) en diferentes condiciones que permitan determinar la dinámica del bloqueo del ciclo y
- c) en diferentes estadios del insecto para determinar la capacidad de interrumpir el desarrollo en estadios preimaginales.

INVESTIGACIONES EPIDEMIOLOGICAS, TRANSFERENCIA Y ENSAYOS DE CAMPO

Quimioterapia específica en fase indeterminada reciente de Enfermedad de Chagas.

El objetivo es evaluar la tolerancia y efectividad terapéutica del benznidazol en niños entre 6 y 12 años con infección chagásica en fase indeterminada. Se implementó en 1991 un ensayo clínico a doble ciego con seguimiento de 4 años postratamiento. Se realizaron: a) evaluaciones clínicas, b) evaluaciones serológicas con las técnicas de hemaglutinación indirecta, inmunofluorescencia y ELISA antes del tratamiento, al finalizar, a los 3, 6, 12, 18, 24 y 48 meses de fina-

lizado el mismo, c) controles parasitológicos con xenodiagnóstico y PCR para detectar ADN nuclear de *T. cruzi*.

Control y vigilancia de la transmisión de la Enfermedad de Chagas con participación comunitaria utilizando tecnología apropiada.

Se inició en 1993 en la provincia de Santiago del Estero en 4 localidades de los departamentos de Río Hondo y Gimenez y tiene por objetivo ensayar la transferencia del control vectorial de la enfermedad de Chagas a la población, utilizando la estrategia de la participación comunitaria y el uso de tecnología apropiada (Biosensores detectores de vinchucas para la evaluación entomológica, Bombas rociadoras manuales de 5 lt para el tratamiento con insecticida, Serokit para toma de muestra de sangre para el diagnóstico de infección). La estrategia es transferida a los denominados líderes de la comunidad y estos a su vez a las familias de su comunidad, a través de talleres participativos utilizando manuales diseñados para tal fin. Se efectúan evaluaciones periódicas a los líderes y evaluaciones directa de una muestra de la comunidad con el objeto de evaluar la implementación de las acciones.

Aceptabilidad social de herramientas de control de la Enfermedad de Chagas.

El objetivo es medir el nivel de aceptación social de las distintas herramientas utilizadas en el control de la enfermedad de Chagas, en la provincia de Santiago del Estero. Se implementaron encuestas de evaluación antes y después de la intervención en una muestra del área rural de la provincia donde se evaluó la percepción por parte de la población del uso de diferentes formas de aplicación de insecticidas para eliminar el vector y la utilización del Biosensor detector de vinchucas para la evaluación entomológica de la vivienda.

Evaluación de la prevención de los efectos secundarios producidos por el benznidazol con el tratamiento combinado con ácido tióctico en pacientes chagásicos.

Tiene como objetivo evaluar la efectividad del ácido Tióctico en la prevención de aparición de Efectos Adversos por el tratamiento con benznidazol. Es un ensayo clínico multicéntrico, comparativo de dosis-respuesta con diseño a doble ciego, en una población entre 15 y 44 años de pacientes chagásicos en fase indeterminada, que se desarrolla en el Instituto y el Hospital Eva Perón del partido de San Martín, Pcia. de Buenos Aires. Los pacientes son evaluados clínica y epidemiológicamente para establecer los criterios de inclusión. Durante el tratamiento y hasta 15 días después de finalizado el mismo se realizan controles periódicos y sistemáticos desde el punta de vista clínico médico y bioquímico para evaluar la tolerabilidad de la medicación.

Leishmaniasis en Santiago del Estero.

El objetivo es definir los grupos y conductas de riesgo para adquirir Leishmaniasis en un área endémica de Santiago del Estero. El estudio es un diseño caso-control de casos ocurrentes entre 1990 y 1993. Se implementó una en-

cuesta, examen físico y aplicación de intradermoreacción de Montenegro en cada caso y sus controles respectivos para posteriormente analizar la asociación de la presencia de infección con las variables a ser investigadas que comprenden aspectos ambientales, de hábitos y comportamiento.

Estudio de los comportamientos sociales de poblaciones rurales en situación de riesgo respecto de la Leishmaniasis tendiente a establecer mecanismos de control.

El objetivo es caracterizar comportamientos sociales de una población residente en área endémica para Leishmaniasis de la provincia de Salta. Es un estudio cuanti-cualitativo, sobre un diseño de estudio caso-control, donde se utilizarán datos de encuestas epidemiológicas y se realizarán entrevistas en profundidad sobre historia de vida. En el análisis se buscarán asociaciones de estos comportamientos y la presencia o ausencia de la infección por Leishmania.

Comunicación social aplicada a la vigilancia del control de la Enfermedad de Chagas.

Tiene como objetivo investigar la forma en que el uso planificado de la comunicación en salud puede mejorar y facilitar la participación de la comunidad en el control de la enfermedad de Chagas. Se trabajará con diferentes metodologías y medios, masivos y no masivos, de comunicación. La evaluación del impacto se realizará a través de encuestas que se aplicarán en una muestra de la población de diferentes localidades, antes y después de la intervención, y observación de acciones generadas luego de la intervención. Este proyecto es iniciado en 1995 en las provincias de Catamarca, Santiago del Estero y San Luis.

Evaluación de estrategias descentralizadas para el control de la Enfermedad de Chagas usando tecnología apropiada.

El objetivo es evaluar de manera directa e indirecta la estrategia de la participación comunitaria con tecnología apropiada para el control de la enfermedad de Chagas. Para ellos se implementarán encuestas a diferentes niveles de ejecución de la estrategia y se realizarán observaciones directas en una muestra de familias de diferentes localidades del área endémica.

6-RESULTADOS ALCANZADOS EN EL ULTIMO QUINQUENIO

DIAGNOSTICO Y SANGRE A TRANSFUNDIR

El INDIECH, viene desarrollando diferentes actividades para garantizar a la comunidad, en todo el territorio nacional, el control de la sangre a transfundir y el diagnóstico certero y oportuno en tiempo y en espacio. Esta actividad ha convertido a Argentina en el país líder del control de la sangre a transfundir en el

Subcontinente. El Instituto es Centro Colaborador de OPS/OMS (desde 1981), Centro de Referencia Nacional para el Diagnóstico y la Investigación de Chagas y otras Protozoosis (desde 1982) y Laboratorio Organizador para el Control de Calidad del Diagnóstico de Chagas de la Iniciativa del Cono Sur (Periodo 1994 y 1995).

Red de Control de calidad del diagnóstico

Los objetivos de ésta Red son: realizar el control de la sangre a transfundir, efectuar el diagnóstico de laboratorio y realizar el seguimiento de pacientes chagásicos. El papel del INDIECH en ésta Red es de: Organización, Coordinación, Referencia en el Control de Calidad y provisión de insumos necesarios. Se organizaron las redes internas para el Control de Calidad del diagnóstico de Chagas en las provincias de Santa Fé, de Buenos Aires, Tucumán, Córdoba, Catamarca, La Rioja, Neuquén, Río Negro, Jujuy, Salta, Formosa, Chaco, Corrientes, Misiones, Santiago del Estero, San Luis y San Juan. La actividad incluyó entrenamiento en Talleres de laboratorio realizados con los responsables centrales y departamentales de cada Jurisdicción. Se han entrenado 394 Bioquímicos de 18 provincias. La red así comprende a 850 laboratorios para control de calidad y entrenamiento continuo, en tanto que para 630 Laboratorios Estatales, se suman las actividades de reforzamiento en equipos y reactivos, así como informatización. En las provincias correspondientes se han incluido entrenamiento en Lepra y Leishmaniasis.

Sangre a transfundir

Se suplementaron reactivos para el control serológico de todas las donaciones de sangre a transfundir, controladas desde febrero de 1994, hasta el mes de Marzo de 1995 y se suplementarán reactivos para controlar las donaciones de sangre, hasta Marzo de 1996. Estos reactivos fueron adquiridos con el presupuesto del Programa Nacional de Chagas, años 1993 y 1994 y corresponden al control de 1.000.000 de transfusiones por año.

Producción y distribución de reactivos

Se ha alcanzado una producción anual de 2.500.000 dosis de antígeno y 800.000 dosis de sueros de referencia para Chagas, los cuales se distribuyen a los laboratorios de todas y cada una de las jurisdicciones. En insectario se crían anualmente vinchucas para realizar 1.800 xenodiagnósticos en niños.

Diagnóstico referencial, atención médica y plan de control del niño hijo de madre chagásica

El Instituto cubre la demanda de diagnóstico referencial de Capital Federal y Gran Buenos Aires, realizando anualmente 30.000 reacciones serológicas y 3 mil consultas médicas. Se atienden 4600 pacientes chagásicos/ año, 20% de los cuales presentan cardiopatías, en tanto que 10% sintomatología inespecífica. En el último año se atendieron a 280 pacientes que presentaban Chagas y SIDA, o que estaban por recibir transplantes de órganos. Se atienden por año a 1700 mu-

jeress embarazadas y a sus hijos menores de 30 días. Se ha alcanzado una capacidad anual para extraer 34.000 sueros para estudios serológicos de Chagas, Leishmaniasis y Paludismo, y recibir 4.400 sueros (120.000 reacciones) como Centro de Referencia, para su diagnóstico diferencial.

INVESTIGACION, DESARROLLO Y TRANSFERENCIA PARA APOYAR A LOS PROGRAMAS DE CONTROL

El INDIECH realiza investigaciones a campo tendientes a la eliminación de la transmisión de todas las enfermedades de su incumbencia mediante la optimización de la cobertura y eficacia de las medidas de control y vigilancia. Para ello investiga estrategias comunicacionales y de horizontalización de las acciones mediante el desarrollo, evaluación y transferencia de tecnología apropiada.

Proyecto de participación comunitaria con el uso de tecnología apropiada para el control de Chagas y transferencia a los programas de control

En el último año la tecnología y metodología resultante de investigaciones previas desarrolladas por el INDIECH fue transferida al Programa Nacional de Chagas. En Santiago del Estero 83 supervisores nacionales así entrenados prepararon para rociar las viviendas y vigilar entomológicamente a 1.334 agentes sanitarios o comunitarios. La eficiencia del Programa aumentó de 2 a 7 viviendas / día tratadas por cada Supervisor y los operarios quedaron entrenados en las comunidades. Esta actividad permitió a su vez instalar una capacidad continua de trabajo en la comunidad, al tiempo que una comunidad responsable de sus problemas y manejando los instrumentos necesarios para defenderse. Se rociaron 55.000 viviendas en el año en la provincia en lugar de las 8.000 esperadas de ser rociadas por el programa tradicional. En el período, el Instituto y el Servicio Nacional de Chagas, entrenaron 1.780 supervisores, en las siguientes Jurisdicciones: Salta, Formosa, Chaco, Corrientes, Tucumán, Catamarca, La Rioja, San Luis, San Juan, La Pampa, Río Negro y Córdoba.

Programa de Grandes Maternidades del INDIECH y el Servicio Nacional de Chagas

Se han investigado y aplicado los procedimientos de detección de la madre infectada y el niño nacido infectado, en seis provincias. El niño infectado, habitante del área endémica bajo vigilancia entomológica, es atendido clínicamente y tratado, si es menor de 5 años. En la Maternidad de Tucumán, en 14 meses, comenzando en Octubre de 1993 y hasta Noviembre de 1994, se han atendido y estudiado para Chagas, a 7.200 parturientas, 420 resultaron chagásicas. Entre los 280 hijos de ellas que fueron seguidos por un año, 24 se encontraron chagásicos. Los niños fueron tratados en el Hospital de Niños de Tucumán, sus viviendas están vigiladas entomológicamente. Este Programa se halla totalmente transferido y es un ejemplo de asistencia técnica de la Nación a los Servicios Locales. Se han realizado Talleres de entrenamiento de Médicos, para los pro-

yectos de Grandes Maternidades y de manejo clínico del niño chagásico, habitante del área rural, endémica, formándose 254 médicos.

Estudio multidisciplinario sobre la Leishmaniasis en Salta

Se han diagnosticado las características clínicas, parasitológicas y epidemiológicas de la enfermedad, determinándose los factores de riesgo biológicos y sociales. Se completó el tratamiento químico de los pacientes. Se realizó el estudio secuencial y estacional de las poblaciones de flebótomos vectores. Se sugirieron medidas de control para la situación endémica, y las etapas metodológicas a seguir para la evaluación de medidas durante brotes, se iniciaron las encuestas para instalar una estación experimental de control.

Estudio sobre tratamiento antiparasitario en niños chagásicos en edad escolar en el área rural de Salta

El estudio a doble ciego permitirá obtener conclusiones a partir de marzo de 1995.

Programa de Lepra

La Lepra enfermedad ha venido siendo controlada, con el esfuerzo social estatal y privado. Desde Junio de 1993, trabaja en el Instituto el Programa de Lepra, al cual aporta el Instituto en la dinamización de sus actividades nacionales e internacionales, con el fin de eliminar la Lepra en Argentina. Hoy la Lepra ha sido declarada por la OPS, entre las enfermedades controlables y se ha establecido la iniciativa de Control entre los países del Cono Sur del Continente. En Argentina la mayoría de los 700 casos nuevos que se registran por año, ocurren en las provincias del Noroeste, Noreste y Centro del país. Estos casos entran, una vez detectados, a un programa de tratamiento multidroga, recomendado por la OMS y son controlados a lo largo de los años. La Argentina cuenta con un registro activo de alrededor de 4.300 pacientes en tratamiento y de 4.500 pacientes en vigilancia. El perfil de la patología en Argentina, indica una situación de retracción de la transmisión.

PROYECTOS DE INVESTIGACION BASICA PARA EL DESARROLLO DEL DIAGNOSTICO, LA QUIMIOTERAPIA Y LA PREVENCION DE LAS PARASITOSIS

Equipo de confirmación para el diagnóstico de Chagas, FATALAKIT

Se ha completado el desarrollo del FATAKIT y se solicitará una transferencia de tecnología al medio de producción privado.

Identificación, caracterización y obtención de moléculas antigénicas de los parásitos que producen Chagas y Leishmaniasis

Se ha desarrollado la capacidad para trabajar sobre biología molecular con anticuerpos monoclonales y tecnologías del DNA recombinante. Se han identifi-

cado 6 moléculas que cumplen diferentes funciones en el parásito. Se ha definido la composición química de las mismas y actualmente se investiga su capacidad para mejorar el diagnóstico y ser candidatas para una vacuna, para ser blancos de quimioterapia o para identificar el proceso de patogénesis en los pacientes.

Estudio del Genoma de *T. cruzi*

El Instituto integra la Red para el estudio y conocimiento de la secuencia completa del genoma del *T. cruzi*, lanzada por la OMS / TDR, como una de sus definiciones estratégicas en investigación para fin de siglo.

Efectos de análogos de hormona juvenil sobre el desarrollo de *T. cruzi* en insectos y mamíferos

El proyecto es la búsqueda de nuevas alternativas en el desarrollo de trypanomicidas.

Modulación de la respuesta inflamatoria en la infección por *T. cruzi*

Se estudia el papel de las células fagocíticas en la resistencia a la infección por *T. cruzi* y la modulación de la respuesta inflamatoria. Por otra parte, el desarrollo de las lesiones miocárdicas, producidas por las células inmunocompetentes que son responsables de la patogenia o la resistencia en la Enfermedad de Chagas.

7 - DIAGNOSTICO DE LA SITUACION ACTUAL

PRINCIPALES PROBLEMAS.

El control de la transmisión vectorial del *T. cruzi*, organizado mediante una conducción centralizada técnica y administrativa, determinó la disminución de la infección, del 10.0%, obtenido en 1965, al 5.6%, obtenido en 1981, en hombres de 18 y 20 años de edad. Al finalizar este período, el Programa se descentralizó y en cada una de las 19 provincias del área endémica se organizó un programa similar, centralizado y vertical. Hasta 1984, se continuaban detectando niveles de infección considerables en la población rural infantil del área endémica. El inconveniente de mayor peso fue la imposibilidad de instalar la vigilancia de la transmisión vectorial, en las viviendas ya rociadas, ya que se debía regresar cada año a cada vivienda tratada, a fin de evaluarla entomológicamente y decidir si correspondía o no el tratamiento con insecticida. El programa avanzaba a razón de 50.000 viviendas tratadas en la etapa de ataque por año. Es lógico deducir que en tres años se saturaba su capacidad de retornar a cada una de las viviendas tratadas para realizar la evaluación. Entre 1985 y 1989 se investigó la alternativa de control de Chagas, basada en la horizontalización de las acciones de vigilancia, en el marco de la estrategia de Atención Primaria de la Salud (APS)

utilizando Tecnología Apropriada (TA). Dicho proyecto, Proyecto María, se basó en el trabajo de Agentes Sanitarios (AS), capacitados por el sistema sanitario provincial, que fueron entrenados por el INDIECH para realizar la vigilancia de la transmisión de Chagas. La TA se utiliza para la detección de vinchucas en el dormitorio humano (Sensores María o Detectores de Vinchucas, SM) y para la distribución de insecticidas en las viviendas infestadas (Potes Fumígenos, Bombitas manuales). El Programa de Chagas lo ensayó durante 7 años y procedió a adoptarlo para sus tareas. Ante el deterioro creciente de la organización sanitaria de base del país, que hacía peligrar la estructura de APS hacia finales de la década de 1980, se investigaron otras alternativas estratégicas para asegurar la continuidad de las acciones. Por ello, se investigó la Participación Comunitaria como estrategia de control de Chagas, utilizando TA, Proyecto María II. Ante los resultados obtenidos se ha comenzado a transferir esta estrategia a los Programas de control.

Se estima que existen 11 millones de personas infectadas por *T. cruzi*, entre los 211 millones de pobladores del Cono Sur del continente americano. En esa población, por otra parte, están incluidas cinco ciudades capitales de país (Asunción, Buenos Aires, La Paz, Montevideo y Santiago) y por lo menos 15 grandes ciudades de más de 1 millón de habitantes, en las que no existe transmisión vectorial de *T. cruzi*, pero existe transmisión de la infección por *T. cruzi* por transfusiones de sangre, que constituye la segunda vía de transmisión de importancia sanitaria, que pasará a primer lugar cuando las acciones emprendidas disminuyan la vía vectorial. Por ello es de prioridad el control de calidad del diagnóstico de la sangre a transfundir. De la misma manera cobra importancia la transmisión del Chagas congénito y el tratamiento de los niños, por lo que se ha organizado el plan de Grandes Maternidades para la detección de la madre chagásica y el seguimiento del recién nacido. Las migraciones internas amplían el área de transmisión vectorial por lo que el programa de Grandes Maternidades se debe extender a todo el país.

Para contribuir a una erradicación eficiente de Chagas a su vez serían de utilidad nuevas herramientas de diagnóstico, tratamiento, marcadores de patología, inmunoprotección, líneas en las que el INDIECH ha venido realizando investigación, desarrollo y transferencia.

En Argentina son prevalentes enfermedades tropicales como Leishmaniasis y Lepra. La primera, interesa al Norte del país y es transmitida, como la enfermedad de Chagas, por insectos, pero de diferentes familias, el vector de Leishmaniasis es un flebótomo. Para su control eficaz se debe organizar una red de control de calidad que asegure el diagnóstico local, y la provisión adecuada de la quimioterapia en tiempo y dosis. No existen medidas comprobadas de control de la transmisión vectorial, por lo que se ha comenzado el estudio del efecto de intervenciones con insecticidas y cambios comportamentales. Se están investigando a su vez métodos de diagnóstico serológico. La Lepra se transmite por contacto directo, en exposiciones prolongadas. A pesar de los avances logrados en el control de la Lepra, existe un subregistro, que puede ser superado si la detección de casos se integra al sistema de salud regular de cada una de las

jurisdicciones. La participación de la organización local de salud es la clave para controlar esta enfermedad, ya que la detección de casos y su tratamiento multidroga, disminuirá y finalmente terminará con la oferta del *Mycobacterium leprae*. Nuevos métodos de diagnóstico y ensayo de inmunoterapia se están ensayando. La detección precoz y el tratamiento oportuno, son los principales elementos del control de éstas enfermedades. La vigilancia continua en el área endémica, es la principal medida de captación precoz de los casos.

8 - OBJETIVOS HASTA EL AÑO 2.000

CUALITATIVOS

Prevenir o controlar hasta su erradicación o eliminación la transmisión de Chagas, Leishmaniasis y Lepra, entre otras enfermedades, y brindar servicios o bienes para realizar el diagnóstico de pacientes y la coordinación de la Red de Servicios y control de la sangre a transfundir.

Diagnóstico y sangre a transfundir

Consolidar redes de laboratorios en acciones de control de calidad y entrenamiento permanente para el diagnóstico de Chagas, Leishmaniasis y Lepra, que abarquen todo el territorio nacional y todas las transfusiones que se realicen en él.

Instalar en todo el territorio el Control del niño hijo de madre chagásica y la detección y control terapéutico del niño chagásico, menor de 12 años y cuyas viviendas ya se encuentran en vigilancia entomológica, por el programa ampliado de control vectorial, con tecnología apropiada y con participación comunitaria.

Desarrollar, evaluar, incorporar y transferir reacciones para la detección de pacientes con Chagas en distintos estados de evolución, PCR para Chagas y Lepra, y métodos inmunoserológicos para Leishmaniasis.

Consolidación como laboratorio de referencia para identificación de especies de *Leishmania* por anticuerpos monoclonales.

Investigación desarrollo y transferencia para apoyar a los Programas de control

Evaluación y seguimiento de las acciones de control transferidas para Chagas, Leishmaniasis y Lepra. Se propone así la horizontalización de las acciones de vigilancia y control coordinadas con el nivel central por medio de sus Programas. El Programa de Chagas y sus objetivos, se inscriben dentro de la Iniciativa de Control de la Enfermedad de Chagas, de los países del Cono Sur, en la que el Instituto tiene participación activa.

Consolidar, en cada una de las localidades en riesgo del país, la estrategia de participación comunitaria mediante el uso de tecnología apropiada para el control y vigilancia de Chagas asegurando la continuidad, la mayor cobertura y la multiplicación de los actores a nivel local. A largo plazo se espera que la gente

incorpore actitudes y aptitudes que le permitan llevar a cabo el control de Chagas.

Incorporación en los Programas de Control de la participación comunitaria para el mejoramiento de viviendas y técnicas evaluadas de comunicación social para el control de Chagas y Leishmaniasis.

Instalación del proyecto de Grandes Maternidades, con seguimiento del Instituto, en las provincias con vigilancia instalada.

Incorporación y transferencia de todo nuevo desarrollo en el área de las enfermedades de su incumbencia.

Proyectos de investigación básica para el desarrollo del diagnóstico, la quimioterapia y la prevención de las parasitosis

Transferencia de tecnología al medio de producción privado del FATALAKIT, equipo de confirmación para el diagnóstico de Chagas.

Contribuir a la secuenciación del genoma del *T. cruzi*, dentro del marco de la red lanzada por la OMS.

Obtener moléculas definidas que puedan utilizarse para mejorar el diagnóstico y ser candidatas para una vacuna, para ser blancos de quimioterapia o para identificar el proceso de patogénesis en los pacientes.

Desarrollo y evaluación de nuevos compuestos trypanomicidas o que afecten la modulación de la respuesta del huésped a la infección por *T. cruzi*.

Se apoyará al Programa Nacional de Chagas para terminar el objetivo de Control de la Transmisión de Chagas en todo el país para 1999, restando la vigilancia por 30 años.

CUANTITATIVOS

De continuar con la estrategia de horizontalización, con participación comunitaria y el uso de tecnología apropiada, tal como la detección de vinchucas y el uso de insecticidas en manos de los pobladores, la tasa de prevalencia de infección chagásica sería 0 para el año 2006 ($r^2=0.97$). Según La Iniciativa del Cono Sur Argentina ha definido su meta de eliminación del *Triatoma infestans* o vinchuca para 1999. Por ello hemos estimado que en el año 2006, la prevalencia de la infección en los niños de 1 a 4 años será cero. Estas proyecciones auspiciosas, no significan que las acciones deberán interrumpirse, todavía le quedará a Argentina un esfuerzo de vigilancia de la transmisión, por varias décadas.

Coordinar la red de control de calidad que comprende 857 laboratorios registrados que realizan el control de las infecciones transmisibles por la sangre en la Argentina.

Mantener el control del millón de transfusiones por año que se realizan en el país.

Estudio de 240.000 madres/año y sus niños en las maternidades, en todo el territorio nacional, se estima unos 70.000 controles en el año.

Acompañar al Programa Nacional de Chagas en el rociado en fase de ATAQUE sobre las 200.000 viviendas que restan para concluir las viviendas en esta

fase y poner en VIGILANCIA 800.000 viviendas mediante la participación comunitaria hasta 1999.

En estudios de campo se estudiarán 200.000 niños menores de 12 años y se estima tratar 20.000 niños.

Eliminar la Lepra del territorio nacional según los estándares de incidencia internacionales.

Programas y/o acciones a desarrollar para alcanzar cada uno de los objetivos establecidos.

El INDIECH acompañará al Programa de Control en las fases de ataque y vigilancia para que no haya más casos en niños menores de 5 años para el año 2006.

Diagnóstico y sangre a transfundir

Se completará en todo el país, con las provincias de Mendoza, Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego los talleres de control de calidad. Se completará el entrenamiento para el seguimiento del tratamiento de los niños chagásicos y se instalará la técnica de PCR en diferentes laboratorios del país. Se continuará el proyecto de suplementación de reactivos y red de laboratorios de control de la sangre a transfundir. Se consolidará la Red mediante la información, entrenamiento y aporte de suministros.

Se continuará con el Programa de diagnóstico y tratamiento de Lepra, Chagas, Leishmaniasis y Paludismo del Instituto.

Se continuará la producción de reactivos para el diagnóstico y biomasa de parásitos y moléculas de acuerdo a las nuevas demandas que generen los programas..

Desarrollo tecnológico e incorporación de reacciones para la detección de pacientes chagásicos.

Ensayo y desarrollo de métodos de diagnóstico por serología del paciente con Leishmaniasis en área coendémica con Chagas.

Desarrollo e implementación de una reacción PCR para el diagnóstico de Lepra.

Producción y distribución de soluciones envasadas para la conservación de ácidos nucleicos, para realizar PCR (diagnóstico directo del parásito), en los niños menores de 5 años, bajo tratamiento.

Se continuará el Programa de entrenamiento continuo y régimen de pasantías para reforzar los sistemas locales de salud en área endémica y otros países que así lo soliciten.

Investigación desarrollo y transferencia para apoyar a los Programas de control

Se instalará la vigilancia, de la transmisión de Chagas por la transferencia de Técnicas del Instituto y tecnología apropiada en todo el territorio endémico mediante los talleres definidos según el Programa Nacional de Control de Chagas Dr. Ramón Carrillo. Se realizará la evaluación y seguimiento de dicha transferencia.

Se instalará el proyecto de Grandes Maternidades y aplicará el sistema de tratamiento de niños, en todas las provincias con vigilancia instalada, con seguimiento de las acciones por parte del Instituto.

Se realizarán investigaciones sobre métodos de participación comunitaria para el mejoramiento de la vivienda y de comunicación social, para el control de Chagas y Leishmaniasis. Se evaluará de la misma manera los mecanismos para una transferencia eficiente de sus resultados y propondrá la transferencia a los organismos de ejecución.

Se evaluarán métodos de control vectorial de la Leishmaniasis para aplicar ante brotes.

Se extenderá la identificación de casos de Lepra y contactos al nivel local, en las provincias del NEA, sobre la organización participativa del Programa de Chagas.

Los agentes nacionales se reconvierten así de operadores en multiplicadores y supervisores dentro de la cascada de responsabilidades, lo que permitirá incorporar al esquema la eliminación de Lepra, operación de control de la Leishmaniasis, y otras enfermedades transmitidas por insectos vectores o patologías.

Proyectos de investigación básica para el desarrollo del diagnóstico, la quimioterapia y la prevención de las parasitosis:

Se desarrollarán por medio de biotecnología, reacciones de polimerización en cadena de ácidos nucleicos (PCR) e inmunoenzimáticas para mejorar el diagnóstico de varias enfermedades producidas por parásitos unicelulares, de importancia sanitaria, tales como: *T. cruzi*, *Leishmania braziliensis*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Micrococcus*, así como también para Lepra.

Se comenzará a utilizar de rutina, como criterio de confirmación PCR, en sangre de niños candidatos a ser tratados, siendo hijos de madre chagásica y con serología negativa.

Se desarrollará una reacción de inmunocompetición, utilizando un anticuerpo monoclonal específico para Leishmania. La reacción de inmunocompetición presenta utilidad para el seguimiento de los pacientes con intradermoreacción positiva, de destacada importancia en la vigilancia epidemiológica de Leishmaniasis.

Se proseguirá con las investigaciones para el conocimiento del genoma de *T. cruzi*, que permitirá la preparación de vacunas y fármacos apropiados.

Se llevará a cabo el análisis estructural de proteínas recombinantes del *T. cruzi*, a fin de definir una blanco para quimioterapia racional.

Los programas de investigación se están realizando en colaboración con laboratorios de Alemania, Suecia y Francia.

Políticas a desarrollar para la segunda etapa de la reforma del Estado.

Como institución de autogestión se implementará una óptima relación con los sistemas locales de salud. De esta manera se incrementará su eficiencia operativa y administrativa, lo que le permitirá cumplir mas acabadamente los

lineamientos que emergan de las políticas ministeriales.

Se profundizarán y consolidarán las acciones técnicas de horizontalización y descentralización que corresponden a los Planes de Control de la Enfermedad de Chagas, de acuerdo a los compromisos asumidos por la Argentina en la Iniciativa de los Países del Cono Sur. Los Programas de Participación Comunitaria para el control vectorial, la operación de Red de Laboratorios y Grandes Maternidades apuntan al control de la transmisión de Chagas, tal que permita la continuidad efectiva de las mismas con efectores locales y coordinación central. Se contribuirá al Sistema de sangre del Ministerio, con el registro de los centros de control y técnicas de gestión de los mismos.

La investigación, en campo y en laboratorio, tiene como objetivo el desarrollo de nuevas herramientas y estrategias que puedan ser fácilmente transferidas al sector privado o al de servicios, de tal forma que se genere una tecnología apropiada, de insumos accesibles, adaptada a la situación local, que satisfaga la demanda de bienes y servicios, generando a su vez de esta forma recursos genuinos para la reinversión en el sistema.

PARTE III - APENDICE DOCUMENTAL

9 - PUBLICACIONES REALIZADAS POR PROFESIONALES DEL INDIECH

Rosenbaum MB, **JA Cerisola**. Encuesta sobre Enfermedad de Chagas en el norte de Córdoba y sur de Santiago del Estero. Prensa Méd Argent 44:2713-27, 1957

Rosenbaum MB, **M Alvarez, JA Cerisola**. El peligro de la transmisión de la Enfermedad de Chagas por la transfusión sanguínea. Prensa Méd Argent 44:3305-8, 1957

Rosenbaum MB, **JA Cerisola**. Encuesta sobre Enfermedad de Chagas en la Provincia de La Pampa. Prensa Méd Argent 44:3485-93, 1957

Rosenbaum MB, **JA Cerisola**. Encuesta sobre Enfermedad de Chagas en la Provincia de La Rioja. Prensa Méd Argent 45:1013-26, 1958

Cerisola JA, MB Rosenbaum. La reacción de fijación de complemento para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. I. Técnica. Prensa Méd Argent 45:1454-63, 1958

Rosenbaum MB, **JA Cerisola**. La reacción de fijación de complemento para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. II. Valoración clínica. Prensa Méd Argent 45: 1551-60, 1958

Rosenbaum MB, **JA Cerisola**. Epidemiología de la Enfermedad de Chagas en la República Argentina. O Hospital 60 (1):25-124, 1961

Cerisola JA, M Fatała Chabén, JO Lázzari. Test de hemaglutinación para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Prensa Méd Argent 49:1761-7, 1962

Cerisola JA, Fatała Chabén M, Lázzari JO. Test de hemaglutinación para el diagnóstico de la Enfermedad de Chagas. Buenos Aires, Dirección de Enfermedades transmisibles. Laboratorio Sanitario, 1963

Vilaseca GC, **JA Cerisola, JA Olarte, A Zothner**. The use of crystal violet in the prevention of the transfusional transmission of Chagas-Mazza disease. Vox Sang 11: 711-6, 1966

Cerisola JA, RW Rohwedder, CA Di Corleto. Estimación de la especificidad de reacciones serológicas para enfermedad de Chagas. I. Sueros de zona libre de trypanosomiasis. Bol Chil Parasitol 23:2-3, 1968

Alvarez M, JA Cerisola, RW Rohwedder. Test de inmunofluorescencia para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Bol Chil Parasitol 23:4-9, 1968

Cerisola JA, M Alvarez, H Lugones, JB Rebosolán. Sensibilidad de las reacciones serológicas para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Bol Chil Parasitol 24:2-8, 1969

Cerisola JA. Evolución serológica de pacientes con enfermedad de Chagas aguda tratados con Bay 2502. Bol Chil Parasitol 24:54-9, 1969

Rohwedder RW, **CE Del Prado, JA Cerisola, JB Rebosolán**. Aportes al método del xenodiagnóstico previo liguado de los triatominos. Bol Chil Parasitol 25:106-10, 1970

14. **Cerisola JA, M Alvarez, AM De Rissio**. Inmunodiagnóstico da doença de Chagas. Evolução serológica de pacientes com doença de Chagas. Rev Inst Med Trop S Paulo 12:403-11, 1970

Lelchuk R, AP Dalmasso, CL Inglesini, **M Alvarez, JA Cerisola**. Immunoglobulin studies in serum of patients with American Trypanosomiasis (Chagas' disease). Clin exp Immunol 6:547-55, 1970

Cerisola JA, M Alvarez, M Block, D Wegner. A comparison of a new antigen from amastigotes of *Trypanosoma cruzi* and an antigen from epimastigotes for the diagnosis of Chagas' disease by the indirect immunofluorescence test. Rev Inst Med Trop S Paulo 13: 162-6, 1971

Cerisola JA, CE del Prado, R Rohwedder, JP Bozzini. *Blastocrithidia triatomae* (n. sp.) found in *Triatoma infestans* from Argentina. J Protozool 18:503-6, 1971

Alvarez M, AM De Rissio, GJW de Martini, L Abramo Orrego, JA Cerisola. Recolección de sangre en papel para diagnóstico de infección chagásica por inmunofluorescencia. Bol Chil Parasitol 26:2-6, 1971

Cerisola JA, R Rohwedder, CE del Prado. Rendimiento del xenodiagnóstico en la infección chagásica crónica humana utilizando ninfas de diferentes especies de triatominos. Bol Chil Parasitol 26:57-8, 1971

- Cerisola JA**, A Rabinovich, **M Alvarez**, CA Di Corleto, J Pruneda. Enfermedad de Chagas y transfusión de sangre. Bol Of Sanit Panam 62:203-21, 1972
- Perassi R**. Protein components of the haemolymph of triatomid bugs (hemiptera: reduviidae). Bol Chil Parasit 27:74-80, 1972
- Perassi R**. Antigenic components in *Triatomoma infestans* haemolymph. J Insect Physiol 18:1961-6, 1972
- Cerisola JA**, Rosenbaum M, Lugones H, Rabinovich LB. Diagnóstico de la Enfermedad de Chagas: I. Reseñas Diag. 6(1):1-10, 1973
- Cerisola JA**, **Alvarez M**, **Wynne de Martini GJ**. Diagnóstico de la Enfermedad de Chagas: II. Reseñas Diag. 6(2):1-10, 1973
- Perassi R**. Female specific proteins in *Triatoma infestans* haemolymph. J. Insect Physiol 19:663-71, 1973
- Segura EL**, **EN Cura**, **I Paulone**, **C Vazquez**, **JA Cerisola**. Antigenic make up of subcellular fractions of *Trypanosoma cruzi*. J Protozool 21:571-4, 1974
- Cerisola JA**, **R Rohwedder**, **EL Segura**, **CE Del Prado**, **GJW de Martini**. El Xenodiagnóstico. Normalización. Utilidad. Premio Lab. Ciba-Geigy 1974. 127 pp., Sec Est Salud Pública Ed., Buenos Aires, 1974
- Segura EL**, **JM Campos**, **A Bronzina**, **JA Cerisola**. Antígenos de las fracciones subcelulares del *Trypanosoma cruzi*. I Localización de antígenos y proteínas en las fracciones subcelulares. Medicina (Buenos Aires) 35:451-9, 1975
- Perassi R**, **EL Segura**. Degradation of serum proteins in *Triatoma infestans*. Exp Parasitol 40:1-4, 1976
- Gonzalez Cappa SM, Al Cantarella, S Lajmanovich, **EL Segura**. Experimental Chagas' disease: studies on the stability of a protective antigen. J Parasitol 62:130-1, 1976
- Segura EL**, **I Paulone**, **JA Cerisola**, SM Gonzalez Cappa. Experimental Chagas' disease: protective activity in relation with subcellular fractions of the parasite. J Parasitol 62:131-3, 1976
- Gerez de Burgos NM, C Burgos, A Blanco, **I Paulone**, **EL Segura**. Actividad hidroxiaácido-dehidrogenasa en *Trypanosoma cruzi*. Acta Physiol Latinoam 26: 10-9, 1976
- Bronia DIH de, EE Montamat, EE Aeberhard, **EL Segura**. Composición lipídica del *Trypanosoma cruzi*. Medicina (Buenos Aires) 36:294-8, 1976
- Juan SM, JJ Cazzulo, **EL Segura**. Algunas propiedades de la malato dehidrogenasa de *Trypanosoma cruzi* Rev Asoc Arg Microbiol 8:114-6, 1976
- Juan SM, JJ Cazzulo, **EL Segura**. The pyruvate kinase of *Trypanosoma cruzi*. Acta Physiol Latinoam 26:424-6, 1976
- Cazzulo JJ, SM Juan, **EL Segura**. Glutamate dehydrogenase and aspartate amino-transferase in *Trypanosoma cruzi*. Comp Biochem Physiol 56B:301-3, 1977
- Juan SM, JJ Cazzulo, **EL Segura**. The citrate synthase from *Trypanosoma cruzi*. J Parasitol 63:921-2, 1977
- Cataldi de Flonbaum MA, JJB Cannata, JJ Cazzulo, **EL Segura**. CO₂ fixing enzymes in *Trypanosoma cruzi*. Comp Biochem Physiol 58B:67-9, 1977
- Cazzulo JJ, SM Juan, **EL Segura**. The malic enzyme from *Trypanosoma cruzi*. J Gen Microbiol 99:237-41, 1977
- Segura EL**, **C Vazquez**, **A Bronzina**, **JM Campos**, **JA Cerisola**, SM Gonzalez Cappa. Antigens of subcellular fractions of *Trypanosoma cruzi*. II Flagellar and membrane fractions. J Protozool 24:540-3, 1977
- Cerisola JA**. Epidemiología de la enfermedad de Chagas en zonas de alta endemicidad en Argentina. Rev Neurol Arg 3:411, 1977.
- D'Alessandro A, **CE del Prado**. Search for *Trypanosoma cruzi* in Argentina and Brasil. Am J Trop Med Hyg 26:623-7, 1977
- Bronzina A**, R Ribeiro dos Santos, JO Marquez, **JA Cerisola**, **EL Segura**. Afinidad de los antígenos de *Trypanosoma cruzi* por los tejidos de rata. Rev Neurol Arg 3:483, 1977
- Cerisola JA**, Silva NN, Prata A, Schenone H, Rohwedder R. Evaluación mediante xenodiagnóstico de la efectividad del nifurtimox en la infección chagásica crónica humana. Bol.Chil.Parasitol. 32(3/4):51/62, 1977
- Frasch AC, **EL Segura**, JJ Cazzulo, AO Stoppani. Adenosine triphosphatase activities in *Trypanosoma cruzi*. Comp Biochem Physiol 60B:271-5, 1978.

- Patrucco A, **JA Cerisola**, M Michel, P Chiale, **M Alvarez**, **EL Segura**. Flagellar antigens and leucocyte migration-inhibition test in Chagas' patients. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 72:425-6, **1978**
- Gerez de Burgos NM, A Blanco, **EL Segura**. Formas moleculares de alfa-hidroxiácidos dehidrogenasa en *Trypanosoma cruzi*. *Medicina* (Buenos Aires) 38: 151-4, **1978**.
- Juan SM, **EL Segura**, JJ Cazzulo. Purification and some properties of the NADP-linked glutamate dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi*. *Int J Biochem* 9:395-400, **1978**.
- Bronia DIH de, EE Montamat, EE Aeberhard, **EL Segura**. Fosfolípidos y otros componentes lipídicos de *Trypanosoma cruzi*. Estudio comparativo de cepas Tulahuén, ES y Brasil. *Medicina* (Buenos Aires) 38:255-8, **1978**.
- Juan SM, **EL Segura**, JJ Cazzulo. Inhibition of the NADP-linked glutamate dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi* by sulfhydryl reagents. *Comp Biochem Physiol* 63(B):531-5, **1979**
- Cazzulo JJ, B Franke de Cazzulo, Al Higa, **EL Segura**. NADP-linked glutamate dehydrogenase in *Trypanosoma cruzi*. *Comp Biochem Physiol* 64(B): 129-31, **1979**
- Cannata JJB, ACC Frasch, MA Cataldi de Flonbaum, **EL Segura**, JJ Cazzulo. Two forms of "malic" enzyme with different regulatory properties in *Trypanosoma cruzi*. *Biochem J* 184:409-19, **1979**
- Olabuenaga SE, RL Cardoni, **EL Segura**, NE Riera, MME de Bracco. Antibody-dependent cytotoxicity of *Trypanosoma cruzi* by human polymorphonuclear leukocytes. *Cell Immunol* 45:85-93, **1979**
- Juan SM, **EL Segura**, JJ Cazzulo. Inhibition of the NADP-linked glutamate dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi* by silver nitrate. *Experientia* 35:1139-40, **1979**
- Barousse AP, JA Costa, M Eposto, H Laplume, **EL Segura**. Enfermedad de Chagas e inmunosupresión. *Medicina* (Buenos Aires) 40(Supl 1):17-26, **1980**
- Bronzina A**, A D'Alessandro, **EL Segura**. Diferencias y similitudes antigénicas entre *Trypanosoma rangeli* y *Trypanosoma cruzi*. *Medicina* (Buenos Aires) 40(Supl 1):45-9, **1980**
- Abramo Orrego L**, **JC Lansetti**, **JP Bozzini**, **GJW de Martini**. Hemocultivo como método de diagnóstico de la enfermedad de Chagas. *Medicina* (Buenos Aires) 40(supl 1):56-62, **1980**
- Gonzalez Cappa SM, P Chiale, **CE Del Prado**, AM Katzin, **GJW de Martini**, **L Abramo Orrego**, **EL Segura**. Aislamiento de una cepa de *Trypanosoma cruzi* de un paciente con miocardiopatía chagásica crónica y su caracterización biológica. *Medicina* (Buenos Aires) 40(Supl 1):63-8, **1980**
- Segura EL**, **E Subias**, **M Esteva**, P Cabeza Meckert, **A Bronzina**, R Laguens. Características de infectividad de tres subpoblaciones de cultivo de *Trypanosoma cruzi*. *Medicina* (Buenos Aires) 40(Supl 1):97-102, **1980**
- Engel JC**, **AC Perez**, **GJW de Martini**. Criopreservación de *Trypanosoma cruzi*. *Medicina* (Buenos Aires) 40(Supl 1):103-8, **1980**
- Martini GJW de**, **L Abramo Orrego**, **AM de Rissio**, **M Alvarez**, **LP Mujica**. Cultivo de *Trypanosoma cruzi* en un medio monofásico. Su aplicación en cultivos en gran escala en procesos de fermentación. *Medicina* (Buenos Aires) 40(Supl 1):109-14, **1980**.
- Cerisola JA**, **M Alvarez**, **GJW de Martini**. Reacción de aglutinación de partículas de látex para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. *Medicina* (Buenos Aires) 40(Supl 1):132-6, **1980**
- Bronia DIH, EE Aeberhard, EE Montamat, **EL Segura**. Ácidos grasos de *Trypanosoma cruzi*. *Medicina* (Buenos Aires) 40(Supl 1):154-8, **1980**.
- Lederkremer RM de, OL Casal, **AM de Rissio**, **GJW de Martini**. El lipopéptido- fosfoglicano del *Trypanosoma cruzi*. Variación de las bases esfingosínicas. *Medicina* (Buenos Aires) 40(Supl 1):245-7, **1980**
- Mujica P, LE Fontana, M Moreno, MC Russo, **M Alvarez**. Encuesta serológica y electrocardiográfica en la población del Departamento de Monte Caseros, Corrientes. *Medicina* (Buenos Aires) 40 (Supl 1):251-2, **1980**
- Segura EL**, **JC Engel**, **VJ Katzin**, **E Subias**, **ED de Isola**, **M Esteva**, **E Lammel**, **AM De Rissio**, SM Gonzalez Cappa. Variación en la capacidad infectante de formas del *Trypanosoma cruzi*. *Medicina* (Buenos Aires) 40(Supl 1):256-7, **1980**
- Esteva MI**, **E Moras**, **E Subias**, **EL Segura**. Efecto inmunoprotector de la fracción flagelar obtenida de diferentes homogeneizados de *Trypanosoma cruzi*. *Medicina* (Buenos Aires) 40(Supl 1):257, **1980**
- Lansetti JC**, **AD Giordano**, **E Subias**, **EL Segura**. Reacciones serológicas de descarte de la infección chagásica. *Medicina* (Buenos Aires) 40(Supl 1):258-9, **1980**

Gonzalez Cappa SM, **A Bronzina**, AM Katzin, H Golferá, **GW de Martini**, **EL Segura**. Antigens of subcellular fractions of *Trypanosoma cruzi*. III. Humoral immune response and histopathology of immunized mice. J Protozool 27:467-71, 1980

Segura EL. Antigenos del *Trypanosoma cruzi*. Acta Bioq Clin Latinoam 14: 317-8, 1980

Cazzulo JJ, B Franke de Cazzulo, **EL Segura**. Inhibition of the NAD-linked glutamate dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi* by sulphhydryl reagents. Comp Biochem Physiol 67(B):163-6, 1980

Neal RA, **M de Deffis**, **EL Segura**. Susceptibility of *Triatoma infestans* from two laboratory colonies to infection with *Trypanosoma cruzi*. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 74:550-1, 1980

Lustig ES de, L Puricelli, **JC Lansetti**. Association of Chagas' disease and cancer. Medicina (Buenos Aires) 40:43-6, 1980

Bolomo N, J Milei, PM Cossio, **EL Segura**, RP Laguens, LM Fernandez, RM Arana. Enfermedad de Chagas experimental en un primate sudamericano (*Cebus* sp). Medicina (Buenos Aires) 40:667-72, 1980

Segura EL, M Esteva, CJ Quintans, LS Montoro, MC Weissenbacher. Infección con *Trypanosoma cruzi* en ratones congénitamente atímicos. Medicina (Buenos Aires) 41:328-32, 1981

Bolomo N, J Milei, PM Cossio, C Nagle, RM Arana, **CE Del Prado**, **EL Segura**. Infección crónica por *Trypanosoma cruzi* en el *Cebus* sp. adulto. Medicina (Buenos Aires) 41:678-9, 1981

Torrueña M, B Franke de Cazzulo, **JC Engel**, **AM Ruiz**, **EL Segura**, **JJ Cazzulo**. *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma rangeli*: glutamate dehydrogenase and proteolytic activities. Comp Biochem Physiol 70(B):463-8, 1981

Segura EL. Inmunología de la Enfermedad de Chagas. Págs 71-5 en Enfermedad de Chagas (R Posse, G Mouzo, N Barros Ed.), Buenos Aires, 1981

Parodi AJ, LA Quesada Allue, **JJ Cazzulo**. The pathway of protein glycosylation in the Trypanosomatid *Crithidia fasciculata*. Proc Nat Acad Sci U S - Biol Sci 78:6201, 1981

Frasch ACC, SG Gojman, **JJ Cazzulo**, AOM Stoppani. Constant and variable regions in DNA minicircles from *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma rangeli*: application to species and stock differentiation. Mol Biochem Parasitol 4:163, 1981

Wynne de Martini GJ. El diagnóstico parasitológico y serológico de la Enfermedad de Chagas.

EN: Posse RA, Mouzo de Martone G, Barrio N. Reunión internacional sobre Enfermedad de Chagas: homenaje a Carlos Chagas, centenario de su natalicio. Buenos Aires: CH Boehringer Sohn, PP 89'97, 1981

Travi B, **AM Ruiz**, OJ Colillas, **EL Segura**. Trypanosomiasis en monos americanos. I. Prevalencia de la infección en colonias de cría y vida salvaje. Medicina (Buenos Aires) 42:55-60, 1982

Campanini AR de, **MI Esteva**, RP Laguens, **EL Segura**. *Trypanosoma cruzi* and immunoprotection: study of an attenuated strain. Medicina (Buenos Aires) 42:502-6, 1982

Engel JC, JA Dvorak, **EL Segura**, MStJ Crane. *Trypanosoma cruzi*: biological characterization of 19 clones derived from two chronic chagasic patients. I. Growth kinetics in liquid medium. J Protozool 29:555-60, 1982

de Tillo EH, M Braun, **EL Segura**. Density gradient purification of human lymphocytes from contaminating trypomastigotes of *Trypanosoma cruzi*. J Immunol Methods 50:281-7, 1982

Lederkremer RM de, N Waksman, **GJW de Martini**, **EL Segura**. The glycoconjugates from *Trypanosoma cruzi*. Purification and composition of a glycoprotein. Comp Biochem Physiol 72:313-6, 1982

Montamat E, N Gerez de Burgos, C Burgos, L Rovai, **EL Segura**, A Blanco. Inhibitory actions of gossypol on enzymes and growth of *Trypanosoma cruzi*. Science 218:288-9, 1982

Hajos SE, C Carbonetto, RA Margni, **M Esteva**, **EL Segura**. Purification and properties of anti-*Trypanosoma cruzi* antibodies isolated from patients with Chagas' disease. Immunol Letters 4:199-203, 1982

Travi B, A Schudel, OJ Colillas, **EL Segura**. Zoonosis en primates: toxoplasmosis, Herpes simplex tipo I, Epstein-barr y parainfluenza 3. Rev Med Vet (Bs As) 63:237-41, 1982

Gonzalez Cappa SM, **EL Segura**. Enfermedad de Chagas. Jano 14:53-63, 1982

Gonzalez Cappa SM, **EL Segura**. Enfermedad de Chagas. Adel Microbiol Enf Infec 1:51-102, 1982

Franke de Cazzulo B, **JJ Cazzulo**. Inhibition by suramin of the glutamate dehydrogenases from *Trypanosoma cruzi* and bovine liver. Comp Biochem Physiol 71B:321, 1982.

- Roveri OA, **B Franke de Cazzulo, JJ Cazzulo**. Inhibition by suramin of oxidative phosphorylation in *Crithidia fasciculata*. *Comp Biochem Physiol* 71(B): 611, **1982**
- Salvarrey MS, **JJ Cazzulo**. Citrate synthase from *Crithidia fasciculata*: inhibition by adenine nucleotides and suramin. *Comp Biochem Physiol* 72(B): 165-8, **1982**
- Parodi AJ, **JJ Cazzulo**. Protein glycosylation in *Trypanosoma cruzi*. II. Partial characterization of protein-bound oligosaccharides labeled "in vivo". *J Biol Chem* 257:7641-5, **1982**
- Cannata JJB, E Valle, R Docampo, **JJ Cazzulo**. Subcellular localization of phospho-enolpyruvate carboxykinase in the trypanosomatids *Trypanosoma cruzi* and *Crithidia fasciculata*. *Mol Biochem Parasitol* 6:151-60, **1982**
- Cazzulo JJ, BM Franke de Cazzulo**. Proteolytic activity on endogenous substrates in cell-free extracts of *Trypanosoma cruzi*. *Experientia* 38:1335, **1982**
- Dvorak JA, TE Hall, MStJ Crane, **JC Engel**, JP McDaniel, P Uriegas. *Trypanosoma cruzi*: Flow cytometric analysis of total DNA/organism by means of mithromycin-induced fluorescence. *J Protozool* 29:430-7, **1982**
- Wisnivesky-Colli C, R Gürtler, N Solarz, D Salomon, **AM Ruiz**. Feeding pattern of *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) in relation to transmission of American Trypanosomiasis in Argentina. *J Med Entomol* 19:645, **1982**
- Cazzulo JJ**. Amino acid metabolism in *Trypanosoma cruzi*. Págs 179-182 en Application of Biochemical Micromethods for the Investigation of Tropical Disease Pathogens (F Michal Ed.). UNDP/World Bank/WHO Special Program for Research and Training in Tropical Diseases, Geneva, Switzerland, **1982**
- Subias E, J Yanovsky, M Alvarez, EL Segura**. Conservation of blood samples for epidemiological research on Chagas' disease. *J Protozool*, 30:164, **1983**
- de Tito EH, EL Segura, M Braun**. Cellular immunity in Chagas' disease patients. Lymphoproliferative response to subcellular fractions of *Trypanosoma cruzi*. *Immunol Letters* 6:161-7, **1983**
- de Tito EH, M Braun, JO Lázzari, EL Segura**. Evaluación de la respuesta detectada por linfoproliferación en pacientes chagásicos crónicos. *Chagas* 1:45-52, **1983**
- Torruella M, L Molina y Vedia, MM Flawia, HN Torres, JJ Cazzulo, E Subias, EL Segura**. Monoclonal antibodies against proteins associated to membranes of *Trypanosoma cruzi*, purification and composition of a glycoprotein. *Comp Biochem Physiol* 72B:313, **1983**
- Cabeza Meckert PM, **JJ Cazzulo, EL Segura, M Esteva, AM Ruiz, R Gelpi, RP Laguens**. Induction of heart alterations by immunization with subcellular fractions from *Crithidia fasciculata*. *Experientia* 40:171-3, **1984**
- Bontempi E, BM Franke de Cazzulo, AM Ruiz, JJ Cazzulo**. Purification and some properties of an acidic protease from epimastigotes of *Trypanosoma cruzi*. *Comp Biochem Physiol* 77B:599, **1984**
- De Bracco MME, M Braun, EV Cima, PM Cossio, SM González Cappa, RH Laguens, **EL Segura**. *Trypanosoma Cruzi* y respuesta inmune en la Enfermedad de Chagas. EN: Argentina. Programa Nacional de Investigación en Enfermedades Endémicas. Enfermedad de Chagas: aportes del Programa Nacional de Enfermedades Endémicas 1979-1983. Buenos Aires: Programa Nacional de Investigación en Enfermedades Endémicas, **1984**
- Cannata JJB, **JJ Cazzulo**. Glycosomal and mitochondrial malate dehydrogenases in epimastigotes of *Trypanosoma cruzi*. *Mol Biochem Parasitol* 11:37, **1984**
- Cannata JJB, **JJ Cazzulo**. The aerobic fermentation of glucose by *Trypanosoma cruzi*. *Comp Biochem Physiol* 79B:297, **1984**
- Cardoni RL, EH de Tito, R Docampo**. On the mechanism of killing of *Trypanosoma cruzi* by human polymorphonuclear leukocytes. *Experientia* 41:89-91, **1985**
- Cazzulo JJ**. Protein and amino acid catabolism in *Trypanosoma cruzi*. *Comp Biochem Physiol* 79B:309, **1984**
- Sanchez DO, R Madrid, **JC Engel, ACC Frasch**. Rapid identification of *Trypanosoma cruzi* isolates by "dot-spot" hybridization. *FEBS Letters* 168:139-42, **1984**
- Parodi AJ, J Martin-Barrientos, **JC Engel**. Glycoprotein assembly in *Leishmania mexicana*: Biochem Biophys Res Comm 118:1-7, **1984**
- de Tito EH, M Braun, JO Lázzari, EL Segura**. Cell mediated reactivity against human and *Trypanosoma cruzi* antigens according to clinical status in Chagas' disease patients. *Immunol Letters* 9:249-54, **1985**

Segura EL, AC Perez, JF Yanovski, J Andrade, GJW de Martini. Decrease in the prevalence of infection by *Trypanosoma cruzi* (Chagas' disease) in young men of Argentina. Bull Pan Am Health Org 79:252-64, 1985

Segura EL, SM González Cappa. Relación huésped-parásito en *T. cruzi*

EN: Carcavallo RH, JE Rabinovich, RJ Tonn. Parásitos-reservorios-control-situación regional. Buenos Aires: Servicio Nacional de Chagas, (Factores biológicos y ecológicos en la Enfermedad de Chagas. v.2, pp.263-67), 1985

Ruiz AM, C Wisnivesky-Colli, RE Gürtler, JO Lázzari, MA Bujas, EL Segura. Infección por *T. cruzi* en humanos, perros y cabras en áreas rurales de la Provincia de Córdoba. Medicina (Buenos Aires) 45:539-46, 1985

Wisnivesky-Colli C, **M Lauricella, N Solarz, MA Bujas, EL Segura.** Epidemiological role of humans, dogs and cats in the transmission of *T. cruzi* in a central area of Argentina. Rev Inst Med Trop S Paulo 27: 346-52, 1985

Ruiz AM, M Esteva, P Cabeza Meckert, RP Laguens, EL Segura. Protective immunity and pathology induced by inoculation of mice with different subcellular fractions of *Trypanosoma cruzi*. Acta Tropica 42:299-309, 1985

Segura EL, JJ Cazzulo. Antigenic characterization of *Trypanosoma cruzi*. Rev Soc Brasil Med Trop 18(Supl):47-51, 1985

Orellano EG, RH Vallejos, **JJ Cazzulo.** Chemical modification of the active site of the NADP-linked glutamate dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi*. Comp Biochem Physiol 80B:563, 1985

Cazzulo JJ, BM Franke de Cazzulo. Pyruvate decarboxylase and alcohol dehydrogenase in the insect *Trypanosomatid Crithidia fasciculata*. Comp Biochem Physiol 81B:1019, 1985

Cazzulo JJ, EL Segura. *Trypanosoma cruzi*

EN: Carcavallo RH, JE Rabinovich, RJ Tonn. Parásitos-reservorios-control-situación regional. Buenos Aires: Servicio Nacional de Chagas. (Factores biológicos y ecológicos en la Enfermedad de Chagas, v.2, pp.251-62), 1985

Cazzulo JJ, BM Franke de Cazzulo, JC Engel, JJB Cannata. End products and enzyme levels of aerobic glucose fermentation in *Trypanosomatids*. Mol Biochem Parasitol 16:329, 1985

de los Santos C, G Buldain, B Frydman, JJB Cannata, **JJ Cazzulo.** Carbon-13 nuclear magnetic resonance analysis of (l-13C)-glucose metabolism in *Crithidia fasciculata*. Evidence of CO₂ fixation by phosphoenolpyruvate carboxykinase Eur J Biochem 149:421, 1985

Engel JC, AJ Parodi. *Trypanosoma cruzi* cells undergo an alteration in protein N-glycosylation upon differentiation. J Biol Chem 260:105-10, 1985.

Engel JC, PS Doyle, JA Dvorak. *T. cruzi*: Biological characterization of clones derived from chronic Chagasic patients: II, quantitative analysis of the intracellular cycle. J Protozool. 32(1):80-3, 1985

Macina R, DO Sanchez, JL Affranchino, **JC Engel, ACC Frasch.** Polymorphisms within homogeneous minicircle sequence classes in the kinetoplast DNA of *Trypanosoma cruzi* clones. Mol Biochem Parasitol 16:61-74, 1985

Stoka AM. Mecanismos endocrinos en la regulación del desarrollo de triatominos.

EN: Carcavallo RH, JE Rabinovich, RJ Tonn. Epidemiología-vectores. Buenos Aires: Servicio Nacional de Chagas (Factores biológicos y ecológicos en la Enfermedad de Chagas, v.1, pp.103-12), 1985

Stoka AM, OD Salomón. Desarrollo y maduración de los ovocitos en triatominos.

EN: Carcavallo RH, JE Rabinovich, RJ Tonn. Epidemiología-vectores. Buenos Aires: Servicio Nacional de Chagas (Factores biológicos y ecológicos en la Enfermedad de Chagas, v.1, pp.83-90), 1986

Ruiz AM, M Esteva, A Riarte, E Subías, EL Segura. Immunoprotection of mice against *Trypanosoma cruzi* with a lyophilized flagellar fraction of the parasite plus adjuvant. Immunol Letters 12:1-4, 1986

Segura EL, J Bua, AR de Campanini, E Subías, M Esteva, M Moreno, AM Ruiz. Monoclonal antibodies against the flagellar fraction of epimastigotes of *Trypanosoma cruzi*: complement mediated lytic activity on trypomastigotes and passive immunoprotection in mice. Immunol Letters 13:165-71, 1986

Gürtler RE, **M Lauricella, ND Solarz, MA Bujas, C Wisnivesky.** Dynamics of transmission of *Trypanosoma cruzi* in a rural area of Argentina. Rev Inst Med Trop S Paulo 28:28-35, 1986

Gurtler RE, ND Solarz, **M Lauricella**, AS Haedo, SM Pietrokowski, AA Alberti, C Wisnivesky. Dynamics of transmission of *Trypanosoma cruzi* in a rural area of Argentina. III. Persistence of *T. cruzi* parasitemia among canine reservoirs in two-years follow up. Rev Inst Med Trop S Paulo 28:213-19, 1986

Lauricella M, A Riarte, JO Lázari, AP Barousse, **EL Segura**. Enfermedad de Chagas en perros experimentalmente infectados con *Trypanosoma cruzi*. Medicina (Buenos Aires) 46:195-200, 1986

Martin UO, CG Maidana, H Fernandez, A de Marteleur, **E Subías**. Anticuerpos específicos anti-*Trypanosoma cruzi* en niños con Enfermedad de Chagas aguda. Medicina (Buenos Aires) 46:167-71, 1986

Afranchino JL, DO Sanchez, **JC Engel**, ACC Frasch, AOM Stoppani. *Trypanosoma cruzi*: structure and transcription of kinetoplast DNA maxicircles of cloned stocks. J Protozool 33:503-7, 1986

Salomon OD, A Stoka. Vitellin and vitellogenin characterization of *Triatoma infestans* and related species. Acta Physiol Pharmacol Latinoam 36:419-29, 1986

Cardoni RL, MT Rimoldi, **M Esteva**, MM de Elizalde de Bracco. Humoral antibody response in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. Medicina (Buenos Aires) 46:435-9, 1986

Camargo M, **EL Segura**, I Kagan, J Pacheco Souza, J da Rocha Carneiro, J Yanovsky, MC Guimaraes. Three years of collaboration on the standardization of Chagas' disease serodiagnosis in the American Continent. PAHO Bull 20:233-44, 1986

Segura EL, AC Pérez, JE Yanovsky, J Andrade, **GJ Wynne de Martini**. Disminución en la prevalencia de infección por *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas) en hombres jóvenes de la Argentina. Bol Ofic Sanit Panam. 100(5):493-510, 1986

Camargo M, **EL Segura**, IG Kagan, JMP Souza, JR Carneiro, JF Yanovsky, MCS Guimaraes. Normalización del diagnóstico serológico de la E. de Chagas en las Américas: evaluación de tres años de colaboración, Bol Ofic Sanit Panam. 102(5):449-52, 1986

Carlomagno MA, A Riarte, M Moreno, EL Segura. Effects of calorie-restriction on the course of *Trypanosoma cruzi* infection. Nutr Res 7:1031-40, 1987

de Titto EH, M Moreno, M Braun, EL Segura. Chagas' disease: humoral response to subcellular fractions of *Trypanosoma cruzi* in symptomatic and asymptomatic patients. Trop Med Parasitol 38:163-166, 1987

Morales MC, **RL Cardoni**, MT Rimoldi, **M Esteva**, J Milei. Heart damage comparing three strains of mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. Medicina (Buenos Aires) 47:493-9, 1987

Núñez J, **EL Segura**. Rearing of Triatominae bugs. In "Chagas' disease vectors" (A Stoka Ed.) CRS Press 2:31-40, 1987

Segura EL. Xenodiagnosis. In "Chagas' disease vectors" (A Stoka Ed.) CRS Press 2:41-5, 1987

Stoka AM. Ecdysteroids, juvenile hormones, and metamorphosis Triatominae. CRC Press 3:71-99, 1987

Stoka AM, OD Salomón, FG Noriega. Physiology of Triatominae's reproduction Triatominae CRC Press 2:109-129, 1987

Stoka AM, JR Ronderos, GR Reboredo. Insect control by endocrine disorder. Triatominae CRC Press. 3:139-47, 1987

Wisnivesky Colli C, **I Paulone, AC Perez**, R Gurtler, J Gualtieri, N Solarz, A Smith, **EL Segura**. A new tool for continuous detection of the presence of triatomine bugs, vectors of Chagas' disease, in rural households. Medicina (Buenos Aires) 47:45-50, 1987

Wisnivesky C, **AM Ruiz**, O Ledesma, R Gurtler, **M Lauricella, D Salomon**, N Solarz, A Smith, **EL Segura**. Ecología doméstica de la Tripanosomiasis Americana: perfil alimentario del *Triatoma infestans* en un área rural de la Provincia de Santiago del Estero, Argentina. Rev Soc Bras Med Trop 20:31-9, 1987

Boulton F, **A Sinagra, A Riarte, M Lauricella**, J Barra, M Besancon, CH Lejour, O Lopez Blanco, R Favaloro, **EL Segura**. Experimental cardiac transplant and chronic Chagas' disease in dogs. Transplant Proc 20(Supl):432-7, 1988

Cardoni RL, ME Rottenberg, EL Segura. A radiometric assay for diagnosing lytic antibodies in *Trypanosoma cruzi* infection. Parasitol Res 74:512-5, 1988

Paulone I, R Chuit, A Perez, C Wisnivesky-Colli, EL Segura. Field research on a epidemiological surveillance alternative of Chagas' disease transmission: the primary health care (PHC) strategy

in rural areas. *Rev Arg Microbiol.* 20 (Supl I):103-5, 1988

Rodriguez JB, E Gros, **AM Stoka**. Synthesis and activity of juvenile hormone analogues (JHA). *Z Naturforsch.* 43b:1038-42, 1988

Rodriguez JB, E Gros, **AM Stoka**. Synthesis and activity of juvenile hormone analogues (JHA): part II. *Z Naturforsch.* 44b:983-7, 1988

Rottemberg ME, RL Cardoni, R Andersson, EL Segura, A Orn. Role of NK and T-helper inducer cell on the resistance to *Trypanosoma cruzi* infections. *Scand J Immunol.* 28:573-82, 1988

Rottenberg M, RL Cardoni, EH de Titto, M Moreno, EL Segura. *Trypanosoma cruzi*: immune response in mice immunized with parasite antigens. *Exp Parasitol* 65:101-109, 1988

Stoka Am, Disruption of development on triatominae bugs by action of juvenile hormone analogues. *Rev Arg Microbiol.* 20 (Supl I):86-90, 1988

Ulloa RM, E Mesri, **M Esteve**, HN Torres, MT Tellez-Iñon. Cyclic AMP-dependent protein kinase activity in *Trypanosoma cruzi*. *Biochem J.* 255:319-26, 1988

Wisnivesky-Colli C, **I Paulone, R Chuit, A Perez, EL Segura**. A new method for the detection of reinfested households during surveillance activities of control programmes of Chagas' disease. *Rev Arg Microbiol.* 20 (Supl I):96-102, 1988

Bontempi R, J Martinez, JJ Cazzulo. Subcellular localization of proteinase from *Trypanosoma cruzi*. *Molecular and Biochemical Parasitology.* 33:43-48, 1989

Lauricella M, A Sinagra, I Paulone, AR Riarte, EL Segura. Natural *Trypanosoma cruzi* infection in dogs of endemic areas of the Argentine Republic. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 31:63-70, 1989

Levin MJ, E Mesri, R Benarous, G Levitus, A Schijman, P Levi-Yeyati, P Chiale, **AM Ruiz, A Kahn, MB Rosenbaum, HN Torres, EL Segura**. Identification of major *Trypanosoma cruzi* antigenic determinants in chronic Chagas' disease heart disease. *Am J Trop Med Hyg.* 41:538, 1989

Chuit R, **E Subias, AC Perez, I Paulone, C Wisnivesky-Colli, EL Segura**. Usefulness of serology for the evaluation of triatomid control campaign *Trypanosoma cruzi* transmission in endemic areas of Chagas' disease. *Rev Soc Med Trop.* 22(3):119-24, 1989

de Titto EH, Dasso M, Esteve M, Segura EL. Antigenos de *Trypanosoma cruzi* reconocidos por anticuerpos IgG en la forma crónica de la Enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires)* 49, 468, 1989

Perez AC, EL Segura. Transfusión de sangre y transmisión de la infección Chagásica en la Argentina 1987. *Rev Arg Transfusión.* 15:127-32, 1989

Rottemberg ME, C Lindquist, A Koman, EL Segura, A Orn. Modulation of both interleukin 2 receptor expression and interleukin 2 production during experimental murine *T. cruzi* infection. *Scand J Immunol.* 30:65-72, 1989

Segura EL, RL Cardoni, J Bua, ME Rottemberg, EJ Bontempi, M Esteve, MA Carlomagno, E de Titto, AM Ruiz. Bases Moleculares e inmunológicas para el desarrollo de una nueva vacuna contra la Enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires)* 49:203-9, 1989

Sinagra AJ, Riarte A., Segura EL. Chagas murino e inmunosupresion. Su influencia en la evolución de la Enfermedad. *Medicina (Bueno Aires)* 49,467, 1889

Stoka AM, C Rivas, EL Segura, JB Rodriguez, E Gros Biological activity of synthetic juvenile hormone analogues (JHA) for *T. cruzi* *Z Naturforsch.* 45b:96-9, 1989

Wisnivesky-Colli C., **Ruiz AM., Gurtler R., Solarz N., Lazzari J., Ledesma O., Bujas MA., De Risio AM., Segura EL**. Dynamics of transmission of *Trypanosoma cruzi* in a rural area of Argentina. IV. Serologic, Parasitologic and Electrocardiographic study of the human population. *Medicina (Buenos Aires)* 49,341-350,1989

Bontempi EJ., Cazzulo JJ. Digestion of human immunoglobulin G by the major cysteine proteinase (cruzipain) from *Trypanosoma cruzi*. *FEMS Microbiologu Letters.* 70,337-342, 1990

Bua JE, J Bontempi, AM Ruiz, EL Segura. Antígenos en *Tripanosoma cruzi*. *Rev Arg Microbiol.* 22:47-66, 1990

Cardoni RL, ME Rottenberg, EL Segura. Increased production of reactive oxygen species by cells from mice acutely infected with *T. cruzi*. *Cell Immunol.* 128:11-21, 1990

Kaleab B, T Ottenhoff, P Converse, E Halapi, G Tadese, **M Rottemberg, R Kiessling**. Mycobacterial-induced cytotoxic T cells as well as nonspecific killer cells derived from healthy individuals and leprosy patients. *Eur J Immunol.* 20:2651-9,1990

Ouaissi MA, A Taibi, J Cornette, P Velge, R Marty, M Loyens, **M Esteve, FS Rizvi, A Capron**.

Characterization of major surface and excretory-secretory immunogens of *Trypanosoma cruzi* trypomastigotes and identification of potential protective antigen. *Parasitol.* 100:115-24, 1990

Perez AC, E Cura, E Subias, JC Lansetti, EL Segura. Long-term preservation of blood samples for diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection. *Trop Med* 41:75-6, 1990

Rottemberg ME, RJ Cardoni, EL Segura. Involvement of L374+, LYT2.2+ T cell subsets and non-T cells in the resistance of mice against *Trypanosoma cruzi* infection. *Inter J Parasitol.* 20(3):397-400, 1990

Rabinovich JE, C Wisnivesky-Colli, N Solarz, Gurtler. Probability of transmission of Chagas' disease by *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) in an endemic area of Santiago del Estero, Argentina. *Bull World Health Organ.* 68(6):737-46, 1990

Ruiz AM, M Esteva, E Subias, M Moreno, AR de Campanini, E Velazquez, EL Segura. Monoclonal antibodies against the flagellar fraction of epimastigote of *T. cruzi*. II Immunoprotection against metacyclic trypomastigotes obtained by immunization of mice with an affinity purified antigen. *Mol Biochem Parasitol.* 30:117-26, 1990

Segura EL, y Ruiz AM. Enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis Americana. In Compendio de Parasitosis humanas producidas por protozoos. Enfermedad de Chagas, Leishmaniasis, Malaria y Toxoplasmosis. Ed. Carlomagno et. al. Instituto Nacional de Chagas Dr. Mario Fatala Chabén. Buenos Aires, Argentina, 1990

Auler F., Riarte A., Pattin M., Segura EL., Vazquez M. Chagas disease and kidney transplantation. *Transplanting Proceedings* 23(5) 2653, 1991

Bua JE, Bontempi J, M Lovin, A orn, D Velazco, M Moreno, P Levi-Yeyati, A Engstrom, EL Segura, AM Ruiz. *Trypanosoma cruzi*: cellular and antibody response against the parasite in mice immunized with a 19-Amino acid synthetic peptide. *Exp Parasitol.* 72:54-62, 1991

Carlomagno MA, AR Riarte, EL Segura. Effects of renutrition on caloric-deficient mice during *T. cruzi* infection. *Nutr Res.* 11:1285-91, 1991

Fichera L, D Salomón, A Stoka. Structures properties and immunological identity of vitelin isolated from triatominae species. *Acta Physiol Pharmac Latinoam.* 41(4):405-15, 1991

Gurtler RE., Cécere MC., Rubel DN., Petersen RM., Schweigmann NJ., Lauricella MA., BUjas MA., Segura EL., Wisnivesky-Colli C. Chagas disease in north-west Argentina infected dogs as a risk factor for the domestic transmission of *Trypanosoma cruzi*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 85 741-745, 1991

Paulone I., Chuit R., Pérez AC., Canale D., Segura EL. The status of transmission of *Trypanosoma cruzi* in an endemic area of Argentine prior to control attempts, 1985. *AM. Trop. Med. and Parasit.* 85, 1991

Paulone I, El Segura. The status of transmission of *Trypanosoma cruzi* in an endemic area of Argentina prior to control attempts. *Ann Trop Med Parasitol.* 85(5):489-97, 1991

Rodríguez JR, E Gros, AM Stoka. Synthesis and biological activity of juvenile hormone (JHA) for *T. cruzi*. *Biorganic and medicinal Chemistry Letters*, 1:12, 1991

Rottemberg ME, RL Cardoni, A Sinagra, A Riarte, I Rodríguez Nantes, M Lauricella, El Segura. *Trypanosoma cruzi*: T-cell-dependent mechanisms of resistance during chronic infection. *Exper Parasitol.* 73:127-36, 1991

Rottemberg ME., de Titto E., Cardoni R., Segura EL. Respuesta inmune en la infección con *T. cruzi*. *Rev. Arg. Microbiol.* 23, 101-121, 1991

Sanz OP, RL Cardoni, AM Celentano, MT Rimoldi, RE Sica, SM González Cappa. *T. cruzi*: induction of changes in the peripheral nervous system in different strains of mice. *Rev Argent Microbiolog.* 23:30-4, 1991

Dasso MC, de Titto, EH. Electrophoretic analysis of *T. cruzi* proteins. *An Asoc Quim Argent.* 80(1-3):293-304, 1992

de Titto EH., Segura EL. Is Chagas disease genetically regulated?. *Human Immunol. V Ltn American Histocompatibility Workshop*, pp. 100-110, 1992

de Titto E. y Laucella SA. Mimetismo Molecular y Patología en la Enfermedad de Chagas. Simposio Satélite, Córdoba, noviembre 1992, 101-105

Fichera LE, A Riarte. Embryology of *Triatoma infestans* (Klug) (Hemiptera, Reduviidae), a Chagas' disease vector. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 34:211-6, 1992

Forniciari G., Castagna M., Viacava P., Tognetti A., Esteva M., Segura EL. Bevilacqua, G Malattia di Chagas in una mummia peruviana Inca del Museo Nazionale di Antropologia ed Etnologia

di Firenze. Archivio per 1 Antropologia e la Etnologia, 122:369-376, 1992

Gorelik G., Borda E., **Postan M.**, Gonzalez Cappa S. T lymphosites from *T. cruzi* infected mice alter heart contractility: participation of arachidonic acid metabolites. J. Mol. Cardiol. 24:9-20, 1992

Porcel BM, J Búa, M Esteva, E Bontempi, EL Segura, AM Ruiz. Obtención de una proteína recombinante inmunogénica en ratones BALB/c semejante al antígeno 1 de 43 KDa. presente en la superficie del *T. cruzi*. An Asoc Quim Argent. 80(1-3):271-83, 1992

Segura EL., Ruiz AM. Trypanosoma cruzi. En Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Ed Perea EJ, Edic. DOYMA, Madrid, España. Cap. 82,989-994, 1992

Slimovich R, C Rivas, EV Velázquez, AM Ruiz, EL Segura. Anticuerpos monoclonales anti *Leishmania brasiliensis*: desarrollo de un ensayo de inmunocompetición y análisis de sueros con reactividad cruzada entre *Leishmania* y *T. cruzi*. An Asoc Quim Argent. 80(1-3):285-92, 1992

Tarleton RL., Koller BH., Latour A., **Postan M.** Susceptibility of beta-2-microglobulin deficient (MHC class I-negativ, CD8-) mice to *T. cruzi* infection. Nature 356-338-340, 1992

Zwirner NW., Malchioldi EL., Chiaramonte MG., Margni RA., **Esteva M., Fossati CA.** Caracterización de un antígeno de *Trypanosoma cruzi* purificado con anticuerpos monoclonales. Utilidad diagnóstica y análisis de su inmunogenicidad. Immunología, 4:120-127, 1992

Bontempi EJ, J Búa, L Aslund, B Porcel, J Henriksson, A Din, EL Segura, U Pettersson, AM Ruiz. Complete sequence and genome organization of a *Trypanosoma cruzi* gene that codes for a 46 KDa protein homologues to a rat and human tyrosine aminotransferase. Mol. Biochem. Parasitol. (59):253-262, 1993

Chuit R., Paulone I., Wisnivesky-Colli C., Bo R., Pérez AC., **Sosa Estani S., Segura EL.** Results of a first step toward community-based surveillance of transmission of Chagas disease with appropriate technology in rural areas. AM. J. Trop. Med. Hyg. 46(4) 444-450, 1993

Laucella SA. y de Titto E. Aspectos inmunológicos de la Enfermedad de Chagas crónica. Medicina (BS AS). 53: 50-51, 1993

Lauricella MA., Wisnivesky-Colli, C., Gurtler R., Pettersen R., Bujas M., Segura EL. Standardization of serological test for detecting anti-*Trypanosoma cruzi* in dogs. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 88(3) 413-417, 1993

Ruiz AM., Bua J. y Segura EL., Antígenos del *Trypanosoma cruzi*: Perspectivas futuras. In Enfermedad de Chagas. Ed Storino R, Mieli J, Edic. DOYMA, Madrid, España. Cap. 32, 1993

Segura EL., Esquivel ML., Sosa Estani S., Chuit R. Control de la Enfermedad de Chagas en Argentina. PAMI Científico 8:11-26, 1993

Sinagra A., Riarte A., Lauricella MA., Segura EL. Reactivation of experimental chronic *T. cruzi* infection following immunosuppressive treatment by Cyclosporina and betametasona. Transplantation (brief communication) 55(6), 1993

Sosa Estani S., Velazquez E., Segura EL., Yampotis C., Yelamos M., Albornoz P., Medina L. Quimioterapia en niños en fase indeterminada reciente de enfermedad de Chagas. Medicina Buenos Aires, 53 Supl. 1 PR 23: 20-21, 1993 Resumen

Bontempi EJ., Porcel BM., Henriksson J., Carlsson L., Rydaker M., Segura EL., Ruiz AM., Pettersson U., Genes for histone H3 in *Trypanosoma cruzi*. Mol. Biochem. Parasitol. 66,147-151, 1994

Cardoni RL. Alteraciones de la respuesta inmune en la infección aguda con *T. cruzi*. Revisión. En "Enfermedad de Chagas". Ed. J Miller y R Storino; Mosby/Doyma, 87-102, 1994

Carlomagno M., Hansen D., Villacrés-Erikson M., Akerblom L., Hellman U., Segura EL., Moirein B. Immunosuppression by monoclonal antibodies prepared with *T. cruzi* iscoms. Anales del VIII Congreso de Parasitología. Turquía, 1994

de Titto E. Bases genéticas de la Enfermedad de Chagas. En: Enfermedad de Chagas (Storino R., Milei Eds) Ed. DOYMAS Argentina, Buenos Aires, pp. 75-86, 1994

Esquivel ML. y Segura EL. Estimación del número de infectados chagásicos en Argentina, Medicina (BsAs)54:(1) 91-2, 1994

Esquivel ML., Salomón D., Gómez A., Sosa Estani S., Luna AC., Segura EL. Desarrollo de la Segunda etapa de Alternativas de Vigilancia de la Enfermedad de Chagas: Participación Comunitaria " María II" Revista Soc. Bras. Med. Trop. 27 (suple. 1) 79, 1994 Resumen.

Postan M., Correa R., Ferrans V. and Tarleton RL. In vitro culture of cardiac mast cells from mice experimentally infected with *T. cruzi*. Internat. Arch. Allergy Immunol. 105: 251-257, 1994.

Salomón D. Presencia de *Lutzomyia punctigeniculata* (Floch et Abonnec) (Diptera:Psychodi-

dae) en la República Argentina. Rev. Soc. Entomológica Argentina 53 (1-4), 1994

Tarleton RL., SUN J., Zhang L., **Postan M.** Depletion of T-cell subpopulation results in exacerbation of myocarditis and parasitism in experimental Chagas disease. Infect. Immun. 62:1820-1829, 1994

Viotti R., Virgiliano C., Armenti H., **Segura EL.**, Treatment of chronic Chagas disease with benzimidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. Am. J. Heart. 127 (1):151-161, 1994

Henriksson J., **Porcel B.**, Rydåker M., **Ruiz AM.**, Cazzulo JJ, Frasch AC and Pettersson U. *Trypanosoma cruzi* genome project: Chromosome-specific markers reveal conserved linkage groups in spite of extensive chromosomal size variation. Mol. Biochem. Parasitol., 1995

Jazin EE., **Bontempi E.**, Sanchez DO., Aslund L., Henriksson J., Frasch ASCC., Pettersson U. *Trypanosoma cruzi* exoantigen is a member of a 160 kDa gene family. Parasitology. 110: 61-69, 1995

Montemartini M., **Bua J.**, **Bontempi E.**, Zelada C., **Ruiz AM.**, Santome J, Cazzulo JJ and Nowicki C. (1995) A recombinant Tyrosine aminotransferase from *Trypanosoma cruzi* has both, Tyrosine Aminotransferase and Alanine Aminotransferase activities. FEMS Microbiol letters

Paveto C., Pereira C., Espinoza J., Montagna A., Farver M., **Esteva M.**, Flawiá M. and Torres H. The nitric oxide transduction pathway in *Trypanosoma cruzi*. The Journal of Biological Chemistry, 270 (8): 16576-9, 1995

Riarte A., **Sinagra A.**, **Lauricella MA.**, Bolomo N., Moreno M., Cossio P. and **Segura EL.** Chronic Experimental Infection by *Trypanosoma cruzi* in *Cebus apella* monkeys. Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz. 90: 1-4, 1995

Rottemberg M., **Riarte AR.**, Sporrang L., Altech J., Petray P., **Ruiz AM.**, Wigzell H. and Orn A. Outcome of infection with different strains of *Trypanosoma cruzi* in mice lacking CD4 and/or CD8. Immunology Letters. 45: 53-60, 1995

Schavartzapel A., **Fichera L.**, **Esteva M.**, Rodríguez JB. and Gros EG. Helvetica Chimica Acta. 78, 1995

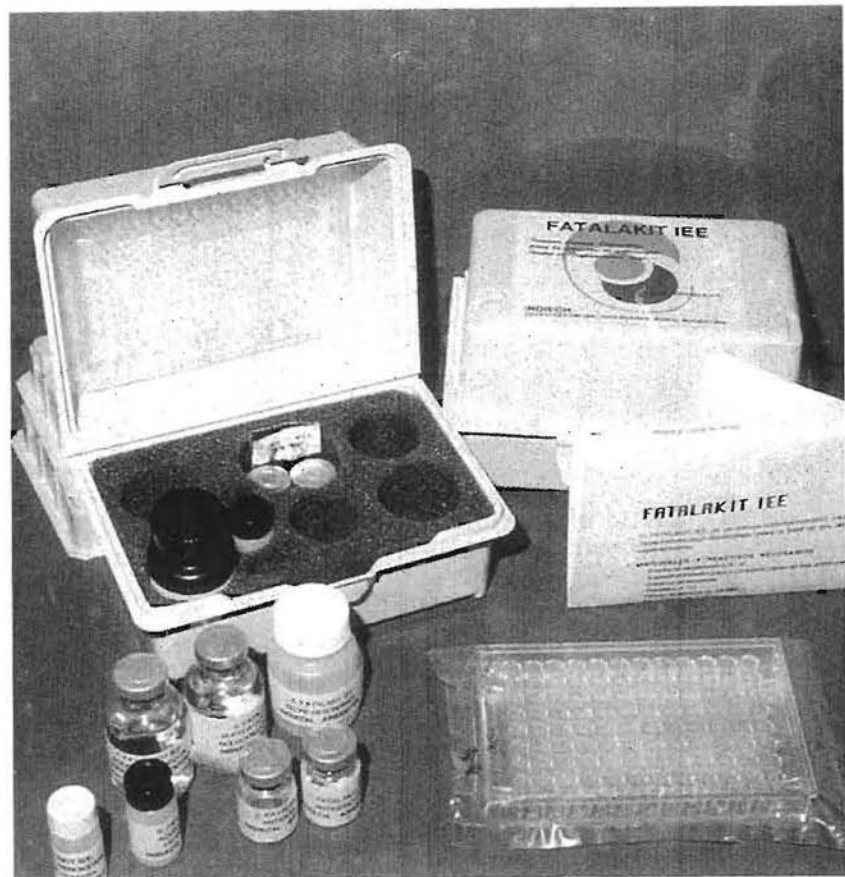
Carlomagno M., Leer G., **Esteva M.**, **Hansen D.**, **Segura EL.** Role of protein deficiency on the course of *Trypanosoma cruzi* infection and on degree of protection conferred by a flagellar fraction. Journal of Nutrition Research. En prensa

de Titto E., **Esteva MI.**, **Segura EL.** Identification of *T. cruzi* antigens recognized by IgG antibodies in chronically infected humans. Trop. Med. Parasitol. En prensa

Fichera L., **Esteva MI.**, Wimmer Z., Rodríguez JB., Gros E. Effects of juvenile hormone analogues (JHA) on the development of *Trypanosoma cruzi*. Z. Naturforschung. En prensa

Hansen D., Villacres-Erickson L., Akerblom U., Hellman U., **Segura EL.**, Morein B. and **Carlomagno M.** An immunoaffinity purified *Trypanosoma cruzi* antigen suppresses mitogen mediated and antigen specific cellular proliferation. En prensa.

Petersen RM., Gurtler RE., Cécere MC., Rubel D., **Lauricella M.**, **Hansen D.**, **Carlomagno M.** Infectividad de perros naturalmente infectados por *Trypanosoma cruzi* al vector *Triatoma infestans*: Influencia del estado nutricional. En prensa



INSTITUTO NACIONAL DE PARASITOLOGIA
"Dr. MARIO FATALA CHABEN"
AV. PASEO COLON 568
(1063) BUENOS AIRES - ARGENTINA



Copyright by INDIECH.

La reproducción total o parcial de estas Memorias
sólo será autorizada citando las fuentes.

INSTITUTO NACIONAL DE CHAGAS "DR. MARIO FATALA CHABEN"

Av. Paseo Colón 568 (1063) - Buenos Aires - Argentina

Tel. (01) 331-4410/16/17/19/7732/2330

Facsimil (01) 331-7142

Se terminó de imprimir en el mes de noviembre de 1995 en los Talleres Gráficos de
Editorial Atlántida - Escobar Pcia. de Buenos Aires.