

# Efectos de dieta rica en grasas en ratas Wistar chagásicas

## Effects of a diet rich in fats in chagasic Wistar rats

Lucy Sánchez<sup>1</sup> , Elio Moreno<sup>1\*</sup> , Maritza Alarcón<sup>1</sup> , Sonia Araujo<sup>1</sup> , Rafael Borges<sup>2</sup> 

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

<sup>2</sup>Universidad de Los Andes, Facultad de Economía, Departamento de Estadística. Mérida, Venezuela.

\*Autor para correspondencia: [eliomorenob@hotmail.com](mailto:eliomorenob@hotmail.com)

### RESUMEN

Se estudiaron los efectos patológicos causados en ratas hembras Wistar (*Rattus norvegicus*), cuando factores predisponentes externos como la ingestión de una dieta con alto contenido en grasa saturada de origen animal y la inoculación de una cepa virulenta de *Trypanosoma cruzi* afectan la salud animal. Las ratas infectadas A y sanas C sometidas a la dieta hiperlipídica y sus controles B infectadas y D sanas alimentadas con dieta normal, fueron evaluadas mediante cuantificación del Índice de Masa Corporal (IMC) y pruebas de diagnóstico sero-parasitológicas. Los registros biométricos en los grupos A y C, mostraron un aumento significativo ( $P < 0,05$ ) en el IMC, en comparación con las ratas controles B y D. Los exámenes parasitológicos evidenciaron discretas parasitemias patentes entre los 10 y 30 días post-infección (dpi); con niveles de parasitemias significativamente mayores ( $P < 0,05$ ) en las ratas infectadas A entre los 20 y 25 dpi. Pruebas bioquímicas realizadas a los sueros, revelaron dislipidemias variables, destacándose un aumento significativo ( $P < 0,05$ ) en los niveles de colesterol total CT. Mientras que c-HDL, y Triglicéridos TGL no fueron significativos ( $P > 0,05$ ) en función de las variables fase aguda y fase crónica. Las variaciones en las concentraciones de lípidos plasmáticos producidos por el proceso infeccioso, serían los principales mecanismos por los cuales el *T. cruzi* podría influir en la génesis de las placas ateromatosas, lo que implicaría un factor de riesgo aterogénico para las ratas chagásicas y/o para nuestros pacientes chagásicos propensos a desarrollar la enfermedad aterosclerótica.

**Palabras claves:** *Trypanosoma cruzi*; enfermedad de Chagas; aterosclerosis; dislipidemias, factores de riesgo

### ABSTRACT

The pathological effects caused in female Wistar rats (*Rattus norvegicus*) are investigated, when external predisposing factors such as the ingestion of a diet high in animal saturated fatty and the inoculation of a virulent strain of *Trypanosoma cruzi* affect their bodily integrity. Infected A and healthy C rats subjected to the hyperlipidic diet and their controls infected B and healthy D fed with normal diet, were evaluated by quantification of Body Mass Index (BMI) and sero-parasitological diagnostic tests. Biometric records in groups A and C showed a significant increase ( $P < 0.05$ ) in BMI compared to control rats B and D. Parasitological examinations showed discrete parasitemia evident between 10 and 30 days, with significantly higher parasitemic levels ( $P < 0.05$ ) in infected rats A between 20 and 25 days. Biochemical tests performed on the serum revealed variable dyslipidemias, highlighting a significant increase ( $P < 0.05$ ) in total cholesterol levels CT. While c-HDL and Triglycerides TGL were not significant ( $P > 0.05$ ) depending on the variables acute phase and chronic phase. The variations in the concentrations of plasma lipids produced by the infectious process would be the main mechanisms by which the parasite (*T. cruzi*) could influence the genesis of atheromatous plaques, which would imply an atherogenic risk factor for Chagasic rats and/or for our chagasic patients prone to developing atherosclerosis cardiovascular disease.

**Key words:** *Trypanosoma cruzi*; Chagas disease; atherosclerosis; dyslipidemias; risk factor

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad en el mundo. Según estimaciones recientes, se han registrado hasta 17,9 millones de muertes cada año. Numerosos estudios epidemiológicos han establecido que el riesgo de eventos cardiovasculares se incrementa cuando confluyen factores predisponentes, ya que se potencian en sus efectos [1].

La aterosclerosis considerada una enfermedad cardiovascular se define como un procesos patológico multifactorial, crónico, el cual se forma por: a) la acumulación y oxidación de las lipoproteínas plasmáticas en el ambiente subendotelial (formación de la estría grasa); b) activación de las células del endotelio vascular; c) acumulación de lípidos en la pared vascular (formación de células espumosas) y d) proliferación y migración hacia la íntima de las células musculares, donde se ven perjudicadas desde las arterias de gran calibre como la aorta, hasta las ramas arteriales de mediano calibre, como las arterias coronarias, carótidas, ilíacas y femorales, con pérdida de la elasticidad arterial, debido a los depósitos anormales de lípidos (ateromas) y a los procesos obstructivos, lo que finalmente ocasiona isquemia en las regiones afectadas [2, 3].

Dado que esta susceptibilidad no puede explicarse por la presencia de factores de riesgo ateroscleróticos clásicos como hiperlipidemia, hipertensión y tabaquismo, se han invocado factores patogénicos específicos como virus, bacterias y protozoarios, los cuales pueden ejercer una acción proaterogénica [4, 5, 6, 7].

Las dislipidemias son consideradas como uno de los principales factores de riesgo aterogénicos que deben ser estudiados, así como la valoración nutricional para una adecuada prevención [8]. Los cambios en las concentraciones de lípidos pueden ejercer un papel fundamental en la disfunción endotelial la cual, se ha utilizado en forma creciente para describir no sólo alteraciones en la modulación del tono vascular, sino también cambios en la función de barrera, disminución de las propiedades anti-trombogénicas, alteraciones en las capacidades angiogénicas, cambios de la modulación de la muerte, proliferación celular, remodelación de la pared vascular y alteraciones en la modulación de la función de monocitos y neutrófilos [9].

La enfermedad de Chagas es una afección parasitaria, sistémica, crónica, transmitida por vectores y causada por el protozoario *Trypanosoma cruzi*, con una firme vinculación con aspectos socio-económico-culturales deficitarios, considerándola una enfermedad infecciosa tropical desatendida. La enfermedad de Chagas está distribuida en zonas endémicas de 21 países de América Latina, pero también está presente en América del Norte, Europa, Japón y Australia. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) estima que la enfermedad afecta aproximadamente a seis millones de personas, con 30.000 casos nuevos y 14.000 muertes por año [10].

El agente etiológico *T. cruzi* se transmite de manera natural a los seres humanos por las heces/orina de insectos hemipteros hematófagos (triatominos), también puede transmitirse de una madre infectada al feto durante el embarazo, a través de transfusiones de sangre y/o ingestión de alimentos contaminados con heces infectivas del vector, causando importantes lesiones irreversibles durante la historia natural de la infección en diversos órganos de la anatomía humana. La enfermedad de Chagas cursa en dos periodos, uno agudo y otro crónico, que a su vez puede ser asintomático o con complicaciones. El 25-35 % de los infectados desarrollan una miocardiopatía que evoluciona hacia una arritmia aguda con muerte súbita o a una insuficiencia cardíaca progresiva (miocarditis y/o

miocardiopatía chagásica), mega formaciones digestivas (megacolon y megaesófago), así como a trastornos neurológicos en el sistema nervioso autónomo (SNA) y en la microvasculatura, con alteración de la microcirculación y posterior miocitólisis [11].

Ambas patologías son consideradas enfermedades cardiovasculares inflamatorias, inducidas por factores predisponentes externos como el consumo de grasas de diferente origen y por la infección causada por *T. cruzi*. Diversos estudios se han desarrollado en modelos experimentales desde roedores hasta primates y carnívoros, a fin evaluar la génesis de la enfermedad ateromatosa [6, 12, 13] y la instauración de la infección chagásica en sus fases aguda y crónica [6, 14, 15].

Ratones (*Mus musculus*) y ratas (*Rattus norvegicus*) de diferentes cepas, son los animales más utilizados en investigaciones biomédicas en el laboratorio, a fin de evaluar patologías como hiperlipidemias, diabetes, hipertensión, obesidad, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis y la enfermedad de Chagas. Los resultados de estas investigaciones, indican que en estos biomodelos se reproducen con gran semejanza el espectro patológico que predominan en ambas infecciones, por lo que se sugiere considerarlos como excelentes modelos experimentales [6, 14].

La combinación de ingestión de dietas hiperlipídicas y la inoculación del patógeno *T. cruzi* han sido evaluadas en algunos modelos experimentales. Heisler et al. [16] indujeron el sobrepeso en ratones alimentados a base de dieta alta en grasa, observando sobrepeso, dislipidemias y lesiones hepáticas, señalando, que este animal de laboratorio es un buen modelo para estudios sobre obesidad, enfermedades cardiovasculares, metabólicas y de inmunidad. Posteriormente, Herrera et al. [17] determinaron en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) los efectos del etanol en combinación con una dieta hipercolesterolémica y con dieta normal en la formación de aterosclerosis, observando alteraciones extensas, grandes áreas de denudación endotelial, células endoteliales con tumefacción intensa, subendotelio engrosado con células espumosas de gran tamaño, infiltrado linfocitario, fibras colágenas y láminas elásticas internas con evidencia de estar fragmentadas, comprobando así que el etanol no posee efecto protector eficiente ante la aterosclerosis.

En este mismo orden de ideas, se destaca la opinión de otros autores en el sentido de que, la unión de la infección chagásica aguda y dietas ricas en grasas, inducen la génesis de la enfermedad ateromatosa. Así, estudios llevados a cabo en ratones BAL/c y conejos infectados con *T. cruzi* y sometidos a dietas ricas en colesterol, mostraron proceso aterogénico temprano en la microvasculatura de los animales [18, 19]. De manera que, la combinación de dichos factores predisponentes externos implicaría un factor de riesgo sobre aquellos individuos que las posean, puesto que ambas afectan de manera significativa el funcionamiento del sistema vascular. Paredes et al. [20] señalan, si ambos factores predisponentes como son infección por *T. cruzi* y el tipo de dieta afectan al sistema circulatorio por separado, entonces: ¿podría existir una correlación entre ellos? ¿Qué tipo de grasa la produce? ¿Qué modelo animal sería el más adecuado para investigar la compleja relación de estas patologías?

El efecto de la infección por *T. cruzi* sobre la aterogénesis podría relacionarse con la inducción de una inflamación persistente, la cual causa un espectro de efectos sistémicos o subendotelial que se manifiestan por la producción de citocinas, proteínas proinflamatorias, anticuerpos y activación de leucocitos; así, como la autoinmunidad como consecuencia de la perpetuación del parásito, dicha respuesta

inflamatoria suministra mecanismos adicionales que podrían influir en el curso de la aterosclerosis [18, 21]. Por otra parte, evidencias experimentales sugieren que los patógenos en las paredes arteriales, pueden ejercer efectos directos sobre la aterogénesis [4, 6, 22].

Domínguez [23] evaluó los efectos del consumo de una dieta hiperlipídica sobre la infección experimental por *T. cruzi*. Observó que la dieta rica en grasa saturada produjo reducción de la parasitemia en la fase aguda de la infección, aumento del peso corporal principalmente en el grupo no infectado alimentado con la dieta rica en grasas, reducción de la ingesta media de alimentos y aumento en los niveles séricos de colesterol total desde el primer mes de la infección. También se detectó mayor hipertrofia del tejido adiposo en animales no infectados alimentados con la dieta alta en grasas, y aumento de células inflamatorias en el tejido muscular cardíaco acompañado por los niveles séricos elevados de citosina TNF- alfa. Estos resultados demostraron que el alto consumo de lípidos produjo hipertrofia del tejido adiposo y persistencia del proceso inflamatorio cardíaco.

Tomando en cuenta estas premisas nos propusimos a investigar los efectos patológicos causados por ambas enfermedades en ratas hembra Wistar cuando factores predisponentes externos como una dieta con alto contenido en grasas de origen animal y la inoculación del protozoario *T. cruzi* afectan su integridad corporal.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Animales experimentales

Se utilizaron 30 ratas juveniles, obtenidas en el Bioterio de cría de la Universidad de Los Andes (BIOULA). Los animales fueron colocados aleatoriamente en jaulas metálicas contentivas de una cama de aserrín de madera esterilizado, alimentados con dieta comercial perrarina® y agua filtrada *ad libitum*. Las ratas fueron mantenidas en el Vivario experimental para su adaptación, con períodos estándares de luz (12 horas de luz / oscuridad) y condiciones controladas de temperatura y humedad relativa. Todos los procedimientos se realizaron siguiendo las normas internacionales para el cuidado y uso de animales de experimentación.

### Parásitos

Se utilizaron tripomastigotes metacíclicos (tpm) de la cepa *T. cruzi* M/HOM/VE/2008/p6, de genotipo DTU1 [24], cedida al Laboratorio de Parasitología Experimental (LAPEX), Facultad de Ciencias-ULA, Los tpm fueron obtenidos de las deyecciones post-pandriales de ninfas de *V. rodni* estadio de *Rodnius prolixus* infectadas experimentalmente, mezcladas con solución salina al 0,85 %, y cuantificados en 5 µL de la suspensión, a fin de obtener un inóculo aproximado de  $2 \times 10^4$  tpm-0,1 mL<sup>-1</sup> [25].

### Dieta rica en grasas de origen animal (DG)

Consistió en tacos de perrarina® embebidos en manteca líquida obtenida de la fritura del tejido graso (tocino) de cerdo (*Sus scrofa*) a razón de 1 Kg de perrarina/0,5 kg de tocino (500 mL de manteca líquida) [26]. \*La composición de la perrarina®-Protican tacos\* según información del fabricante es: proteína cruda 20 %, grasa cruda 6 %, fibra cruda 5 %, humedad 20 %, ceniza 8 %, calcio 1,5 %, fósforo 0,8 %. Ingredientes: maíz (*Zea mays*), arroz (*Oryza sativa*), harina de soya (*Glycine max*), harina de carne y hueso, harina de vísceras, afrechillo de trigo (*Triticum*), harina de gluten de maíz, grasa de bovino, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sal, cloruro de colina, premezcla de

vitaminas y minerales, digestivo de pollo y res (saborizante natural, bloqueador de malos olores, antioxidante BHA y BHT).

Asumiendo que 100 gr de tocino contiene: 71 gr de tocino y 20,6 gr de agua (Ministerio de Agricultura, Pesca y alimentación de España, s.f.), los cálculos realizados indican que la mezcla contenía un 29,7 % de grasa saturada.

### Inoculación de las ratas

Al terminar el período de adaptación, las ratas se dividieron aleatoriamente en grupos (TABLA I). Los grupos A y B, fueron infectadas por vía intradérmica (ID) con  $2 \times 10^4$  tpm-0,1 mL<sup>-1</sup> de la suspensión en el miembro superior derecho. Los grupos C y D fueron inoculadas por la misma vía (ID) con 0,1 mL de solución fisiológica salina. A partir de ese instante a las ratas de los grupos A y C se les colocó diariamente en sus respectivas jaulas una porción de 200 a 300 g de tacos impregnados conteniendo 29,7 % de grasa saturada (DG), renovados continuamente durante 3 meses y agua estéril *ad libitum*, mientras que las ratas de los grupos B y D recibieron al mismo tiempo la dieta normal (DN, 6 % de grasa) del laboratorio y agua estéril *ad libitum*.

**TABLA I**  
Diseño experimental desarrollado en el estudio

Grupo	Número de Ratas	Dieta/Estado fisiológico
A	8	DG / I
B	8	DN / I
C	7	DG / S
D	7	DN / S

DG = dieta rica en grasas + I = infectada; DN = dieta normal + sana

### Estimación parasitológica y obtención de sueros

Los muestreos se realizaron a los 10; 15; 30; 45; 60; 75 y 90 días post-inoculación (dpi). A c/u de las ratas se les extrajo aproximadamente 1 mL de sangre estando el animal ligeramente anestesiadas con vapores de éter, mediante la ruptura del plexo retro-orbital derecho con capilares heparinizados. La sangre recogida en viales de plástico, se utilizó para el examen parasitológico en los grupos infectados, y para separar los sueros por centrifugación y congelamiento a -20°C, hasta ser usados en los ensayos bioquímicos.

### Registros biométricos

Los registros de peso (g) y longitud total (cm) utilizados para calcular el Índice de Masa Corporal (IMC) fueron realizados en las ratas antes de ser alimentadas con la DG antes (To) y a los 10; 20; 30; 45; 60; 75 y 90 dpi. Cada una de las ratas fue pesada en una balanza analítica (RSTPserie, RUIZHAN, Amazon-USA) acondicionada para pequeños roedores. El procedimiento consistió en colocar el animal previamente anestesiado sobre el plato de la balanza y registrar su peso corporal. Adicionalmente, la longitud total se estimó estando el animal sobre el mesón en posición decúbito ventral, utilizando una regla milimétrica y midiéndolo desde el hocico hasta la punta de la cola. Las variables peso y longitud total fueron utilizadas para calcular el IMC mediante la siguiente fórmula matemática  $IMC = \text{peso} \cdot \text{longitud total}^{-2}$  [27].

## Estimación del perfil lipídico

Las pruebas bioquímicas se realizaron en los sueros descongelados. Las concentraciones de lípidos fueron determinadas utilizando el método enzimático-colorimétrico CHOP-PAP (BIOSCIENCE), a fin de estimar los niveles séricos de colesterol total (CT); método colorimétrico G.P.O TRIDER (BIOSCIENCE) para triglicéridos (TGL) y método por precipitación polianiónica para lipoproteínas de alta densidad (HDL COLESTEROL FT).

## Análisis estadístico

Los valores promedios de parasitemias patentes, IMC y perfiles lipídicos, fueron comparados entre los diferentes grupos, utilizándola prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis [28, 29], calculados en la versión 3.6.2 del lenguaje estadístico R [30] y Microsoft Excel, con el objeto de registrar si hay diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0,05$ ) en los valores analizados.

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

## RESULTADOS Y DISCUSION

### Determinaciones parasitológicas

Los resultados del presente estudio, revelaron que después de la inoculación con formas metacíclicas de *T. cruzi*, las ratas juveniles, desarrollaron la infección chagásica aguda con discretas parasitemias patentes entre los 10 y 30 dpi. El análisis estadístico no paramétrico determinó, que las variables Grupo y Tiempo sólo mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0,05$ ) en relación con la parasitemia media. Todas las ratas superaron la fase aguda, pasando a una fase indeterminada y/o crónica de la infección, caracterizada por la ausencia de parásitos en la sangre periférica y alcanzando el 100 % de sobrevivencia (FIG.1). No obstante, estos resultados contrastan con lo reportado por Paredes *et al.* [20] quienes utilizaron ratas machos Wistar infectadas con igual número de formas metacíclicas de otro aislado virulento de *T. cruzi* y alimentados con dieta DG de origen vegetal, registraron mayores parasitemias patentes y variaciones lipídicas apreciables. Esta diferencia en los resultados

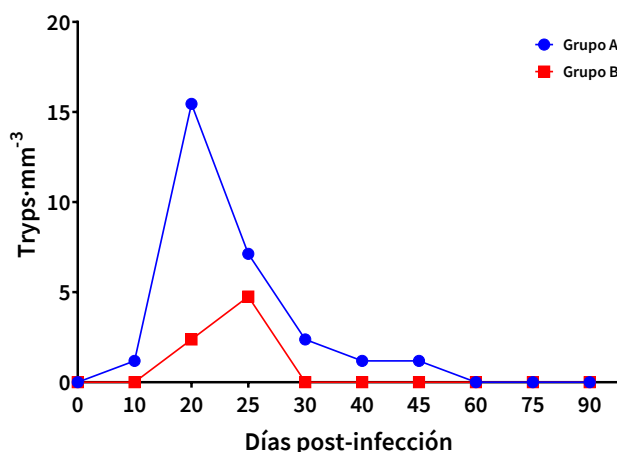


FIGURA 1. Niveles de parasitemias en ratas Wistar chagásicas

probablemente se debe a factores relacionados con la patogenicidad de la cepa de *T. cruzi*, forma de los parásitos, tamaño del inóculo, sexo del animal y la composición de la dieta grasa. Domínguez [23] evaluó los efectos del consumo de una dieta hiperlipídica en ratones Suiss hembras infectadas experimentalmente por *T. cruzi*. Observó que la dieta rica en grasas produjo reducción de la parasitemia en la fase aguda de la infección y aumento en los niveles séricos de colesterol total desde el primer mes de la infección.

## Resultado de los registros biométricos

El IMC es una razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo. Es un método para estimar la cantidad de grasa corporal que tiene una persona, o animal de experimentación sometido a dietas proaterogénicas vs controles sanos. En la TABLA II, se presentan los valores promedios calculados de la variable IMC.

Los resultados obtenidos a través de las diferentes pruebas estadísticas aplicadas para determinar si la variable grupo tiene efectos significativos ( $P < 0,05$ ) sobre la variable IMC, demostraron que entre los grupos A-D y B-C existen diferencias en relación a la media del IMC ( $P < 0,05$ ). Los animales controles del grupo D mostraron la mayor media del IMC, en relación con los animales tratados en los otros grupos.

TABLA II  
Estadísticos descriptivos de la variable IMC, en los grupos experimentales

Grupo	Mínimo	Máximo	Media	Varianza	Desv Est
A	0,0856	0,9714	0,2181625	$9,2891 \times 10^{-2}$	0,304780422
B	0,1042	0,1941	0,1401875	$6,8261 \times 10^{-4}$	0,026127185
C	0,1017	0,1447	0,1195875	$2,0355 \times 10^{-4}$	0,014267189
D	0,1320	0,1618	0,1465500	$9,4951 \times 10^{-5}$	0,009744302

Prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis

Los resultados mostraron que la DG produjo en las ratas sanas un incremento progresivo de dicho índice, mientras que la infección por el agente patógeno externo *T. cruzi* ocasionó una disminución aparente en el peso de las ratas infectadas a pesar de estar recibiendo la DG. Similares resultados fueron publicados por Sunnemark *et al.* [18], utilizando ratones CBA/J con infección aguda por *T. cruzi* observaron una disminución estadísticamente significativa ( $P < 0,001$ ) en el peso corporal de ratones sometidos a una dieta rica en grasas y a una dieta normal (ratarina), este hecho, pudo deberse a las altas parasitemias detectadas y al modelo utilizado en el estudio. Es importante señalar que los autores no calcularon el IMC, consideraron solamente el peso, parámetro que está condicionado en parte por el tamaño del animal. Considerando además que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad y/o el sobrepeso en función del IMC y no simplemente del peso.

## Variaciones en el perfil lipídico plasmático

### Análisis del Colesterol total (CT)

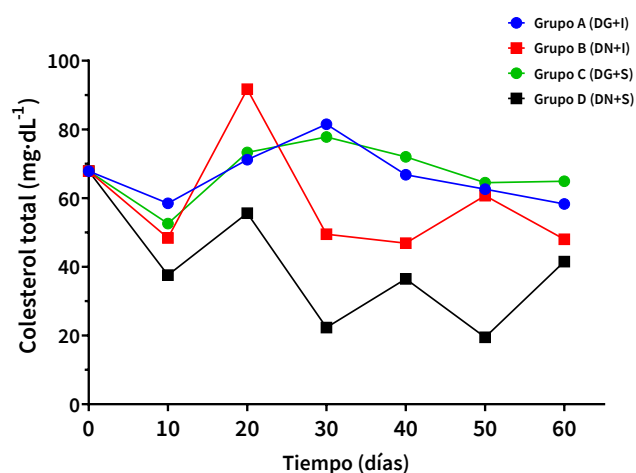
Los valores de CT ( $\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ) registrados en los sueros de las ratas sometidas a los diferentes tratamientos experimentales, están representados en la TABLA III y FIG. 2. Las curvas de concentración del CT que representan a cada uno de los grupos, se inician en el To

**TABLA III**  
Medidas de dispersión de CT (mg·dL<sup>-2</sup>), en los grupos experimentales

Grupo	Mínimo	Máximo	Media	Varianza	Desv. Est.
A	58,30	81,50	66,68000	65,87547	8,116370
B	46,90	91,70	59,00857	270,11651	16,435222
C	52,60	77,80	67,56571	66,30823	8,142986
D	19,50	67,86	40,12286	295,53899	17,191247

Prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis

con un valor promedio de 67,86 mg·dL<sup>-1</sup>, luego se observa un descenso general hasta el día 10. A partir de ese momento se evidenció una variación importante en las concentraciones de CT, detectándose en los sueros de las ratas de los grupos A y C similares concentraciones. Mientras que en los sueros de las ratas de los grupos B y D mostraron un discreto incremento en las concentraciones hacia los 20 dpi, con un descenso progresivo hacia los 90 días (FIG.2).



**FIGURA 2.** Curvas de concentraciones de CT vs. el tiempo de observación en los grupos experimentales

El análisis estadístico de la variable Grupo resultó estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ), pero no la variable de bloque tiempo de observación ( $P > 0,05$ ). En promedio los animales mostraron diferentes niveles de colesterol total en función de las categorías de la variable Grupo. Cuando se analizan por separados los grupos A-B, A-C y B-C, revelaron que no existen diferencias estadísticamente significativas ( $P > 0,05$ ) en el nivel medio de CT de los animales tratados en ambos grupos. Sin embargo, en la gráfica los grupos A-D, B-D y C-D mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0,05$ ) en relación con el CT medio. Los animales controles del grupo D, se registró en promedio el menor nivel de colesterol total en relación a los demás grupos, controlando el tiempo de observación como bloque.

El análisis estadístico de los valores medios de CT detectado en los sueros, reveló diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0,05$ ) entre los grupos A-D, B-D y C-D, aumentado el riesgo cardiovascular y génesis de la enfermedad ateromatosa. Este resultado concuerda

con lo reportado por Sunnemark et al. [18], quienes encontraron en ratones infectados con *T. cruzi* alimentados con una dieta grasa, niveles de colesterol inferiores a los detectados en ratones sanos sometidos a la misma dieta al finalizar su experimento. Igualmente, observaron un discreto aumento en los niveles de colesterol en ratones infectados sometidos a una dieta normal, en comparación con el grupo sano-dieta normal, este hecho contradice el posible efecto que pudiese tener la infección con *T. cruzi* sobre la disminución en los niveles de este lípido.

Por otro lado, Alarcón et al. [19] trabajando con conejos infectados con *T. cruzi*, sometidos a una dosis diaria de 60 mg·mL<sup>-1</sup> de colesterol, registraron niveles promedios de colesterol total inferiores a los obtenidos en los conejos sanos, quienes recibieron la misma dosis. La explicación señalada por los autores sobre la progresiva disminución podría estar asociada a una capacidad disminuida del hígado infectado en producir dichos lípidos, a una mayor peroxidación de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), seguida de una mayor eliminación biliar de colesterol, por otra parte, se estarían generando células espumosas aterogénicas. El colesterol es una molécula lipídica presente en los tejidos corporales en general, es necesaria para el normal funcionamiento del organismo. Sirve como fuente de energía y materia prima para las membranas biológicas o plasmáticas de las células, también es la molécula base para la síntesis de diversas hormonas como por ejemplo los estrógenos y andrógenos implicadas en diferentes acciones metabólicas. Niveles altos de CT implican más grasa en los tejidos y su acumulación en las arterias está asociada a mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares [2].

La aterosclerosis también se observa en animales infectados con *T. cruzi*, protozoo que provoca una respuesta inflamatoria sistémica en el huésped mamífero, que ocasiona daños en las células cardíacas, neuronales y endoteliales [31]. La disminución en los niveles séricos de CT, también ha sido reportado en infecciones concomitantes con otros protozoarios parásitos, tal como *Toxoplasma gondii* [4].

• **Análisis del Colesterol HDL (Lipoproteínas de alta densidad)**

Los valores de las concentraciones de c-HDL (mg·dL<sup>-1</sup>) registrados se representan en la TABLA IV y FIG.3. Se inicia en el (To) un valor promedio de 17,00 mg·dL<sup>-1</sup>. A partir de este momento se observa un descenso progresivo en todos los grupos experimentales hasta los 10 días. En las curvas obtenidas para las concentraciones de c-HDL en los sueros de los grupos A y B, se observó un discreto incremento hasta los 20 dpi, a partir de este momento se evidenció en todos los grupos un marcado descenso en las concentraciones de c-HDL hasta finales del experimento. De los valores, se desprende que los grupos infectados A y B, mostraron los máximos niveles de c-HDL en comparación con los grupos controles C y D.

**TABLA IV**  
Estadísticos descriptivos de la variable cHDL (mg·dL<sup>-1</sup>), en los grupos experimentales

Grupo	Mínimo	Máximo	Media	Varianza	Desv Est
A	6,20	16,78	10,354286	14,98663	3,871257
B	5,20	17,00	9,64000	26,08053	5,106910
C	8,50	16,98	10,397143	8,94272	2,990439
D	5,40	16,98	9,28286	18,36672	4,285642

Prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis

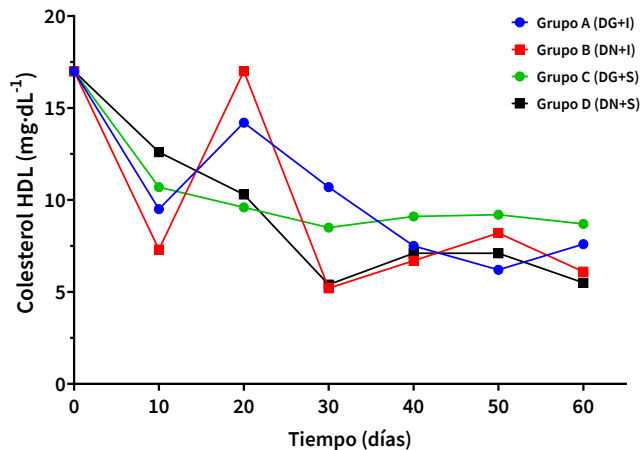


FIGURA 3. Curvas de c-HDL a través del tiempo, en los grupos experimentales

El análisis estadístico reveló que la interacción entre las variables grupo-tiempo no son estadísticamente significativa ( $P > 0,05$ ). El promedio de los niveles de esta lipoproteína no resultó significativamente diferente entre los grupos.

La variable Grupo no resultó estadísticamente significativa ( $P > 0,05$ ), pero la variable de bloque tiempo de observación sí ( $P < 0,05$ ). En promedio, los animales no mostraron distintos niveles de c-HDL en función de las categorías de la variable Grupo.

Al comparar los grupos B-A, C-A, D-A, C-B, D-B y D-C, no observamos diferencias estadísticamente significativas en el nivel medio de c-HDL entre los animales tratados en ambos grupos ( $P > 0,05$ ). Igualmente, el análisis de las diferentes pruebas estadísticas realizadas en función de las variables fase aguda y crónica, demostraron que no existen diferencias estadísticamente significativas ( $P > 0,05$ ) en el nivel medio de c-HDL.

Las dislipoproteínemias (c-HDL y c-LDL), han sido también asociadas con procesos inflamatorios sistémicos [32]. En los grupos A y B, los niveles de lipoproteína c-HDL no mostraron diferencias significativas durante el tiempo que duró la investigación, detectándose niveles similares a los controles sanos. No se registraron diferentes niveles de esta lipoproteína en función de las categorías de la variable grupo. Igualmente, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ( $P > 0,05$ ) en el nivel medio de c-HDL, lo que indica que esta dieta no fue del todo aterogénicamente efectiva.

Autores como Eckardstein y Assmann [33], señalan que el c-HDL cumple un rol crítico en la vía endógena de transporte reverso del colesterol y la promoción de la función de las células endoteliales, dado que por esta vía se encarga de captar el colesterol remanente desde los distintos tejidos, incluida la pared arterial y los transporta al hígado para su posterior reutilización o eliminación a través de la bilis (transporte reverso de colesterol), evitando su acumulación a nivel tisular, reduciéndose de esta manera los niveles de colesterol plasmáticos, como el c-LDL, el cual cumple una función contraria al c-HDL, es decir, transportar colesterol hacia los tejidos periféricos incluyendo el epitelio arterial, evento inicial en la aterogénesis [2]. Los sueros de los animales tratados del grupo D revelaron el menor nivel vs. los otros grupos. La disminución en los niveles de c-HDL también fue reportado en conejos infectados con *T. cruzi* [19], así como en ratones infectados con *T. gondii* [4] y con otros procesos

inflamatorios sistémicos como las enfermedades autoinmunes, entre ellas lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea y síndrome antifosfolípido tienen un rol activo en la progresión de las lesiones ateromatosas [34].

#### • Análisis de los triglicéridos (TGL)

En la TABLA V y FIG.4, se presentan los resultados estadísticos descriptivos de la variable triglicéridos (TGL) detectados en los sueros de los diferentes grupos de ratas.

TABLA V  
Estadísticos descriptivos de la variable TGL (mg·dL<sup>-1</sup>), en los grupos experimentales

Grupo	Mínimo	Máximo	Media	Varianza	Desv Est
A	63,20	145,30	102,96429	826,2706	28,74492
B	53,20	157,80	88,13571	1409,5106	37,54345
C	59,80	149,00	106,76429	935,3873	30,58410
D	45,80	118,65	72,95000	850,5275	29,16380

Prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis

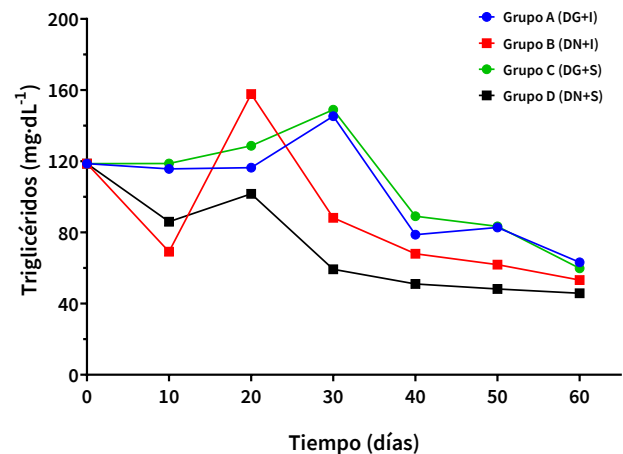


FIGURA 4. Curvas de concentraciones de TGL a través del tiempo, en los grupos experimentales

Las diferentes pruebas estadísticas aplicadas revelaron que la variable Grupo resultó estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ) mientras que la variable de bloque tiempo de observación no ( $P > 0,05$ ). Al comparar los grupos B-A, C-A, C-B y D-B no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el nivel medio de TGL de los animales tratados en ambos grupos ( $P > 0,05$ ). Sin embargo, al comparar los grupos A-D y C-D, sí mostraron diferencias estadísticamente significativas en relación con los TGL medio ( $P < 0,05$ ). En consecuencia, se tiene que los animales tratados en el grupo D, mostraron en promedio, el menor nivel de TGL en relación con los grupos A y C controlando el tiempo de observación como bloque. El análisis del nivel medio de TGL en función de las variables fases aguda y crónica de la infección en los grupos B-A, C-A, D-A, C-B, D-B y D-C, demostró que no existen diferencias

estadísticamente significativas ( $P > 0,05$ ) de los niveles de concentración en estas fases de la infección chagásica.

En este estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la infección con *T. cruzi* y el aumento en los niveles de TGL en los dos grupos sometidos a la DG, lo que indica el posible papel que pudo jugar la dieta en este aumento. Es importante resaltar que la DG suministrada a los animales de los grupos A y C fue a base de perrarina suplementada con manteca de origen animal, lo cual pudo producir el aumento de triglicéridos a diferencia de otros estudios realizados con ratarina y manteca vegetal en la cual tiene efectos cardiovasculares positivos o favorables, ya que los mismos produjeron un aumento en los niveles de c-HDL y una disminución en la concentración de triglicéridos [20, 35].

Por otra parte, investigaciones llevadas a cabo en ratones alimentados con dieta rica en grasa, colesterol y azúcar, presentaron una mayor parasitemia e infiltrado inflamatorio en el tejido cardíaco, así como la aparición temprana de aterosclerosis, padecimiento estrechamente relacionado con el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) [18]. Así, los ratones obesos infectados con *T. cruzi* desarrollan mayor resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipoinsulinemia, daño en el tejido cardíaco y disminución en la síntesis de adiponectina en comparación con los animales obesos sin infección, lo que apunta a un cuadro diabético relacionado con la infección chagásica. Otros trabajos han propuesto que una dieta rica en grasas puede favorecer una menor mortalidad, menor parasitemias y mínima presencia de parásitos en el tejido cardíaco, pero incrementa la carga parasitaria en el tejido adiposo [36].

Comparando los resultados del ensayo bioquímico obtenido en los sueros de ratas en su conjunto, con resultados publicados de pacientes chagásicos, los mismos, presentaron ciertas similitudes y diferencias [37]. Los autores detectaron en los sueros de pacientes chagásicos en fase crónica niveles de CT, c-LDL y c-VLDL significativamente mayores con respecto a los pacientes en fase indeterminada y pacientes controles sanos, así mismo, encontraron que los niveles de TGL fueron mayores en los grupos de pacientes infectados en comparación con el grupo sano; todo esto es compatible con un cuadro lipoproteico vascularmente riesgoso. Los niveles de c-HDL no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, por lo que el aumento del colesterol total se atribuye fundamentalmente al aumento del c-LDL.

## CONCLUSIONES

La rata Wistar hembras sigue siendo un modelo apropiado para evaluar dislipidemias y el desarrollo de la infección chagásica, ya que la misma supera la virulencia del parásito, reproduce aspectos de la fase aguda, indeterminada y crónica con cuadros sero-parasitológicos similares a los que se producen en humanos.

Los efectos de la DG como riesgo aterogénico sobre la rata Wistar chagásica, reveló que el perfil lipídico detectado en los grupos experimentales, mostró variaciones importantes en las concentraciones de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidad (c-HDL) y triglicéridos (TGL), niveles que fueron afectados de manera significativa por la infección, esto implicaría un mecanismo proaterogénico.

Las variaciones en las concentraciones de lípidos plasmáticos producidos por el proceso infeccioso, serían los principales mecanismos por los cuales el *T. cruzi* podría influir en la génesis de las placas ateromatosas, lo que implicaría un factor de riesgo

aterogénico para las ratas chagásicas y/o para nuestros pacientes chagásicos propensos a desarrollar la enfermedad aterosclerótica.

## Conflicto de intereses

No se reportan conflictos de intereses

## Agradecimientos

A la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] OPS/OMS. Enfermedades cardiovasculares [Internet]. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Organización Mundial de la Salud (OMS); 2023 [consultado 22 Jul 2023]. Disponible en: <https://goo.su/WsAhP>
- [2] Carvajal-Carvajal C. Lípidos, lipoproteínas y aterogénesis [Internet]. San José, Costa Rica: Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social (EDNASSS); 2020 [consultado 24 Jul 2023] 100 p. Disponible en: <https://goo.su/79HVR>
- [3] Thanassoulis G, Aziz H. Aterosclerosis [Internet]. Manual MSD, versión para profesionales. Rahway, NJ, Estados Unidos de América: Merck & Co, Inc. (MSD); 2022 [consultado 08 Ago 2023]. Disponible en: <https://goo.su/RDCIAX>
- [4] Portugal L, Fernandes L, César G, Santiago H, Oliveira D, Silva N, Silva A, Vieira J. Infection with *Toxoplasma gondii* increases atherosclerotic lesion in ApoE-Deficient mice. *Infect. Immunol.* [Internet]. 2004; 72(6):3571-3576. doi: <https://doi.org/d3pg5t>
- [5] Pedro-Botet J, Jericó C. Etiopatogenia de la arteriosclerosis. Aspectos celulares y moleculares del daño vascular. *Aten. Primaria.* [Internet]. 2005; 36(Supl.1):10-18. doi: <https://doi.org/ckp9hx>
- [6] Moreno EA, Paredes JL, Premoli G, Alarcón M, Lugo-Yarbu A, Villarreal J. Inducción de placas ateromatosas en ratas Wistar crónicamente infectadas con *Trypanosoma cruzi*, alimentadas con dieta rica en grasas. *Rev. Fac. Med.* [Internet]. 2010 [consultado 07 Ago 2023]; 33(2):133-140. Disponible en: <https://goo.su/AyZPSlz>
- [7] García-Herrera AL, Moliner-Cartay M. Disfunción endotelial provocada por SARS-CoV-2 como causa de las complicaciones tromboticas por COVID-19. *Rev. Cubana Angiol. Cir. Vasc.* [Internet]. 2020 [consultado 17 Jul 2023]; 23(1):e282. Disponible en: <https://goo.su/JofSOMo>
- [8] Rodríguez-Domínguez L, Fernández JE, Díaz-Sánchez ME, Ruiz-Álvarez V, Hernández-Hernández H, Herrera-Gómez V, Montero-Díaz M, Ferrer-Arocha M. Sobrepeso y dislipidemias en adolescentes. *Rev. Cubana Pediatr.* [Internet]. 2014 [consultado 07 Ago 2023]; 86(4):433-444. Disponible en: <https://goo.su/U5vLdl>
- [9] González M, Salech F, Toro L, Michea L. Función y disfunción endotelial. *Rev. Med. Clín. Condes* [Internet]. 2009 [consultado 17 Ago 2023]; 20(3):257-266. Disponible en: <https://goo.su/VJoOc>
- [10] OPS/OMS. Enfermedad de Chagas. [Internet]. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Organización Mundial de la Salud (OMS); 2023 [consultado 22 Jul 2023]. Disponible en: <https://goo.su/LxriYpq>

- [11] Mitelman JE, Giménez L. De la miocardiopatía chagásica a la miocardiopatía isquémica no aterosclerótica. Lesión endotelial: alteraciones de la microcirculación en la enfermedad de Chagas-Mazza. *Insuf. Cardiac.* [Internet]. 2017 [consultado 22 Jul 2023]; 12(3):97-105. Disponible en: <https://goo.su/X7c19z>
- [12] Joven J, Tous M, Rull A. Experimentos con ratones susceptibles a arteriosclerosis. Ventajas, inconvenientes y aspectos que considerar. *Clin. Inv. Arterioscl.* [Internet]. 2006; 18(4):155-164. doi: <https://doi.org/fsg93g>
- [13] Simon F, Larena-Avellaneda A, Wipper S. Experimental Atherosclerosis Research on Large and Small Animal Models in Vascular Surgery. *J. Vasc. Res.* [Internet]. 2022; 59(4):221-228. doi: <https://doi.org/mgvp>
- [14] Revelli S, Berra H, Valenti J, Moreno H, Bernasconi M., Poli H. Efecto de la reinfección sobre la evolución de ratas infectadas con *Trypanosoma cruzi*. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.* [Internet]. 1990; 32(4):260-268. doi: <https://doi.org/dzkt88>
- [15] Cossio-Bolaños M, Gómez-Campos R, Vargas-Vitoria R, Hochmuller-Fogaça RT, Arruda M. Curvas de referencia para valorar el crecimiento físico de ratas machos Wistar. *Nutrit. Hospital.* [Internet]. 2013; 28(6):2151-2156. doi: <https://doi.org/mgvq>
- [16] Heisler R, Miranda AC, Barbosa M, Mandarim C A, Machado J.R, Corrêa D. Somatic, Biochemical and Hepatic Alterations in Wild Type Mice Chronically Fed High Fat Diet. *Intr. J. Morfol.* [Internet]. 2006; 24(4):625-632. doi: <https://doi.org/bp9v5k>
- [17] Herrera A, Lebreo I, Rojas LY. Estrias grasas en la aorta de conejos machos tratados con etanol y dieta hipercolesterolémica. *Rev. Cubana Invest. Bioméd.* [Internet]. 2009 [consultado 07 Ago 2023]; 28(2):1-7. Disponible en: <https://goo.su/pTWHYd>
- [18] Sunnemark D, Harris RA, Frostegård J, Örm A. Induction of early atherosclerosis in CBA/J mice by combination of *Trypanosoma cruzi* infection and a high cholesterol diet. *Atheros.* [Internet]. 2000; 153(2):273-282. doi: <https://doi.org/bd3hmv>
- [19] Alarcón M, Añez N, Calderón L, Matousek A. Evaluación de la ingesta de colesterol en conejos infectados con *Trypanosoma cruzi*. *Kasmera* [Internet]. 2004 [consultado 22 Jul 2023]; 32(2):117-126. Disponible en: <https://goo.su/Q6UMz8>
- [20] Paredes JL, Moreno EA, Premoli G, Alarcón M, Lugo A, Villarreal J, Araujo S, Borges, R. Efectos de la ingestión de una dieta con alto contenido en grasas en ratas Wistar crónicamente infectadas con *Trypanosoma cruzi*. *Kasmera.* [Internet]. 2009 [consultado 23 Jul 2023]; 37(1):74-89. Disponible en: <https://goo.su/pY5hM>
- [21] Montiel G, Díaz G. Respuesta inmune de las células del hospedero a la infección por *Trypanosoma cruzi*. *Rev. Méd. Hosp. Nac. Niños.* [Internet]. 2002 [consultado 22 Jul 2023]; 37(1-2):57-63. Disponible en: <https://goo.su/Q8n9G>
- [22] Boissonnet CP. Inflamación, aterosclerosis e infección o la búsqueda de los eslabones perdidos. *Rev. Arg. Cardiol.* [Internet]. 2003 [consultado 30 Jul 2023]; 71(4):245-246. Disponible en: <https://goo.su/ODHbm>
- [23] Domingues ELB. Avaliação dos efeitos do consumo de dieta hiperlipídica na infecção experimental pelo *Trypanosoma cruzi* [tesis de maestría en Internet]. Brasil: Universidad federal do Espírito santo; 2017 [consultado 13 Ago 2023]; 145 p. Disponible en: <https://goo.su/MU1Nn>
- [24] Lozano D, Vietri M, Ferrer E, Urdaneta S, Herrera L. Aislamiento de *Trypanosoma cruzi* del Estado Miranda, Venezuela: aproximación a su caracterización biológica y molecular. *Biomédic.* [Internet]. 2011; 31(Supl. 3):360. doi: <https://doi.org/mgwb>
- [25] Moreno EA, Rivera IM, Moreno SC, Alarcón M E, Lugo A. Transmisión vertical de *Trypanosoma cruzi* en ratas Wistar durante la fase aguda de la infección. *Invest. Clín.* [Internet]. 2003 [consultado 13 Ago 2023]; 44(3):241-254. Disponible en: <https://goo.su/VR1J>
- [26] Moreiras O, Carbajal Á, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de composición de alimentos. Guía de prácticas. 16ª ed. Madrid: Ediciones Pirámide; 2013. 138 p.
- [27] Gómez-Campos R, De Arruda M, Cossio-Bolaños MA. Validez de ecuaciones somáticas para predecir la composición corporal de ratas machos Wistar. *Actual. Nutr.* [Internet]. 2011 [consultado 03 Ago 2023]; 12(1):60-66. Disponible en: <https://goo.su/5DwlRn>
- [28] Conover WJ. *Practical Nonparametric Statistics*. 3ra. ed. New York: Wiley; 1999. 608 p.
- [29] Reyes-Polanco AE. *Estadística no paramétrica. Una introducción*. Caracas: CDCH-UCV; 2011.
- [30] R Core Team. *The R Project for Statistical Computing* [Internet]. Viena, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2023 [consultado 13 Ago 2023]; Disponible en: <https://www.r-project.org/>
- [31] Figueiredo VP, Silva MC, Souza DMS, Coelho Jr. D, Lopes LR, Azevedo MA, Menezes APJ, de Lima WG, Peluzio MDCC, Talvani A. *Trypanosoma cruzi* infection increases atherosclerotic lesion in ApoE-deficient mice. *Microbial. Pathog.* [Internet]. 2022; 171:e105730. doi: <https://doi.org/mgwd>
- [32] Lahita R, Rivkin E, Cavanagh I, Romano P. Low levels of total cholesterol, high density lipoprotein and apolipoprotein A1 in association with anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* [Internet]. 1993; 36(11):1566-1574. doi: <https://doi.org/d9fnfc>
- [33] Eckardstein V, Assmann N. High density lipoproteins and atherosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Bio.* [Internet]. 2001; 21(1):13-27. doi: <https://doi.org/brdc28>
- [34] Salvariano R, Sato EI. Factores de riesgo para aterosclerosis en enfermedades autoinmunitarias sistémicas. *Rev. Med. Urug.* [Internet]. 2008 [consultado 03 agosto 2023]; 24(2): 118-132. Disponible en: <https://goo.su/2GDDFs>
- [35] Aster MT, Scorza T, Gallardo L, Hamana N. Alteraciones bioquímicas en conejos alimentados con aceite de palma y maíz y su relación con los hallazgos morfológicos. *Rev. Fac. Med.* [Internet]. 2004 [consultado 22 Jul 2023]; 27(1):46-53. Disponible en: <https://goo.su/PDjl2d>



[36] Brima W, Eden DJ, Mehdi SF, Bravo M, Wiese MM, Stein J, Almonte V, Zhao D, Kurland I, Pessin JE, Zima T, Tanowitz HB, Weiss LM, Roth J, Nagajyothi F. The brighter (and evolutionarily older) face of the metabolic syndrome: evidence from *Trypanosoma cruzi* infection in CD-1 mice. *Diabetes Metab. Res. Rev.* [Internet]. 2015; 31(4):346-359. doi: <https://doi.org/mgwj>

[37] Berrizbeitia M, Mota M, Jorquera A, Blanco A, Pozo A, Geraldino O. Niveles de lipoproteínas, colesterol y triglicéridos en individuos en la fase indeterminada y crónica de la Enfermedad de Chagas. *Bol. Malariol. Sal. Amb.* 2007; 47(Supl.1):155.