

# CAPÍTULO IV

---

## MIOCARDIOPATÍA



## Miocardiopatía Chagásica

Dr Jorge Mitelman/Dra. Luisa Gimenez

### Definición.

Compromiso miocárdico, difuso, primario o secundario asociado con disfunción cardíaca (Fuerza de tareas de OMS y Sociedad. y Federación Internacional de Cardiología).

La última clasificación de la WHO/ISFC- Task Force 1995, incluye la miocardiopatía chagásica como específica; parasitaria después de haber descartado otras patologías,(1)

En el 2006 la American Heart Association (AHA) (2) define las miocardiopatías como un conjunto heterogéneo de enfermedades del miocardio asociadas con disfunción mecánica y/o eléctrica, las que usualmente presentan inapropiada hipertrofia o dilatación y que son debidas a una variedad de causas que frecuentemente son genéticas.

Las miocardiopatías pueden estar confinadas al corazón o ser parte de un desorden sistémico generalizado y a menudo conducen a muerte cardiovascular o insuficiencia cardiaca progresiva La prevalencia de la miocardiopatía Chagásica en el estudio Remida fue del 5,9 % (3) y de insuficiencia cardiaca en el estudio Hospital del 5,47 % (4).

En un estudio descriptivo, prospectivo y de corte transversal que se realizó del 2006 al 2009 en Asunción Paraguay para determinar la prevalencia de la Miocardiopatía Chagásica Crónica en pacientes que asistieron a los consultorios de las Cátedras I, II y III de Clínica Médica del Hospital de Clínicas y al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. por el grupo del Dr Arrúa Torreani N<sup>1s</sup> destacan la elevada prevalencia de cardiopatía chagásica (32% en 90 pacientes )encontrada en un valor muy cercano al referido en trabajos previos.

**Clasificación Comité de Miocardiopatías y Enfermedad de Chagas Sociedad Interamericana de Cardiología de la Enfermedad de Chagas Mazza (Buenos Aires-Hotel Four Season-2010) (5)**

AGUDO:	VECTORIAL	CONGÉNITO	TRANSFUSIONAL
CRONICO	SIN PATOLOGIA	DEMOSTRABLE	
CARDIOPATÍA:	A SIN DILATACIÓN	B CON DILATACIÓN	
	ARRITMIAS: SUPRA Y	INSUFICIENCIA	



## Mecanismos fisiopatológicos:

Figura 1

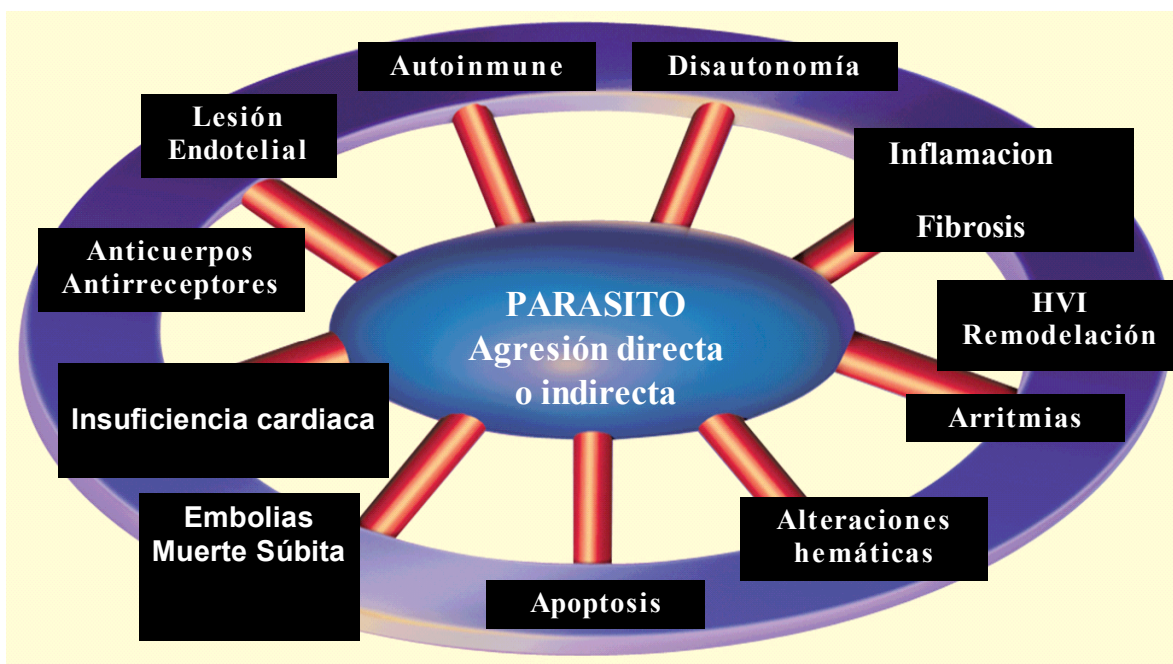
### Mecanismos postulados:

Agresión parasitaria directa o a través de una neuraminidasa (6)

Teoría micro vascular (7)

Teoría inmunológica (8)

Teoría neurogenica (9)



Nuestro grupo realizó diferentes estudios sobre los mecanismos fisiopatológicos mediante diversas herramientas de diagnóstico e investigación (10)

Es así como en el periodo crónico sin patología demostrable; se han descrito numerosas manifestaciones sugestivas de lesiones subclínicas evidenciadas por estudios de electrocardiografía de alta resolución (PVT) variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y estudio de la función endotelial (EE) mediante ultrasonografía Doppler.

Los Potenciales Ventriculares Tardíos corresponden a señales eléctricas, generadas en zonas del miocardio ventricular, cuya activación está demorada y fragmentada ;es decir fibras de diferentes velocidad de conducción ;y el estudio de la variabilidad de la frecuencia permite evaluar el sistema autónomo .Los resultados mostraron un alto y



significativo porcentaje de pacientes con la presencia de los tres métodos (P.V.T., V.F.C., E.E.) alterados (19 %). La mayor asociación se halló entre VFC y EE . Estudios prospectivos deberán aclarar si estos resultados se nutren de una base fisiopatológica común o si predice o no algún tipo de lesión.

Diversos estudios sugieren compromiso microvascular endotelial en el Chagas con cambios en las células miocárdicas que favorecen la progresión de la enfermedad. Por eso exploramos la asociación entre eco Doppler braquial ( DB) y factor V. Willebrand (FVW) - marcadores posibles de perturbación endotelial- en pacientes con enfermedad de Chagas y sujetos controles. *siendo más frecuentes las alteraciones de DB y FVW en chagásicos.*(11)

- La miocarditis chagásica está relacionada con la defectuosa regulación del sistema nervioso autónomo.
- En el Chagas se producen alteraciones inmunitarias que desempeñarían un importante papel en el comienzo y evolución de la misma. Los anticuerpos alterarían los flujos iónicos de las membranas celulares cardíacas con lesiones irreversibles.
- 

En un estudio de nuestra autoría la presencia de IgG AR(anticuerpos anti receptores autonómicos) fue más frecuente en los pacientes chagásicos con cardiopatía (80.0%) que en los no cardiopatas (59.5%) y mayor aún, que en los controles normales (8.0%),  $p < 0.001$  (12)

**Anatomía patológica** Hay asociación de infiltrado inflamatorio inespecífico con fibrosis de grado variable. El infiltrado inflamatorio está compuesto predominantemente por células mononucleares, linfocitos e histiocitos, La fibrosis puede ser focal, confluyente o difusa pudiéndose cuantificar en grados siendo el III grave (Comité de expertos en histología WFH/1999). Otras lesiones son la degeneración hialina, la atrofia celular, la necrosis celular individual; la miocitólisis. Las miofibrillas son reemplazadas por el tejido fibroso con hipertrofia de los miocitos y remodelación. El parásito raramente se encuentra; ubicándose el ADN del mismo. Se puede estudiar el mismo con la reacción en cadena por ADN polimerasa y la inflamación con proteína C reactiva ultrasensible. El contenido de colágeno en miocárdio, se puede valorar a través de técnicas invasivas, como biopsia endomiocárdica, pero también, según una escala de colores obtenida por ecocardiografía,, y por marcadores de síntesis y degradación de colágeno . Algunos grupos han estudiado mediante estas técnicas el efecto de ciertas drogas como Losartan , Atenolol , Espironolactona.

#### Formas de presentación:

- ✓ Con corazón no dilatado:  
Arritmias ventriculares Extrasístoles ventriculares con diferentes grados de aberrancia, y polimorfismo. Duplas, taquicardia ventricular, tanto sostenida como no sostenida y Supraventriculares: Extrasístoles auriculares, taquicardias supraventriculares, fibrilación auricular, aleteo auricular.  
Bloqueos cardíacos. Bloqueo de ramas del Haz de His: ; BIRD ,BCRD:



BRI: hemibloqueo anterior izquierdo. Bloqueos arículo ventriculares:

Fenómenos tromboembólicos.

Muerte súbita. en los pacientes con cardiopatía chagásica es un evento frecuente. Anis Rassi (Rassi Jr. A, Rassi A, Little WC, et al. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. The New England Journal of Medicine 2006; 355: 799-808.) estableció predictores de riesgo mediante una puntuación

NYHA III/IV: 5 puntos  
Cardiomegalia en Rx: 5 puntos  
Disfunción de VI por ecocardiografía: 3 puntos  
TVNS en Holter de 24 h: 2 puntos  
Bajo voltaje de QRS en ECG: 2 puntos  
Sexo varón: 2 puntos

Bajo riesgo 0 a 6 puntos, tasa de mortalidad 10%  
Riesgo intermedio 7 a 11 puntos, tasa de mortalidad 44%  
Riesgo alto 12 a 20 puntos, tasa de mortalidad 84%  
Los predictores de muerte súbita más importantes son  
Depresión de FE o aumento volumen de VI ya sea medida por ecocardiografía o  
Ventriculografía  
Clase funcional III/IV de la NYHA o cardiomegalia en Rx de tórax  
Presencia de TVNS asociada a FE  $\leq$  30%  
Inducibilidad de TV en EEF y alteraciones de la repolarización (dispersión del QT)

- ✓ Con corazón dilatado:  
Insuficiencia cardíaca.

Insuficiencia cardíaca: definición: Disfunción ventricular sistólica (dificultad en la contracción) y diastólica (al llenado ventricular), con disminución de la tolerancia al ejercicio, alta incidencia de arritmias y disminución de las expectativas de vida. Actualmente se consideran cuatro estadios evolutivos. A alto riesgo de insuficiencia cardíaca B disfunción del ventrículo izquierdo asintomático C síntomas de insuficiencia cardíaca D síntomas refractarios

Dos líneas de progresión:

- 1- Remodelamiento ventricular con disfunción.
- 2- Activación de respuestas biológicas a la disfunción ventricular.

## Estudio del paciente chagásico

*Interrogatorio.*

-Epidemiología.



-Sintomatología.: disnea; palpitaciones; precordialgias cansancio; cuadros sincópal; etc

*Examen físico. completo*

*Estudios complementarios básicos son:*

-Análisis de laboratorio completos y serología para Chagas

-ECG. Y Radiografía de Tórax.: El ECG y la radiografía de tórax en poblaciones rurales es de suma importancia ya que un ECG con BCRD/ HAI, con QRS>120 mseg en IC grado III a IV NYAH y relación cardioracica de 0,7 cm es altamente predictivo de muerte súbita

-Ecocardiograma bidimensional Se utilizan: el ecocardiograma bidimensional, el Doppler y el Doppler tisular, para estudiar función sistólica y diastólica, fracción de eyección, alteraciones de la motilidad global y segmentaria, engrosamiento del tabique y apical, trombos murales y aneurismas de punta..

-Prueba ergométrica graduada.

*Estudios en centros de mayor complejidad*

-Eco Doppler/tisular

-Holter 24 horas.

-Perfusión miocárdica Gated SPECT con Tc 99 sestamibi en reposos y esfuerzo, para evaluar en forma simultanea la perfusión y función.

-Ventrículo grama radioisotopico para evaluar la función sistólica, y los volúmenes ventriculares.

-Resonancia Cardiaca Magnética con Gadolineo.para la evaluación de la presencia o no de miocarditis,

-Estudios autonómicos (Valsalva; tos, frio; variabilidad de la frecuencia cardíaca, dispersión del QT, onda T lábil)

-Test de caminata de 6 minutos

-Estudio electrofisiológico. Antecedentes de Fibrilación ventricular;TVNS;TVS



indican sustrato anatómico que genera arritmias.

Valorar efecto antiarrítmico

-Biopsia endomiocárdica eventualmente

### **Diagnóstico serológico**

En la cardiopatía chagásica, se utilizan principalmente los diferentes métodos serológicos que detectan la presencia de anticuerpos específicos contra el *Tripanosoma cruzi* indicando indirectamente la existencia de la infección. Las técnicas más utilizadas actualmente son:

- Inmunofluorescencia Indirecta (IFI).
- Enzimoimmunoensayo (ELISA).
- Hemoaglutinación Indirecta (HAI).
- Aglutinación de partículas (AP).

Una vez establecido el diagnóstico es útil de acuerdo a la gravedad de los síntomas, utilizar la clasificación de la NYHA (de I a IV) de la insuficiencia cardíaca

**Tratamiento: no farmacológico:** Mejorar la situación nutricional-modificación estilo de vida-restricción sal

### **Tratamiento farmacológico:**

- ✓ IECA (efecto de clase)
- ✓ Antagonistas Receptores AT II (si los IECA no son tolerados)
- ✓ Beta Bloque antes (si no hay disautonomía)
- ✓ Diuréticos (de Asa, Tiazidas, Espironolactona)
- ✓ Digitálicos.
- ✓ Antiarrítmicos.
- ✓ Anticoagulantes

**Evidencias sobre el efecto de ciertos tratamientos sobre la muerte súbita y la insuficiencia cardíaca.**

FARMACOS	REDUCCION MORTALIDAD
AMIODARONA (13)	13 %
IECA (14)	23 %
B BLOQUEANTES (15)	28 %
ESPIRONOLACTONA (16)	30%



Los inhibidores de la ECA, no está comprobado que modifiquen el riesgo de Muerte Súbita, sí los otros.

El estudio Digitales Investigation Group (17) no constató diferencias en la mortalidad cardiovascular en pacientes tratados con digoxina. En un grupo con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección menor del 25 % la digoxina redujo la mortalidad en un 16 % y disminuyó la frecuencia de internaciones. Las guías de la ACC/AHA aconsejan su utilización en pacientes que no responden a otros tratamientos farmacológicos y cuándo se acompaña de fibrilación auricular.(18)

Los anticoagulantes están indicados en presencia de trombos, episodios tromboembólicos y fibrilación auricular. El tratamiento farmacológico no modificó el porcentaje de muertes súbitas. A pesar del tratamiento farmacológico aún un porcentaje elevado de pacientes fallece por insuficiencia cardíaca refractaria.

### **Tratamiento eléctricos**

- ✓ Marcapasos.
- ✓ Cardiodesfibriladores
- ✓ Resincronización Ventricular.

*Las indicaciones de colocación de marcapasos*(19) en un paciente portador de MCD Chagásica crónica, en primer lugar vamos a encontrar el **Bloqueo A-V completo**, sin relación con el nivel en el que se produzca (supra, intra y/o infrahisiano), y que se acompañe de:

- Bradicardia sintomática.
- Insuficiencia cardíaca.
- Arritmia ventricular, o cualquier otra arritmia que necesite drogas antiarrítmicas (que suprimen la actividad de focos de escape).
- Asistolia con pausas de 2500 mseg. o más cualquier ritmo de escape con frecuencias menores de 40 spm.
- Trastornos del nódulo sinusal (cuadros confusionales, etc) que dependan de ritmos de baja respuesta ventricular.

Entre los signos y síntomas que dominan la indicación de implante de marcapasos en la MCD Chagásica se hallan: el síndrome de Stokes-Adams o cuadros de insuficiencia cerebro-vascular; enfermedad del nódulo sinusal

El tratamiento farmacológico asociado al cardiodesfibrilador bajó el porcentaje de muertes súbitas (20). El cardiodesfibrilador sin embargo no modificó las muertes por insuficiencia cardíaca refractaria, que se mantuvieron igual que cuando se administraba tratamiento exclusivamente farmacológico.

Cardiodesfibriladores: indicados cuando la arritmia se acompaña de una fracción de eyección menor de 30 % acompañado adecuado tratamiento farmacológico de bloqueo neurohumoral triple (renina; angiotensina; aldosterona). Cuándo la capacidad funcional a pesar de un correcto tratamiento farmacológico es clase funcional III con





ecocardiograma que evidencia asincronía se debería indicar cardiodesfibrilador y resincronizador

La indicación de resincronización cardíaca (21) es en aquellos pacientes en quienes la terapia convencional no ha surtido el efecto esperado, y que por distintas circunstancias no son candidatos al trasplante cardíaco.

### ***Indicaciones:***

1. Complejo QRS ensanchado > 120 ms.
2. Fracción de eyección < 35%.
3. Test de caminata de 6 minutos < 375 metros
4. Disincronía cardíaca.

La resincronización cardíaca ha demostrado mejorar: La calidad de vida sintomatología; capacidad al ejercicio; *sobrevida*

### **Tratamientos quirúrgicos.**

- ✓ Trasplante./Implante células madre.
- ✓ Cuando las intervenciones terapéuticas en clase funcional IV dan resultados insatisfactorios con un severo pronóstico se consideraría el trasplante (22); el resincronizador y el trasplante de células madre

### **Nuevos tratamientos: Inmunoadsorción**

Rehabilitación cardiovascular (23) La aplicación de un programa de rehabilitación en pacientes Chagásicos con insuficiencia cardíaca clase II y III por nuestro grupo se ha traducido en una mejoría de la capacidad funcional (evaluada por distintos índices) que incidió de forma positiva en la esfera psicológica. La realización del entrenamiento físico, programado, en estos enfermos demostró resultados satisfactorios, con una adherencia importante al tratamiento. Hay un consenso creciente de que la presencia del *T. Cruzi* es una condición necesaria y suficiente para el desarrollo de las lesiones características de la enfermedad de Chagas crónica, tanto en animales como en humanos y que la erradicación del parásito es un pre requisito para evitar la evolución a las formas terminales de la enfermedad. Las drogas actualmente disponibles para el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas tienen serias deficiencias, particularmente por su muy baja eficacia en el tratamiento de las infecciones crónicas y sus frecuentes efectos colaterales. En la actualidad hay estudios en curso que nos permitirán en un futuro próximo aclararnos sobre la eficacia de los tratamientos parasiticidas que se disponen y sobre nuevos fármacos sin tantos efectos adversos.



## Bibliografía:

- 1) Richardson P et al. report of the 1995 World Health Organization-International Society and Federation of Cardiology. Task Force The definition and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-842
- 2) Mauren B; Towbin J. Contemporary et al definitions and classification of the cardiomyopathies *Circulation*, 2006;113:1807-1816
- 3) Lastiri H; Beloscar J, Dumont C, Pasca J et al Remida II Registro de miocardiopatía dilatada en Argentina. Seguimiento pacientes. *Rev Fed Arg Cardiol* 2005;34: 366-372
- 4) Registro Hospital. Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca descompensada en la Argentina
- 5) Consejo de Miocardiopatías y enfermedad de Chagas. SIAC Jornada de actualización de la clasificación clínica de la enfermedad de Chagas. Hotel Tour Season-Bs. As 20/3/10. Pág. WEB .SIAC
- 6) Libby P, Alroy J, Pereyra MA. Neuraminidase from Trypanosoma Cruzi removes sialic acid from the surface of mammalian myocardial and endothelial cells. *J Clin Invest.* 1986; 77:127-135.
- 7) Iosa D. Cardioneuropatía chagásica crónica. Patogenia y tratamiento. *La enf. de Chagas y el sistema nervioso.* OPS 1994.6:109-159.
- 8) Rossi MA, Ramos SG. Coronary microvascular abnormalities in Chagas' disease. *Am Heart J* 1996;144:1403-1411
- 9) Mengel JO, Rossi MA. Chronic chagasic myocarditis pathogenesis dependence of autoimmune and microvascular factors. *Am Heart J.* 1992; 124:1052-1057.
- 10) Mitelman J; Gimenez L, Manzullo E; Romero Villanueva H Utilización de Métodos Diagnósticos Incruentes para la Detección de Lesiones Miocárdicas en el Período Indeterminado de la Infección Chagásica Crónica. *Rev. Argent. Cardiol.* 2000 ; 68:797-799
- 11) Mitelman J; Gimenez L y Colab Asociación entre Disfunción Endotelial por Prueba de Isquemia con Eco- Doppler Braquial y Factor Von Willebrand en la Enfermedad de Chagas. *Rev. Argent. de Cardiol.* 2001; 69: Pág. 274-279
- 12) Gimenez L, Mitelman J, Borda S, Borda E. Anticuerpos antirreceptores, autonómicos alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y arritmias en sujetos con enfermedad de Chagas. *Rev. Argent Cardiol* 2003; 71: 109-13.
- 13) Connolly S, Cairns J, Gent M, Roberts R, Yusuf S. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Writing committee: Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350:1417-24.
- 14) Enalapril Consensus trial study group . *N Engl J Med* 1987;316:1429-35
- 15) Collins RPeto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA et al et al Metanalysis of reported and coronary heart disease. Reduction with beta blocker and/or diuretic treatment *Lancet* 1990\_enalapril Cumulative mortality. 1. ... **Lancet** 1990; 335: 827-838.
- 16) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. « The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure (RALES).” *N Engl J Med* 1999;341:709-717



- 17) Packer M *The Digoxin Investigation Group* N Engl J Med 1997;336:575-576
- 18) Guía de práctica clínica ACC/AHA/ESC para el manejo de pacientes con fibrilación auricular Rev Esp Cardiol 2006; 59: 1329-1245
- 19) OSEROFF O, POSSE RA: Tratamiento sintomático de la miocardiopatía chagásica crónica. Estimulación eléctrica cardíaca. Enfermedad de Chagas. Posse RA, Mouzo G, Barrio N (eds.): Reunión Internacional sobre enfermedad de Chagas. Buenos Aires. 1981.
- 20) Aimar A; Tavarovsky M, Vicente S; Martinez M y ColabRomero Experiencia en el largo plazo en la implantación de cardiodesfibriladores (EXPIC) Act Cardiol Argent.2004: :6-11
- 21) Garillo R, ICD-Labor Un proyecto latinoamericano. Jornada Nacional de Chagas. Buenos Aires. 2 junio 2005
- 22) Kaplinsky E. Terapia de resincronización en miocarditis chagásica. Datos demográficos del registro ContaK. II Simposio Internacional de enfermedad de Chagas en Internet. Federación Argentina de Cardiología
- 23) Ruggiero M.; Mitelman J.; y col. Rehabilitación Cardiovascular en Hospital Municipal. XXXV Jornadas Científicas Hospital Álvarez. 2000. 10



## Microcirculación y Enfermedad de Chagas Mazza

Giménez Luisa. Jorge E Mitelman

La Tripanosomiasis americana es una de las endemias más importante de las Américas, asociada a la pobreza; se encuentra difundida en las zonas rurales, las migraciones la han trasladado a las grandes urbes latinoamericanas ,de Estados Unidos, Europa, Japon y Australia (1-4). Es producida por un parásito, que se transmite por insectos hematófagos entre diversos huéspedes (animales silvestres, domésticos y de hombre a hombre). La transmisión en el hombre en la mayoría de los casos (en Argentina), se realiza por el *Triatoma Infestans* (vinchuca) que se adapta a la vivienda rural. Hay más de 60 especies triatomíneos en América (5)

En el ámbito rural las circunstancias están relacionadas con la falta de igualdad de oportunidades; la pobreza con sus estrechas condiciones de vida y consecuencias de malnutrición, viviendas precarias, falta de acceso a agua potable y de salubridad, imposibilidad en muchos casos de acceder a la educación ,a la realización individual y de su grupo , a la imposibilidad de la atención medica sanitaria (6)

El deseo de lograr progreso socioeconómico en las grandes ciudades provoca las migraciones donde nuevos desafíos les esperan tales como el alejamiento de su familia; ingresar en ambientes culturales diferentes; en ciertas circunstancias instalarse en villas miserias; con trabajos la mayoría de veces transitorios, y sin cobertura medico social (7-8)

Las vías de contagio son (figura I): El 95 % de las formas de adquisición es a través de la vía vectorial.



Figura 1

Parámetros Epidemiológicos Año 2006 TDR/WHO/PAHO



Los programas para enfrentar esta enfermedad por parte de los Ministerios de Salud estuvieron destinados al control de la transmisión vectorial, transfusional y connatal, recién en el año 2005 (Reunión INCOSUR, Santa Cruz Bolivia) se incorpora la atención del paciente como un objetivo para erradicar la enfermedad.

Las estimaciones del año 2006 sobre la distribución de esta parasitosis en 21 países de Latinoamérica fueron: 28 millones de población en riesgo; 15 millones de infectados y aproximadamente 12.500 muertes anuales

Sobre la validez de la información o sobre los datos existentes según reporte sobre la Enfermedad de Chagas Grupo de Trabajo Científico/TDR año 2005 se puede afirmar que cuanto más agregado esté el dato, evidentemente es más impreciso. Números como cien, 40 o 28 millones de personas en riesgo, 30, 18 o 15 millones de infectados en América Latina han sido y son producto de aproximaciones groseras. La población en riesgo se define a partir de la presencia de vectores domiciliados, lo que no es bastante; y la población infectada a partir de encuestas parciales de seroprevalencia en áreas restringidas y hechas según diferentes métodos, criterios, planes de muestreo y además realizados en diferentes momentos. *En otras palabras estos son datos absolutamente imprecisos*” El número de portadores de cardiopatía chagásica crónica se calculan sobre bases irreales (número de infectados) a partir de un supuesto porcentual de casos que se espera desarrollen este tipo de manifestación clínica sin considerar las acentuadas diferencias regionales existentes (9) (es así que mientras en Santiago del Estero la prevalencia es en el 35,5 % de la población en Rio Negro es de 0,5 a 1 %).

El Chagas cursa en dos periodos, uno agudo y otro crónico que a su vez puede ser asintomático o con complicaciones (25-35% de los infectados desarrollará una miocardiopatía que evoluciona hacia una arritmia aguda con muerte súbita o a una insuficiencia cardíaca progresiva; mega formaciones digestivas; así como a trastornos neurológicos (10)

Es consistente afirmar que se han realizado significativos esfuerzos para prevenir la infección pero casi no se han desarrollado iniciativas para prevenir las manifestaciones de cardiopatía. Se ha confundido la falta de recursos terapéuticos antiparasitarios, en el periodo crónico, con la imposibilidad de actuar con criterios médico terapéuticos más amplios que los exclusivamente antiparasitarios.

En la caracterización evolutiva de la llamada “Enfermedad de Chagas” se ha ubicado a una amplia franja de afectados crónicos sin evidencia de patología demostrable con los métodos diagnósticos actuales. Esto no permitiría considerarlos enfermos.. Es importante resaltar las evidencias que desmienten que en esta periodo crónico (sin evidencia) no pasa nada por el contrario se han detectado precozmente disautonomía; alteraciones de la microvasculatura, de la función diastólica así como presencia de anticuerpos contra receptores a



neurotransmisores en un porcentaje significativo y presencia de muerte súbita. Es por ello que en el actual momento ha surgido el concepto que la simple presencia de serología reactiva debe ser considerada como factor de riesgo de desarrollo de miocardiopatía y muerte súbita y que esto pueda ocurrir en un periodo alejado nos obliga a que debemos prevenirlo configurando protocolos que tiendan a evitar el remodelamiento, mejoren la disfunción y homogeneicen los periodos refractarios (O.Mordini).

Todo paciente con serología positiva para enfermedad de Chagas debe ser incorporado en la prevención secundaria. El consenso del 20 de marzo del 2010 en el Hotel Four Seasons de Buenos Aires acordó que el **Estado garantice el acceso de todo paciente con Enfermedad de Chagas a los siguientes exámenes de diagnóstico:** Exámenes paraclínicos básicos como: Hemograma, glicemia Urea, creatinemia, electrolitos, colesterol, aminotransferasas Hepáticas y laboratorio de Orina. Telerradiografía de Tórax.

Electrocardiograma de Doce derivaciones.

Prueba de Esfuerzo graduada según protocolo de Bruce.

Ecocardiograma Bidimensional, Doppler y Doppler Tisular.

Holter de 24 horas.

Medición de Anticuerpos contra Receptores Muscarínicos.

Perfusión miocárdica Gated SPECT con Tc 99 sestamibi en reposo y esfuerzo, para evaluar en forma simultánea la perfusión y función.

Ventrículo grama radioisotópico para evaluar la función sistólica,

Resonancia Cardíaca Magnética con Gadolinio para la evaluación de la presencia o no de miocarditis,

Estudios Radiológicos contrastados de Tránsito gastrointestinal.

### **Diagnóstico de la Enfermedad de Chagas:**

Este se basa en tres parámetros fundamentales 1) antecedentes epidemiológicos (haber nacido o vivido en zona endémica), 2) laboratorio (reacciones de laboratorio específicas) y 3) clínica

Las técnicas de laboratorio utilizadas en el Chagas agudo es la búsqueda directa del parásito en sangre; en el periodo crónico a través de inmunoglobulinas en forma indirecta. Actualmente son: Inmunofluorescencia Indirecta (IFI); Enzimo-inmunoensayo (ELISA). Hemaglutinación Indirecta (HAI). Aglutinación de partículas (AP) requiriéndose la positividad de dos técnicas y confirmación por una tercera en caso de discordancia. (11)



Según algunos autores (12) después del periodo agudo si la carga parasitaria cae con la respuesta inmunitaria, es decir es suficiente, no desarrolla la enfermedad y pasa al período crónico asintomático si por el contrario la respuesta inmunitaria es deficiente se desarrolla la Miocardiopatía. En resumen la respuesta inmune puede ser protectora o patogénica. En este último caso la respuesta inmunopatológica controla la infección pero no la respuesta patológica.

### **Miocardiopatía Chagásica:**

Mecanismos fisiopatológicos: Factores intervinientes

1. Daño miocárdico intrínseco durante la fase aguda y crónica por acción parasitaria directa
2. Lesiones micro vasculares con alteraciones de la micro circulación y posterior miocitolisis
3. Trastornos inducidos por la respuesta inmune del huésped.
4. Alteraciones del sistema nervioso autónomo

### **Agresión parasitaria** directa o a través de una neuraminidasa

Hay un consenso creciente de que la presencia del *T. Cruzi* es una condición necesaria y suficiente para el desarrollo de las lesiones características de la enfermedad de Chagas crónica, tanto en animales como en humanos y que la eliminación del parásito sería un pre requisito para evitar la evolución a las formas terminales de la enfermedad

Las intermitentes circulación de los parásitos podrían explicar los fenómenos de disfunción endotelial, alteraciones de la inmunidad y desbalance autonómico;

Diversos estudios señalan la persistencia del parásito (12) en todos los individuos serológicamente positivos realizados a través de técnicas de alta sensibilidad PCR (reacción de polimerasa en cadena e inmunofluorescencia.)

El *parasito* agrediría directamente el endotelio vascular, con la secreción de una neuraminidasa que le permite remover los grupos de ácido siálico electronegativos de los fosfoesfingolípidos de membrana (los cuáles normalmente facilitan el flujo sanguíneo por rechazo electrostático) (13) aumentando la resistencia al flujo y alterando el estado normal de la microcirculación. predisponiendo a la trombosis al incrementar la viscosidad y agregación plaquetaria.

**Teoría micro vascular** El endotelio es un órgano altamente especializado y metabólicamente muy activo; desempeñando un papel relevante en el mantenimiento del tono y la permeabilidad vascular así como en la modulación de la homeostasis y trombosis. Interviene en todas las fases de la inflamación aguda o crónica; produce mediadores de la vasodilatación como óxido nítrico y prostaciclina y expresa moléculas de



adhesión que facilitan la adherencia y migración de los glóbulos blancos. La célula endotelial, por su ubicación entre la sangre y los tejidos, desempeña un papel crucial en la respuesta inflamatoria al controlar el ingreso de mediadores y de células inflamatorias a los sitios de la inflamación; estas funciones son reguladas por cambios en las propiedades adhesivas de las células. En la inflamación, el endotelio emite señales para que ocurra la migración extravascular de los leucocitos; en condiciones normales, éstos tienen un contacto fortuito con las células endoteliales, pero cuando los tejidos se deterioran por infecciones, , sus células liberan citoquinas pro inflamatorias (IL-1 y FNT ) y aminas vaso activas que ocasionan grandes cambios en las células endoteliales de los vasos sanguíneos contiguos. (14-16)

Otros autores han informado que el endotelio respondería a la acción de citoquinas inflamatorias alterando la producción del óxido nítrico (ON) el que podría tener una acción vinculante con la patogénesis chagásica.(17) Cada vez existen más indicios que sugieren una mayor producción vascular de especies reactivas del oxígeno. Esta forma de estrés oxidativo vascular y las interacciones entre el óxido nítrico y los radicales derivados del oxígeno representan un mecanismo patológico de señalización intracelular responsables de la lesión vascular. produciendo excesivas cantidades de especies reactivas del oxígeno ( anión superóxido).

Cualquiera sea el mecanismo original, provocada la alteración endotelial, aumentaría la reactividad plaquetaria y la interacción plaqueta-célula endotelial, produciéndose modificaciones en las proteínas estructurales, disturbios bioquímicos en la transducción de señales con cambios en la proliferación y función celular y respuestas inflamatorias (18). Una vez establecida la lesión en la microcirculación, la isquemia produciría miocitolisis, reemplazando el tejido cardíaco por fibrosis. La .agregación plaquetaria, la microtrombosis y el contacto entre linfocitos y células endoteliales contribuirían a la progresión de la enfermedad. La existencia de distintas alteraciones estructurales y funcionales de la microvasculatura coronaria llevarían a la isquemia y necrosis en focos, con posterior reparación con inflamación y fibrosis. Los cambios patológicos encontrados en la microvasculatura de los pacientes con tripanosomiasis americana crónica han sido comunicadas por diferentes autores, y la evidencia proviene de observaciones experimentales y clínicas Diversos trabajos demostrarían que los pacientes con miocardiopatía chagásica crónica presentarían anomalías en la vasomoción coronaria microvascular y epicárdica por disfunción del endotelio vascular. Esta alteración fue descrita entre otros por nuestro grupo, con eco Doppler braquial y factor de Von Willebrand;(19-20) con perfusión miocárdica por el grupo del Dr. Néstor Pérez Baliño de Argentina (21); el Dr. Harry Acquatella de Venezuela (22) y el Dr. Marín Neto en Brasil mediante la realización de test de acetilcolina a pacientes chagásicos en diferentes estadios. (23)





Todas estas evidencias sugieren que las alteraciones miocárdicas ocurren por una necrosis progresiva iniciada y perpetuada por alteraciones en la micro circulación miocárdica. En modelos animales, por ejemplo, es constante la presencia de edema endotelial, perivasculitis, microaneurismas y trombos plaquetarios o de fibrina en el interior vascular. En estos modelos se han observado distintas alteraciones funcionales de la microvasculatura, como aumento del tono vascular y estimulación de la agregación plaquetaria (Tanowitz y col) (24) El factor de Von Willebrand es una proteína producida por la célula endotelial y los megacariocitos. Está presente en el plasma, plaquetas y endotelio vascular, forma uniones entre el colágeno del subendotelio y las glicoproteínas de las plaquetas. El endotelio ante alteraciones funcionales como las descritas anteriormente ponen en juego los mecanismos de tromborresistencia, interviniendo entre otros factores el de Von Willebrand el cual resulta un marcador de perturbación endotelial pudiendo permitir, el aumento del mismo, la detección anticipada de este fenómeno. (25). Durante el desarrollo de diversas enfermedades entre las cuales se encuentra la enfermedad chagásica se producen agresiones severas en el endotelio vascular los que están relacionados con el incremento en sangre de determinadas sustancias, consideradas como marcadores. La Trombomodulina sería uno de ellos, sus elevados niveles plasmáticos pudieran ser un indicador del desarrollo de alteraciones estructurales y funcionales en el endotelio vascular.

Celermajer y col ,han utilizado la ultrasonografía braquial como método diagnóstico de lesión endotelial en diversas enfermedades, tales como la aterosclerosis, en factores de riesgo cardiovasculares y en otros procesos en los cuales la función endotelial está perturbada, con excelente sensibilidad, especificidad y valor predictivo.(26-28) ;

Nuestro grupo utilizó ecocardiógrafo marca General Electric Logic 400 MA, midiéndose con transductor de 7,5 MHz el diámetro y flujo de la arteria humeral basal y post isquemia por compresión para evaluar respuesta endotelio dependiente y con la administración de nitroglicerina para determinar la reacción endotelio independiente

Se consideró anormal respuestas del diámetro de la arteria, inferiores al 10 % del basal. En el primer trabajo de autoría de nuestro grupo(19) se estudiaron 84 pacientes con serología positiva para Chagas, edad promedio 42 años, con estudios cardiológicos normales versus 45 sujetos sanos edad promedio 41 años

A ambos grupos se les realizaron estudios de señales promediadas, (P.V.T.) estudios de la variabilidad de la frecuencia cardíaca por sistema Holter de 24 horas (V.F.C.) y ultrasonografía de la arteria humeral para función endotelial. (E.E.). tenía como objetivos describir la frecuencia de alteraciones en un conjunto de pruebas diagnósticas no invasivas de lesiones miocárdicas, autonómicas y de función endotelial en pacientes con Chagas crónico sin patología evidenciable, respecto de sujetos controles no chagásicos. Estimar la probabilidad combinada de positividad entre las pruebas y evaluar la fuerza de asociación y



la concordancia entre ellas. La mayor asociación se halló entre VFC y EE ( $rS=0.76$  en muestra total;  $rS=0.72$  en chagásicos), con el mayor coeficiente de concordancia.

La segunda investigación(20) tuvo como objetivos explorar la asociación entre eco Doppler braquial ( DB) y factor V. Willebrand (FVW) - marcadores posibles de perturbación endotelial- en pacientes con enfermedad de Chagas y sujetos controles. Se incorporaron en este estudio transversal 51 pacientes chagásicos, 33 en periodo crónico sin evidencia de patología demostrable (18 mujeres, 15 hombres entre 28 a 39 años promedio 35), 18 con cardiopatía , Grupo B (Clasificación Consejo de Enfermedad de Chagas y Cardiopatías Infecciosas (32) ) ( 8 mujeres, 10 hombres entre 37 a 45 años promedio 41,5 ) y 12 controles (6 hombres y 6 mujeres edades entre 30 a 45 años promedio 38 **Conclusiones:** El FVW se asoció significativamente con alteración DB tanto en chagásicos en período crónico sin patología evidenciable y con cardiopatía

Figura 1

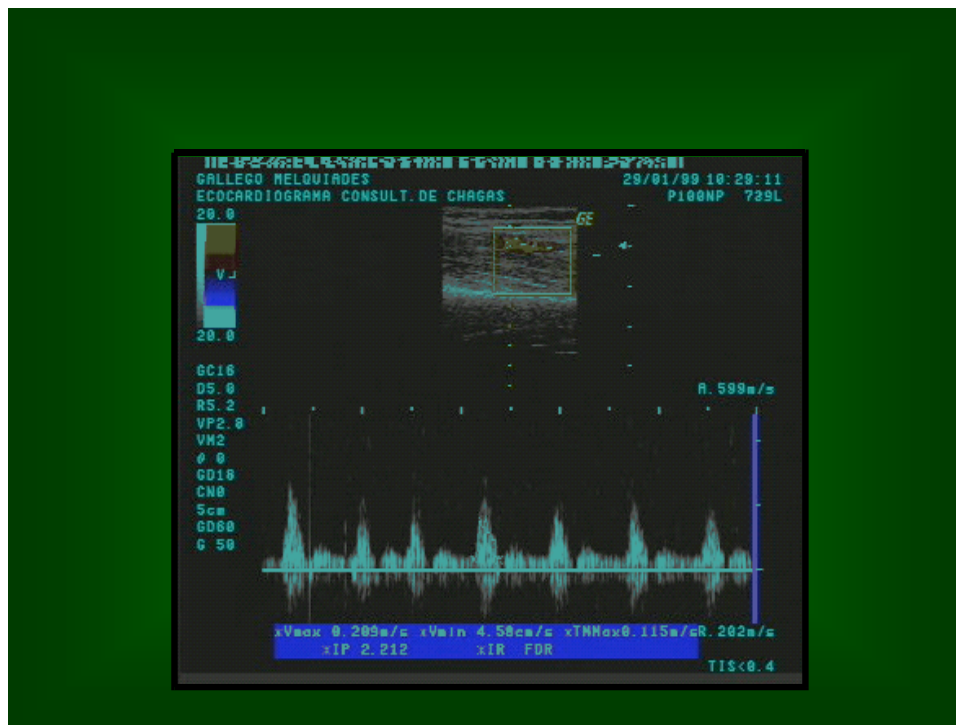


Figura 2

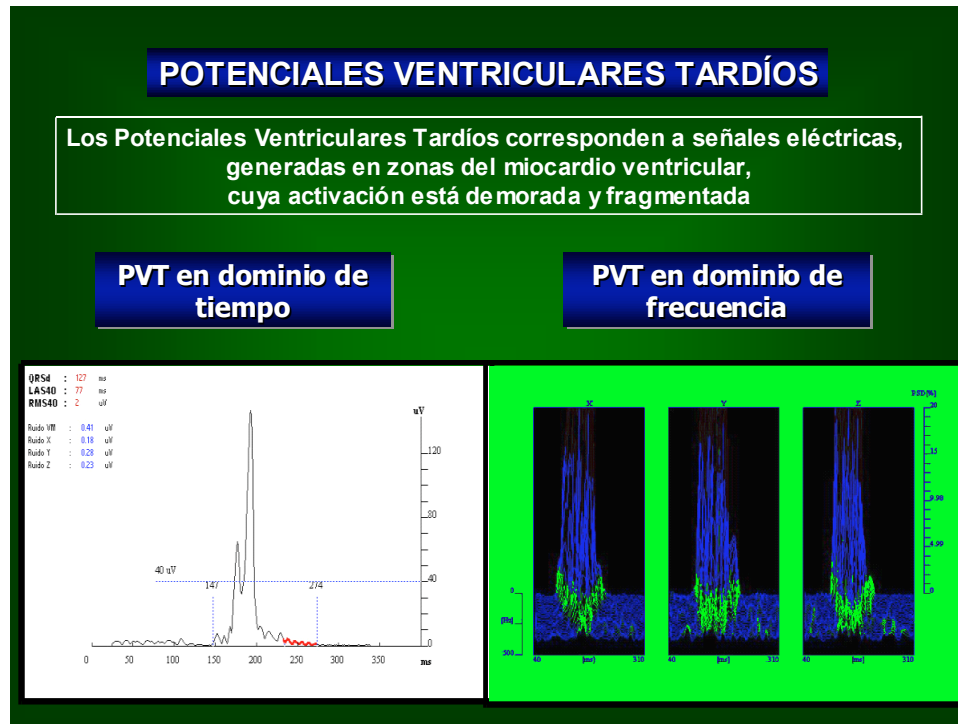
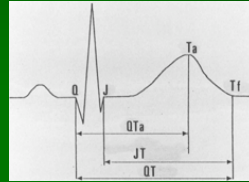


Figura 3

## Dispersión de QT



Cifras normales: valores inferiores a 60 m s. Valores superiores a esta cifra han sido relacionados a arritmias ventriculares y muerte súbita.



El intervalo QT se mide desde el comienzo del QRS hasta el final de la onda T.

El grupo del Dr. Néstor Pérez Baliño (21) evaluó por métodos radio isotópico la presencia de disfunción endotelial utilizando test de frio. la respuesta vasomotora arterial coronaria es vasodilatadora equiparable a la de la acetilcolina.. La mayor frecuencia de isquemia evocada con el test de frio sugería una vasoreactividad alterada. Con posterioridad compararon los resultados con la respuesta coronaria mediante angiografía basal y post acetilcolina, concluyendo que la disfunción endotelial en estos pacientes puede ser evaluada con el test de la acetilcolina en forma invasiva y con el SPECT con test de frio no invasivo. Estos trabajos llegan a la misma conclusión que el realizado por los Dres Harry Aquatella e Igor Palacios(22) que evaluaron la respuesta endotelio dependiente mediante la acetilcolina y la no dependiente mediante Adenosina evidenciando empeoramiento de la vasodilatación endotelio dependiente en un 41 % tras la acetilcolina

Los estudios de Marín Neto mostraron anomalías de la perfusión reversibles indicadores de isquemia en la microvasculatura(23)

Estas alteraciones llevan a la fibrosis que a su vez ocasionan diferentes complicaciones en el paciente chagásico.

El equipo del Dr. Mola junto con nuestro grupo(29) realizó cuantificación de la fibrosis mediante la medición pro colágeno por ELISA en 39 pacientes 10 controles/15 crónicos sin patología evidenciable/14 crónicos (5 tipo A, 9 tipo B) El valor máximo aumenta hacia el periodo crónico sin patología evidenciable y disminuye en los crónicos con patología, siempre mayor que en los controles. Esto indica aumento fibrosis activa en estadio crónico sin patología evidenciable que luego disminuye al pasar a crónico. Esto indicaría que la fase activa para el desarrollo de la enfermedad cardíaca es la subclínica, y no puede detectarse por exámenes clínicos. En un estudio realizado con los mismos pacientes la



fibrosis se evidenció en la asociación con la alteración de los potenciales ventriculares tardíos en forma significativa.

Nuestro grupo realizó rehabilitación cardíaca (30) en treinta pacientes chagasicos con resultados satisfactorios, mejorando la capacidad funcional y la calidad de vida. Esto podría explicarse por la acción del ejercicio que al producir mayor liberación de óxido nítrico mejora la función endotelial alterada y aumento del flujo coronario a través de la microvasculatura

**Teoría inmunológica** En los últimos años la explicación de la patología cardíaca como debida a una respuesta auto inmune ha sido cuestionada como única causa, sin embargo y progresivamente, pareciera, que cada vez mas investigadores consideran que el daño tisular es debido a una respuesta inmune con características de hipersensibilidad retardada.

En ultima instancia, la presencia de auto inmunidad o/y de hipersensibilidad retardada implica que la regulación de la respuesta inmune no es adecuada.. Durante la ultima década (31,32) Sterin Borda y col han estudiado el papel de anticuerpos y linfocitos en la patogenia de la miocarditis, basándose en la hipótesis de que interacciones célula-célula y anticuerpo célula mediado por receptores a neurotransmisores de fibras miocárdicas y células inmunocompetentes determinarían la aparición y evolución de la miocardiopatía. La región inmunogénica principal de los receptores está localizada en la segunda asa extracelular. Este hecho permitió reconocer los anticuerpos por inmunoensayo. Otra alteración producida por la IgG es la inhibición de la enzima Na/K/ATPasa que provocaría aumento de la concentración de  $Ca^{++}$ , reducción del potasio lo que alteraría la contractilidad y la conducción así como la generación de los potenciales de acción. La inhibición irreversible de la enzima por mecanismos autoinmunes llevaría a la lesión celular. La participación predominantemente inhibitoria del sistema colinérgico muscarínico en la actividad de la IgG en el Chagas hace posible la alteración de la función cardíaca por desensibilización del receptor. Los anticuerpos podrían servir como marcadores tempranos de la disfunción autonómica del corazón (33-36). Los resultados obtenidos por diferentes investigadores confirman la alta prevalencia que presentan entre infectados por *T. cruzi* los anticuerpos antimuscarínicos.

- ✓ La alta prevalencia de los Ac anti M2, su rápida aparición, su asociación con alteraciones precoces en la modulación vagal de la FC y trastornos de la repolarización reflejan una perturbación en el equilibrio autonómico. (37)
- ✓ La acción de moléculas con propiedades agonistas de cualquier naturaleza con potencialidad de instalar eventos agudos, especialmente vasoconstrictores, deberían estimular la búsqueda de mediadores o mecanismos que las contrarresten, las bloqueen inhiban las secuestren de la circulación como está siendo realizado



mediante la inmunoadsorción de autoanticuerpos patogénicos en la miocardiopatía dilatada idiopática

- ✓ Aproximadamente un 30% de los infectados tienen este tipo de inmunoglobulinas y su prevalencia crece cuando existen manifestaciones clínicas de disautonomía. observado en nuestros trabajos a través de las anomalías en la dispersión del QT, variabilidad de la frecuencia y presencia cualicuantitativa de anticuerpos antireceptores autonómicos (38)

Las alteraciones, ya sean eléctricas mínimas o de irrigación cardíaca, son los suficientemente precoces y anticipatorios de daños crecientes que adquieren una jerarquía clínica relevante si se planifican esquemas terapéuticos que ubiquen a estos signos como herramientas para el seguimiento evolutivo cuantitativo.

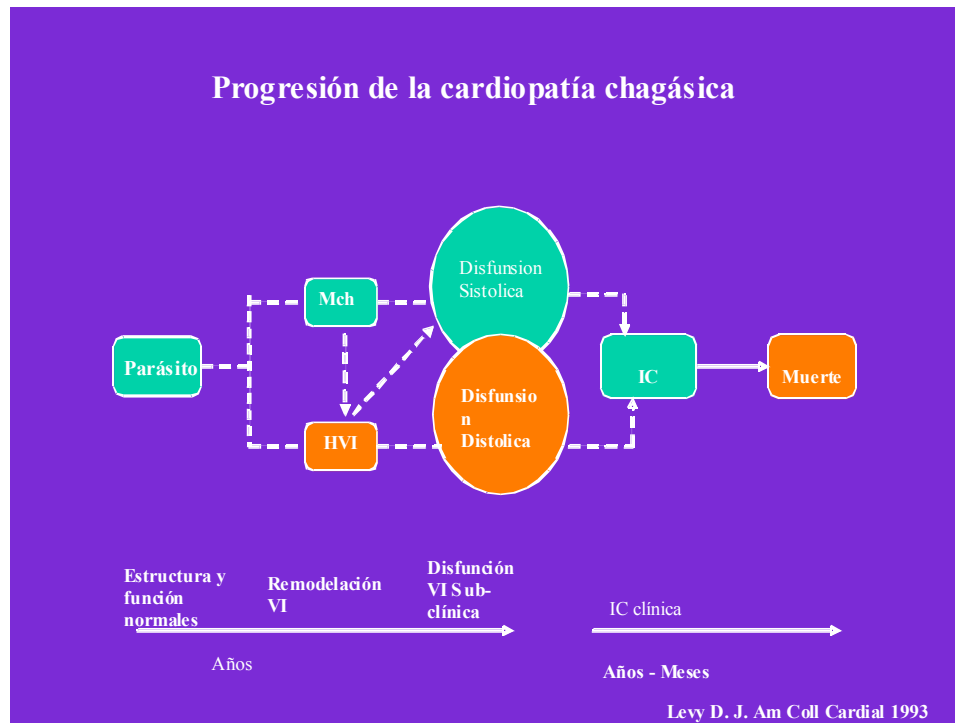
El compromiso inmunológico en la retina se puso en evidencia en el trabajo realizado en el Hospital Álvarez entre los servicios de cardiología, neurología y oftalmología junto con el Instituto de investigaciones, Ingeniería genética y biología molecular UBA- CONICET a cargo del Dr. Mariano Levin donde se constató un bloqueo inmunológico a nivel de la rodopsina mediada por los anticuerpos anti *Trypanosoma cruzi* que interactúan con los receptores  $\beta$  1 adrenérgicos de los cardiomiocitos

**Teoría neurológica:** estudios histológicos han evidenciado disminución de la población neuronal parasimpática. Las manifestaciones del sistema nervioso autónomo alteradas son detectadas actualmente mediante maniobras posturales, estudios de variabilidad de la frecuencia, dispersión del QT y anticuerpos antirreceptores-. La sintomatología se evidencia por bradicardia e hipotensión. (38-41)

**Síndromes clínicas** más frecuentes de la enfermedad de Chagas : Arritmias (bradi y taquiarritmias), insuficiencia cardíaca y tromboembolismo sistémico y pulmonar. Todos ellos pueden conducir a la muerte. El enfermo chagásico en cualquier período puede presentar muerte súbita por los mecanismos anteriormente expuestos

La sintomatología de molestia precordial es relativamente frecuente en los pacientes portadores de Chagas y se ha vinculado a la alteración microvascular.





**Figura 5**

Las alteraciones de Función Diastólica preceden a la Disfunción Sistólica en la miocardiopatía chagásica. Un reciente estudio de Simoes (42) y col evidenciarían que los pacientes chagásicos portadores de disfunción endotelial desarrollarán caídas significativas de la FE de Ventriculo izquierdo. La disfunción endotelial sería un marcador precoz y un factor de riesgo de muerte súbita.

### Clasificación sobre la gravedad de la miocardiopatía

- **Clasificación modificada de Kuschnir**
- 0: ECG Normal y medidas del corazón normales en la radiografía
- I: ECG anormal con medidas radiográficas normales
- II: Crecimiento ventricular izquierdo
- III: Insuficiencia cardíaca

### Clasificación American College of Cardiology/American Heart Association

- A: ECG Normal , medidas del corazón normales normal fracción de eyección, NYHA clase I
- B: ECG anormal , medidas del corazón normales, normal fracción de eyección, NYHA clase I
- C: ECG anormal medidas del corazón incrementadas, fracción de eyección disminuida , NYHA clase II-III



- D: Anormal ECG , medidas del corazón incrementadas, fracción de eyección disminuida, NYHA clase IV

### **Clasificación de la Insuficiencia cardiaca Task Force AHA/ACC año 2000**

- ESTADÍO A (Riesgo alto de presentar IC sin daño estructural).Trat. modificación estilo de vida.
- ESTADÍO B (daño estructural sin síntomas de IC).IECA-β bloqueantes-ARA 2.
- ESTADÍO C (IC con daño y síntomas).Trat. Lo anterior + diureticos,Digital.
- ESTADÍO D (Síntomas en reposo IC refractaria-Trat. especiales ,dispositivos de asistencia mecánica/ transplante).
- Clasificación unidireccional no se puede retroceder en la escala.Hace hincapié en la prevención y brinda gradación para utilización métodos de estudio y facilita seleccionar tratamientos.

### Chagas y tromboembolias

En un estudio en Brasil se detectaron (43) cuatro predictores de ACV embolico con una incidencia anual del 4 % en pacientes chagasicos: Estos eran:

- Edad >48 años.
- Alteraciones primarias de la repolarización ventricular.
- Aneurisma apical.
- FEVI < 50 %

La presencia de algunos de los anteriormente expuestos o todos ellos hacen imprescindible la recomendación de la anticoagulación que se realiza habitualmente en otras cardiopatías. Nosotros consideraríamos la necesidad de plantear la prevención mediante antiagregantes plaquetarios en mayores de 48 años aun sin los otros tres predictores.

Ante la presencia de aneurismas apicales y presencia de trombos el ecocardiograma adquiere una importancia relevante para su diagnóstico.

Recientemente se concluyó un trabajo realizado en forma conjunta con el Dr. Eduardo Arribalzaga de la cátedra de Bioestadística de la Universidad Austral.

El análisis estadístico se realizó a través de una curva actuarial de Kaplan Mayer modificada.

### **Análisis estadístico de pacientes chagásicos crónicos sin evidencia demostrable de patología y con evidencia arritmia y/o insuficiencia cardiaca Período 2002-2010 (9 años de seguimiento)**

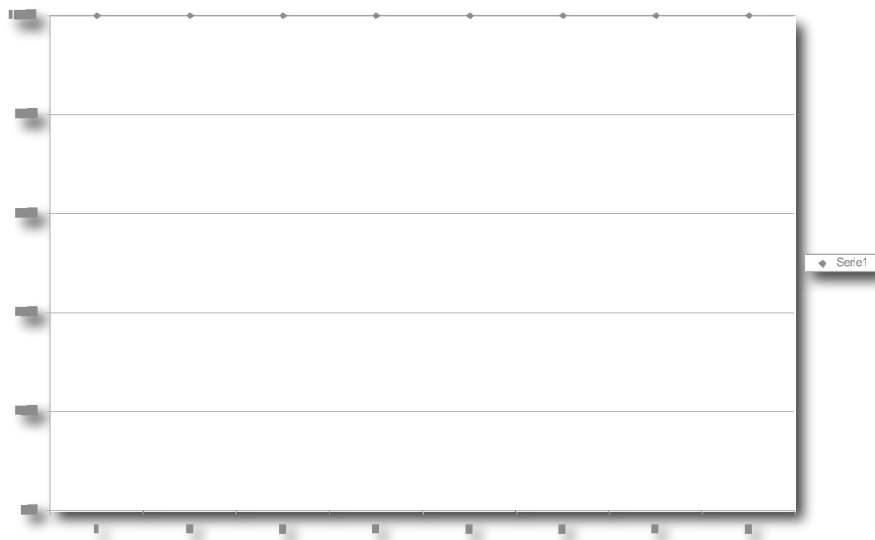




Tabla 1  
**Supervivencia total de la serie**  
**(Crónicos sin evidencia de patología demostrable)**  
**n = 167**

<b>AÑO</b>	<b>n</b>	<b>Evento presente</b>		<b>Supervivencia</b>
		<b>(muerte)</b>	<b>perdidos</b>	<b>%</b>
2002	167	0	2	100
2003	165	0	6	100
2004	159	1	5	99,4
2005	153	1	6	98,7
2006	146	1	1	98
2007	144	3	4	96
2008	137	2	0	94,6
2009	134	1	2	93,9
2010	127	3	4	91,8

**Gráfico 1**  
 % Supervivencia

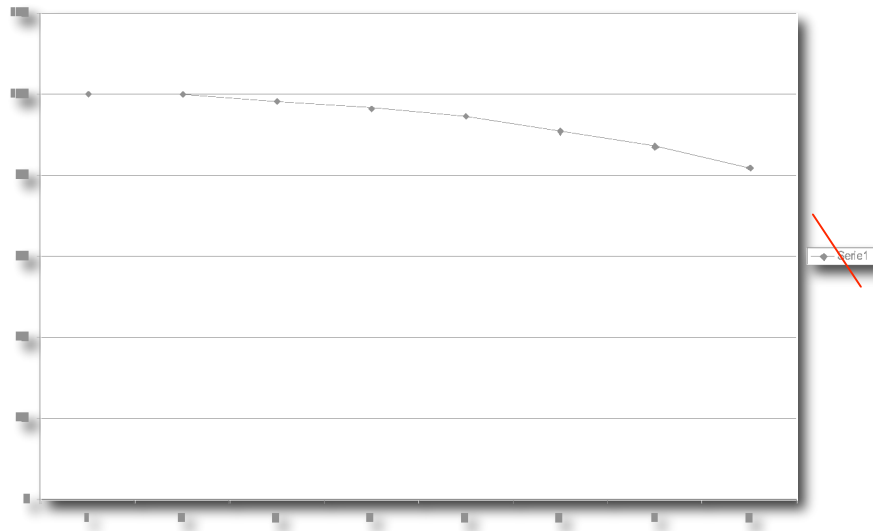


Supervivencia en pacientes crónicos con patología demostrable  
 Arritmias y/o Insuficiencia cardíaca

<p><b>Tabla 2</b>  <b>Supervivencia en pacientes con arritmias y/o</b>  <b>insuficiencia cardíaca (cardiopatías)</b>  <b>n = 59</b></p>
---

		<b>Evento presente (muerte)</b>	<b>Perdidos</b>	<b>Supervivencia %</b>
2002	59	0	2	100
2003	57	0	0	100
2004	57	1	1	98,2
2005	55	1	2	96,5
2006	52	1	0	94,6
2007	51	2	0	90,9
2008	49	2	0	87,2
2009	45	3	2	81,9
2010	35	7	3	68

**Gráfico 2**  
**% Supervivencia**



**Conclusiones:**

**1º)** la supervivencia total de la serie (n = 167) (Tabla 1 y Gráfico 1) es muy alta por:

- a) pocos muertos (12) (7,1 %).
- b) Número de abandonos/perdidos bajo (31, que representa un 18,6 %, cifra menor a la cifra tope del 20 % aceptable de ser perdidos).



**2º) cuando se discriminan y se consideran sólo aquellos pacientes que tuvieron cardiopatías (arritmias y/o insuficiencias cardíacas) (n = 59) (Tabla 2 y Gráfico 2) se comprueba que:**

- a) la curva de supervivencia es un poco menor al 6º año de seguimiento (año 2007), pero cae en forma importante al 9º año (año 2010)(68 % ) por haber un número alto de fallecidos que no sucedió anteriormente. No hay pruebas estadísticas para demostrar una significación estadística de diferencias con la global aún, a pesar de que en el año 2010 se presentó el mayor número de muertos (está en rojo la línea de supervivencia en el último año).**
- b)**

La importancia de esta presentación es el seguimiento a 9 años y una de las debilidades es no haber contado con anatomía patológica de los fallecidos en periodo crónico sin patología evidenciable.

Las drogas actualmente disponibles para el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas tienen serias deficiencias, particularmente por su muy baja eficacia en el tratamiento de las infecciones crónicas y sus frecuentes efectos colaterales. La administración del tratamiento etiológico deberá acompañarse de la implementación de medidas tendientes a garantizar que el paciente no vuelva a tener contacto con triatominos  
**BENZNIDAZOL:** *Prescripción:* 60 días, *Dosis:* Adultos: 5 mg/Kg/día

Para concluir debemos resaltar que los infectados considerados “sanos o normales”, en tanto inexpresivos sintomática y signo lógicamente hasta donde se los estudiaba, muestran que la situación no es todo lo silenciosa que se enunciaba. Es creciente el número de publicaciones que dan cuenta de diferentes anomalías incipientes en el funcionamiento miocárdico y su irrigación. En principio esto desde ya evidencia la necesidad de amplificar la búsqueda de signos precoces.

Es consistente afirmar que se han realizado significativos esfuerzos para prevenir la infección pero casi no se han desarrollado iniciativas para prevenir las manifestaciones de cardiopatía. Se ha confundido la falta de recursos terapéuticos antiparasitarios, en la infección tardía, con la imposibilidad de actuar con criterios mediterapéuticos más amplios que los exclusivamente antiparasitarios.

Las publicaciones sobre defectos de perfusión coronárica en los infectados por *T. cruzi*, sin ninguna otra manifestación de alteración funcional, o las evidencias con igual alcance de los trastornos de la dispersión del QT o las alteraciones en la variabilidad de la F.C., indican que se debe ser más incisivo y minucioso en el estudio de los pacientes. Esto no es trivial desde que un alerta precoz y las acciones para incidir en ello podrían modificar el pronóstico sin ser necesariamente acompañada solo con medidas antiparasitarias. Los defectos de perfusión están asociados a disfunción endotelial y los mencionados trastornos electro miocárdicos se los ha vinculado, significativamente, a un incremento de los anticuerpos contra receptores muscarínicos.



La posibilidad de impulsar tratamientos para la disfunción endotelial como para el secuestro de los anticuerpos por antireceptores a neurotransmisores deberían de formar parte de una estrategia de prevención de daños mas avanzados para la funcionalidad cardiaca.

En concreto esto se está practicando para la miocardiopatía idiopática dilatada. Es importante destacar que los migrantes a USA, Europa o las grandes ciudades los pacientes no se pueden reinfectar. La reinfección ha sido descripta como un factor incentivador de las lesiones.

## **Bibliografía**

- 1) Salvatella R Schofield J Enfermedad de Chagas.Iniciativas para su control en Latinoamérica R; Biomedica 2006 1 (2) ISSN 1510-9742
- 2) Beloscar J ,Rosillo I et al.Migracion aborigen y urbanización de la enfermedad de Chagas.Rev Fed Argent.Cardiol 2007;36:86-87
- 3) Kirchhoff L: American tripanosomiasis (Chagas' disease): A tropical disease now in the United States. N Engl J Med 1993; 329:639-644.
- 4) Gazcon J Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas importada .Med Clin 2006 125(6) 230-235
- 5) Carpintero D Las especies de Triatominae en America.Fasciculos Roche 1978 1-14
- 6) Mitelman J; Gimenez L Enfermedad de Chagas. El reto continúa. Rev. Med. Hoy. 2004; 3: 6-7.
- 7) Mitelman J ,Gimenez L Chagas. Un compromiso moral permanente. Rev. Argent. Cardiol 2005; 73:135-136.
- 8) Mitelman J;Gimenez L Chagas y Sociedad. La atención de la enfermedad. Rev. Fed. Arg. Cardiol. 2006; 35: 83-87.
- 9) Grupo de trabajo científico Reporte sobre enfermedad de Chagas-2005-2007 1-96
- 10) Consejo de Enfermedad de Chagas y Cardiopatías Infecciosas "Dr. Salvador Mazza". Jornada de actualización de la clasificación clínica de la enfermedad de Chagas. Rev. Col Arg Car. 1998;3:26-27.
- 11) López-Antuñano FJ, Rangel-Flores H, Ramos C Diagnóstico de la Enfermedad de Chagas. Rev Latinoam Microbiol 2000; 42 (3): 121-129



- 12) Tarleton R Parasite persistence in the aetiology of Chagas disease. *International Journal for Parasitology* 2001;31:549-553
- 13) Libby P, Alroy J, Pereyra MA. Neuraminidase from *Trypanosoma Cruzi* removes sialic acid from the surface of mammalian myocardial and endothelial cells. *J Clin Invest.* 1986;77:127-135.
- 14) Morris S Tanowitz H. Murray W. Pathophysiological Insights into the cardiomyopathy of Chagas' Disease. *Circulation.* 1990; 82:1900-1908.
- 15) Balligand JL, Kelly RA, Mardsden PA, Smith TW. Michel T. Control of cardiac muscle cell function by an endogenous nitric oxide signaling system. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1993;90:347-151
- 16) Balligand JL, Kelly RA, Mardsden PA, Smith TW. Control of cardiac muscle cell function by an endogenous nitric oxide signaling system. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 1993;90:347-351.
- 17) Ungureanu-Longrois, Balligand JL, Kelly RA, Smith TW. Myocardial contractile dysfunction in the systemic inflammatory response syndrome: role of a cytokine-inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *L Mol Cell Cardiol* 1995;27:155-167
- 18) Gavin J, Maxwell L, Edgar S. Microvascular Involvement in Cardiac Pathology. *J Mol Cell Cardiol.* 1998;30:2531-2540.
- 19) Mitelman J, Gimenez L, Manzullo E y Col. Utilización de métodos diagnósticos incruentos para la detección de lesiones miocárdicas en el período indeterminado de la infección chagásica crónica. *Rev Argent Cardiol* 2000;6:797-802.
- 20) Mitelman J, Gimenez L, Gonzalez C y Col. Asociación entre disfunción endothelial por prueba de isquemia braquial con eco Doppler Braquial y factor de Von Willebrand en la enfermedad de Chagas. *Rev Argent Cardiol* 2001;69:274-279
- 21) Redruello M, Masoli O, Perez Baliño N y col Endothelial dysfunction in Chronic Chagas disease. Assessment with 99 mTc sestamibi Spect cold pressor test and intracoronary acetylcholine. *J Necl. Cardiol* 2003;10:9-26
- 22) Acquatella Harry Discurso de recepción del Dr Harro Acquatella a la Academia Nacional de Medicina. *Gac. Med. Caracas* 2003;111:161-160
- 23) ***Marin-Neto*** JA SIMÕES, M.V.; AIRES-NETO E.M et al. Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease. *Rev Paul Med* 1995; 113(2): 826-834
- 24) Tanowitz H, Burns E, Sinha A et al Enhanced platelet adherence and aggregation in Chagas disease a potential mechanism for cardiomyopathy. *Am.J. Trop Dis* 1990;43:274-281
- 25) Van Mourik J, Boertjes R. Von Willebrand, factor propeptide in vascular disorders: a tool to distinguish between acute and chronic endothelial cell perturbation. *Blood.* 1999; 94: 179 - 185



- 26) Celermajer D, Sorensen K, Vanda M. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-1115.
- 27) 36. Celermajer D, Sorensen K, Bull C, Robinson J y Col. Endothelium dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaccion. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1468-1474.
- 28) .Celermajer D, Sorensen K, Geogakopoulos D, Bull C, y col. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-2155.
- 29) Mola
- 30) Mitelman J, Gimenez L, Ruggiero M y colab Rehabilitación cardiaca en pacientes Chagasicos con insuficiencia cardiaca. *Rev. Costarr. Cardiol* 2008,10:15-18
- 31) Mengel JO, Rossi MA. Chronic chagasic myocarditis pathogenesis dependence of autoimmune and microvascular factors. *Am Heart J.* 1992;124:1052-1057.
- 32) Sterin Borda L, Borda E. Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of Chagasic peripheral dysautonomia. *Neuroimmunomodulation.* 1994;1:284-291
- 33) Leonor Sterin-Borda and Enri Borda – Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of Chagasic peripheral dysautonomia - *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000; 917 (1), 273–280.
- 34) Goin J.C., Borda E., Perez Leiros C., Storino R., Sterin-Borda L. – Identification of antibodies with muscarinic cholinergic activity in human Chagas' disease: pathological implications – *Journal of the Autonomic Nervous System* 1994; 47:45-52.
- 35) Goin J.C.; Perez Leiros C.; Borda E.; Sterin-Borda L. – Interaction of human chagasic IgG with the second extracellular loop of the human heart muscarinic acetylcholine receptor: functional and pathological implications - *The FASEB Journal* 1997; 11, 77-83
- 36) Pinho Ribeiro A.L.; Díaz Giménez L.E.; Quintero Hernández C.C.; Campos de Carvalho, A.C., Martins Teixeira M.; Costa Guedes V.; Lins Barros M.V.; Lombardi F.; da Costa Rocha M.O. – Early occurrence of anti-muscarinic autoantibodies and abnormal vagal modulation in Chagas disease – *Internal*
- 37) Gimenez L; Mitelman J, Sterin Borda y col. anticuerpos antireceptores autonomicos, alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y arritmias en sujetos con enfermedad de Chagas. *Rev Arg. Cardiol.* 2003;71:109-113



- 38) Mitelman J, Gimenez L, Palacios K y col. Anticuerpos antireceptores a neurotransmisores y su correlación con la alteración de la dispersión del QT y de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Reblampa* 2006;19:408-415
- 39) Matsumoto S, Labowsky V y col. Retinal dysfunction in patients with chronic Chagas disease is associated to anti-trypanosoma cruzi antibodies that cross-react with rhodopsin. *The FASEB Journal* 2006;20:550-552
- 40) Salles G., Xavier S., Sousa A., Hasslocher-Moreno A., Cardoso C. – Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: Results of a long-term follow-up study – *Journal of the American Heart Association* 2003; 108: 305-312.
- 41) Iosa D. Cardioneuropatía chagásica crónica. Patogenia y tratamiento. La enfermedad de Chagas y el sistema nervioso. *OPS* 1994.6:109-159.
- 42) Flávio C. Hiss, Thiago F. Lascala. Changes in Myocardial Perfusion Correlate With Deterioration of Left Ventricular Systolic Function in Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol. Img* ; 2: 164 - 172.
- 43) Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Mallet AL, Hasslocher-Moreno A. Estratégias de prevenção do acidente vascular encefálico cardioembólico na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol.* 2006.

