



### **Consejo de Enfermedad de Chagas**

**Director Dr. Jorge E Mitelman**

**Coordinadores Generales:** Dr. Jorge E Mitelman/Dra. Luisa Giménez

#### **Expertos:**

**Argentina:** Dr. Ahmad Sabra Director Consejo de Enfermedad de Chagas Mazza Sociedad Argentina de Cardiología

**Bolivia:** Dr. Juan Justiniano Encina/Dr. Juan Uriona Villarroel

**Perú:** Dra. Ana María Macedo Linares de Quevedo

**Ecuador.** Dr. Fernando Aguirre Palacios

**Brasil:** Dra. Claudia Da Silva Fragata

**Paraguay:** Dr. Felipe Fernández Chamorro

**Chile:** Dr. Carlos Fernández Cabalin

**Colombia:** Dr. Alexander Álvarez Ortiz

**Venezuela.** Dr. Iván Mendoza

**Colaboradores:**

**ARGENTINA** Extensionistas Departamento APS-Facultad Medicina Fundación HA Barceló:  
Analía Romero/Marcos González

Colaboradoras asistentes: Gabriela Mora/ Díaz Florencia – Facultad de Medicina Fundación  
HA. Barceló.



## CONSEJO DE ENFERMEDAD DE CHAGAS

**Director Dr. Jorge E Mitelman**

### **Declaración sobre los enfermos asintomáticos serológicamente positivos**

La enfermedad de Chagas, afecta a entre 6 y 8 millones de personas y es endémica en 21 países de Latinoamérica, donde unos 70 millones de personas viven en áreas de riesgo. Sin embargo, el aumento de las migraciones y los viajes internacionales, han provocado la aparición de casos en Estados Unidos, Europa, Australia y Japón. Si bien el control vectorial en los países endémicos ha significado un enorme avance, existe una gran disparidad en cuanto a la disponibilidad de los métodos diagnósticos y el tratamiento de este mal. Algunas estimaciones indicarían que alrededor del 95% de los infectados desconocen su condición de tales y como consecuencia obvia, no son tratados. **El silencio** domina la evolución de la infección por *T. cruzi* y la “Enfermedad de Chagas” que la acompaña.

Un hecho agravante de las circunstancias descriptas, aunque paradójico, es el propio éxito sanitario en el control de la transmisión vectorial y transfusional. El logro de la contención de casos nuevos, aunque no todavía en la transmisión madre – hijo, la falta de jerarquía en el pensamiento clínico tienden a “**apagar**” y a “**olvidar**” la importancia del problema. Existe una necesidad perentoria que la “Enfermedad de Chagas” se transforme de una ocupación preponderantemente sanitaria en una preocupación cotidiana privilegiada de la atención médica. Solo así generaremos una conducta vigilante perseverante, consistente y genuina en el control de la endemia.

La organización de la atención para una patología definida se instala y crece en la medida en que se revelan los casos individuales y estos cuentan con un acompañamiento médico que **modifique** o procure modificar la evolutividad de la enfermedad, por todo esto se plantean los desafíos y oportunidades tanto para la prevención como para el control de este verdadero flagelo, focalizado en una de sus complicaciones más importantes como es la cardiovascular.

El estudio randomizado Benefit (tratamiento tripanocida con Benznidazol en pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica,) redujo significativamente la parasitemia, pero no redujo significativamente el deterioro clínico cardíaco a 5 años de seguimiento

Esto es planteado como un enorme reto para la salud pública latinoamericana, ya que afecta primordialmente a poblaciones vulnerables con necesidades básicas insatisfechas (NBI) y que requiere, en el momento de desarrollar su patología, recursos diagnósticos y terapéuticos de alto costo nos ha llevado a **el desarrollo de una nueva clasificación de la enfermedad**, donde se abordan aspectos innovadores como por ejemplo el abordaje de los portadores asintomáticos, el tratamiento del endotelio como un objetivo terapéutico precoz, así como utilización de diversos estudios para el diagnóstico y el tratamiento oportuno focalizados en evitar tanto la progresión de la enfermedad como sus complicaciones.

Uno de los problemas actuales tanto de la medicina como de la cardiología son los pacientes asintomáticos, el screening de los mismos (detección precoz, prevención secundaria), debiéndose utilizar herramientas diagnósticas de calidad en el sentido de la sensibilidad, especificidad y valor predictivo y por supuesto se han instalado controversias sobre su utilización masiva

Creemos que se debe poner especial énfasis en la necesidad de la investigación sobre la patología subclínica, la prevención de eventos cardiovasculares, optimizar el uso de los desarrollos tecnológicos y de los procesos de toma de decisiones, así como en la necesidad de nuevas terapéuticas además de las parasiticidas.

Esto contribuirá sin duda, a reducir las tremendas consecuencias sociales de esta patología, que llevan a la invalidez y no pocas veces a la estigmatización, afectando gravemente al individuo, a su familia y a la comunidad en su conjunto.

Prof. Dr. Jorge E Mitelman

Prof. Dra. Luisa Giménez

## **NUEVA CLASIFICACION CLINICA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS**

Consejo Enfermedad de Chagas Sociedad Sudamericana de Cardiología

AGUDO	VECTORIAL	CONGENITO	TRANSFUSIONAL	TRASPLANTES/ V. ORAL/ ACCIDENTES DE LABORATORIO							
CRÓNICO	ASINTOMATICO <u>SIN</u> PATOLOGÍA DEMOSTRABLE. EX INDETERMINADO.INACTIVO										
	<p>ASINTOMATICO <u>CON</u> PATOLOGIA SUBCLINICA.ACTIVO</p> <p><b>Enmascarado, silente, para confirmar el diagnóstico requiere nuevos estudios alternativos al ECG. El uso de otras herramientas diagnósticas revelaría hallazgos anormales en aproximadamente 20 a 30 % de los pacientes asintomáticos con ECG normal.</b></p> <p><b>El fenómeno de positividad con las mismas debe ser persistente o reproducible</b> La presencia de una prueba anormal identifica una posible alteración, debiéndose confirmar con controles periódicos y reiterarlas a los 6 meses. Dos pruebas anormales permitirían confirmar el diagnóstico. Si en el curso de los controles periódicos aumentase el número de pruebas positivas, indicarían evolutividad de la patología. Segmentos de alto riesgo de desarrollar la enfermedad. (asintomáticos con alteraciones subclínicas)</p>										
	<p><b>CON PATOLOGÍA DEMOSTRABLE</b></p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">CARDIOLÓGICA</td> <td style="vertical-align: top;"> <p>A. ARRITMIAS</p> <p>B. INSUFICIENCIA CARDIACA</p> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">DIGESTIVA</td> <td style="vertical-align: top;"> <p>MEGAVISCERAS</p> <p>DISAUTONOMIA</p> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">NEUROLÓGICA</td> <td style="vertical-align: top;"> <p>ACV</p> <p>ALTERACIONES SNP</p> <p>ALTERACIONES VISUALES</p> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">TROMBOEMBOLIAS</td> <td style="vertical-align: top;"> <p>SISTEMICAS/PULMONARES</p> <p>CEREBRALES</p> </td> </tr> </table>				CARDIOLÓGICA	<p>A. ARRITMIAS</p> <p>B. INSUFICIENCIA CARDIACA</p>	DIGESTIVA	<p>MEGAVISCERAS</p> <p>DISAUTONOMIA</p>	NEUROLÓGICA	<p>ACV</p> <p>ALTERACIONES SNP</p> <p>ALTERACIONES VISUALES</p>	TROMBOEMBOLIAS
CARDIOLÓGICA	<p>A. ARRITMIAS</p> <p>B. INSUFICIENCIA CARDIACA</p>										
DIGESTIVA	<p>MEGAVISCERAS</p> <p>DISAUTONOMIA</p>										
NEUROLÓGICA	<p>ACV</p> <p>ALTERACIONES SNP</p> <p>ALTERACIONES VISUALES</p>										
TROMBOEMBOLIAS	<p>SISTEMICAS/PULMONARES</p> <p>CEREBRALES</p>										

**Autores Mitelman J<sup>1</sup> Giménez L<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Prof. Titular Facultad de Medicina Barceló. Jefe Departamento APS Facultad de Medicina Barceló. Fellow SIAC y Sociedad Sudamericana de Cardiología. Director Consejo de Enfermedad de Chagas Sociedad Sudamericana de Cardiología.MT SAC/FAC

<sup>2</sup> Prof. Adjunto Facultad De Medicina Fundación HA Barceló. Coordinadora Departamento APS Facultad de Medicina Barceló. Fellow SIAC y Sociedad Sudamericana de Cardiología. Presidenta Red de Chagas Continente Americano MT SAC/FAC

**Expertos Integrantes del Comité de Enfermedad de Chagas-Sociedad Sudamericana de Cardiología**

**Argentina:** Dr. Ahmad Sabra Director Consejo de Enfermedad de Chagas Mazza Sociedad Argentina de Cardiología

**Bolivia:** Dr. Juan Justiniano Encina/Dr. Juan Uriona Villarroel

**Perú:** Dra. Ana María Macedo Linares de Quevedo

**Ecuador.** Dr. Fernando Aguirre Palacios

**Brasil:** Dra. Claudia Da Silva Fragata

**Paraguay:** Dr. Felipe Fernández Chamorro

**Chile:** Dr. Carlos Fernández Cabalin

**Colombia:** Dr. Alexander Álvarez Ortiz

Venezuela. Dr. Iván Mendoza

**Colaboradores:** Extensionistas Departamento APS Facultad de Medicina-Fundación HA Barceló  
Analía Romero/Marcos González

### **Introducción:**

El desarrollo de nuevos enfoques, de atención y diagnóstico del periodo crónico asintomáticos sin patología o inactivo y el tratamiento del crónico activo de la enfermedad de Chagas constituye un reto para la cardiología que deberá utilizar nuevos protocolos de estratificación de escalas de riesgo más allá de la disparidad de recursos y condiciones que separan a regiones apuntando a consolidar una línea a futuro que facilite el acceso a la salud confiable y asequible para dar soluciones a los portadores de esta enfermedad y poder influir en las estrategias de políticas de salud pública

### **Magnitud y severidad del problema**

EN 1990 la OMS informó que se estimaba en las Américas la existencia de 18.000.000 de infectados por *Tripanosoma Cruzi*. En el 2007 la misma organización estimó en 7.800.000 los infectados En el 2014 se transmitió que el número de infectados era de 5.700.000 Es decir en 25 años desaparecieron 12.300.000 infectados Estas cifras indicarían 500.000 muertes por año Estudios observacionales recientes que compararon la mortalidad en poblaciones con y sin diagnóstico de enfermedad de Chagas utilizando bases de datos reconocidas, analizaron veinticinco estudios, proporcionando datos sobre 10.638 pacientes, y 2739 eventos. Las estimaciones agrupadas revelaron que los pacientes con enfermedad de Chagas tienen una tasa anual de mortalidad significativamente mayor que los pacientes no chagásicos. Esta magnitud (estadísticamente significativa) del exceso de mortalidad pareció afectar por igual a los pacientes con síntomas leves, moderados o graves (con respecto a su base de referencia, mortalidad de fondo) (1) Otro estudio reciente comparó en donantes de sangre las tasas de mortalidad entre los seropositivos para Chagas y los sanos El estudio encontró que los seropositivos tenían riesgo de muerte por todas las causas 2 a ,3 (95% CI, 1.8-3.0) veces mayor que los seronegativos.(2) El director de la Iniciativa de Chagas en el Instituto de Salud Global de Barcelona (IS Global), Joaquim Gascón, manifestó que el estudio BENFIT, (el XII Taller de Chagas que se celebró en Barcelona el 3 de marzo del 2017), es una llamada de alerta para acelerar El diagnóstico, tratamiento e investigación para la enfermedad de Chagas.17-18% de los pacientes tanto del grupo tratado como del grupo placebo murieron en un periodo de cinco años, lo cual significa que unas 200.000 pacientes morirán de cardiomiopatía en los próximos cinco años. Esta cifra es comparable al número de mujeres en EEUU que morirán de cáncer de mama en el mismo período, En un artículo publicado en el Lancet sobre la carga económica mundial de la enfermedad de Chagas: un modelo de simulación computacional sus autores calcularon los costos de atención médica anuales y de por vida y los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) para individuos, países y regiones. Usaron una tasa de descuento del 3% para ajustar todos los costos y AVAD a los valores actuales. En promedio, una persona infectada incurre en US \$ 474 en costos de atención médica y 0 · 51 AVAD anuales. Durante su vida, una persona infectada acumula un valor presente

neto promedio de \$ 3456 y 3 · 57 AVAD. A nivel mundial, la carga anual es de \$ 627 · 46 millones en costos de atención médica y 806 170 AVAD. El valor presente neto global de las personas actualmente infectadas es de \$ 24 · 73 mil millones en costos de atención médica y 29 385 250 AVAD. La conversión de esta carga en costos resulta en costos anuales por persona de \$ 4660 y costos por persona de por vida de \$ 27 684. Los costos globales son \$ 7 · 19 mil millones por año y \$ 188 · 80 mil millones por vida. Más del 10% de estos costos emanan de los Estados Unidos y Canadá, donde la enfermedad de Chagas no ha sido tradicionalmente endémica. Una proporción sustancial de la carga surge de la pérdida de productividad debido a la mortalidad temprana.(3) La carga económica de la enfermedad de Chagas es similar o superior a la de otras enfermedades importantes a nivel mundial (p. Ej., Rotavirus \$ 2,000 millones, cáncer cervical \$ 4,700 millones) incluso en EE. UU. (Enfermedad de Lyme \$ 2,5 billones), donde la enfermedad de Chagas no ha sido tradicionalmente endémico, lo que sugiere un argumento económico para una mayor atención y esfuerzos para el control de la enfermedad de Chagas.

El Chagas enfermedad parasitaria de origen rural y oriunda de Latinoamérica se ha difundido a nivel mundial. Las migraciones tienen como motivo entre otros buscar oportunidades para poder salir de la pobreza, falta de alimentación, agua potable, la falta de empleo, la falta de acceso a la educación a la asistencia médica, buscando oportunidades de superación no siempre logradas al insertarse en las grandes ciudades en las llamadas villas miserias. La pobreza repercute directamente sobre el acceso a la vivienda digna, los servicios, la educación, el transporte y otros factores vitales para la salud y el bienestar generales. La pobreza es posiblemente el determinante individual más importante de la salud. *La OPS reconoce que las políticas e intervenciones en las que se abordan los determinantes sociales de la salud y se fomenta el compromiso de la sociedad en su totalidad de promover la salud y el bienestar, haciendo hincapié en grupos en situaciones de pobreza y vulnerabilidad, son requisitos esenciales para avanzar hacia el acceso universal a la salud y la cobertura universal de salud.*

Se denominan determinantes de la salud al conjunto de factores tanto personales como sociales, económicos y ambientales que determinan el estado de salud de los individuos o de las poblaciones. (4,5)

### **Mecanismos fisiopatológicos intervinientes propuestos en el desarrollo de la miocardiopatía (6,7)**

Agresión parasitaria directa o a través de una neuraminidasa

Teoría micro vascular

Teoría inmunológica

Teoría neurogénica

**Agresión parasitaria directa o a través de una neuromidasa**



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. El parásito 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) (8) aumentando la resistencia al flujo y alterando el estado normal de la micro circulación predisponiendo a la trombosis al incrementar la viscosidad y agregación plaquetaria. Diversos estudios señalan la persistencia del parásito en todos los individuos serológicamente positivos realizados a través de técnicas de alta sensibilidad PCR (reacción de polimerasa en cadena e inmunofluorescencia.) (9) La intermitente circulación de los parásitos podrían explicar los fenómenos de disfunción endotelial, alteraciones de la inmunidad y desbalance autonómico. En condiciones inmunosupresoras se exacerba la parasitemia, complicando el proceso inflamatorio.

En las formas crónicas los nidos parasitarios son relativamente escasos o ausentes, lo que no concuerda etiopatogénicamente con la frondosidad de la miocitosis y la fibrosis. Como contrapartida, estos componentes no se encuentran en las áreas cardíacas indemnes o en aquellas en las que existe fibrosis con ausencia de actividad inflamatoria. En la actualidad numerosos investigadores se inclinan por que la persistencia del parásito sería la única causa del desarrollo de la enfermedad ,proponiendo el tratamiento parasitario , casi como única intervención terapéutica (salvo en las complicaciones severas que requieren tratamientos sintomáticos) lo que fue hasta ahora discutido por otros grupos ya que las cantidades encontradas (de parásitos) en los cortes anatomopatológicos no estarían en relación con las lesiones desarrolladas y por otra parte la persistencia de la serología reactiva post-tratamiento generarían dudas sobre los criterios de curación y por ende las terapéuticas a indicar en portadores de infección crónica. Los efectos adversos que se presentan en ocasiones con los medicamentos antiparasitarios hace que no siempre sean seguidos estos tratamientos por los pacientes.

### **Teoría micro vascular:**

Desde las descripciones originales se mencionaba el hallazgo de alteraciones en los pequeños vasos coronarios en las necropsias de pacientes fallecidos por la enfermedad. Miguel Jörg describía una “capilaritis universal”.

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. (10)

El **endotelio** se puede definir como una monocapa que separa los tejidos de la sangre. Las células **endoteliales** tienen una multitud de funciones que son específicas a su localización. La principal función del **endotelio** es regular el flujo y la perfusión sistémicos a través de cambios en el diámetro y en el tono vascular.

La disfunción **endotelial** está caracterizada por un desbalance en los factores de relajación y contracción derivados del **endotelio**. Puede ser la causa o la consecuencia de enfermedades vasculares y es conocido medianamente como marcador de factores de riesgo cardiovascular.

La activación **endotelial** se refiere a la interacción entre células del sistema inmune (macrófagos y leucocitos) y las células **endoteliales**. La estrecha interacción entre el **endotelio** y la coagulación perpetúa la amplificación de la respuesta inflamatoria.

*Las alteraciones miocárdicas ocurren por una necrosis celular aditiva y progresiva iniciada y perpetuada por alteraciones en la micro circulación miocárdica.* Este mecanismo fisiopatológico podría utilizarse en el futuro para guiar la terapéutica.

*A su vez, habría un desequilibrio autonómico consistente en disfunción simpática y parasimpática en los pacientes chagásicos, que predispone a sus arterias coronarias a un estímulo constrictor.*

Algunos autores postularon la acción de la neuraminidasa (del parásito) que actuaría removiendo los grupos de ácido sialico electronegativos de los fosfoesfingolípidos de membrana (los cuales normalmente facilitan el flujo sanguíneo por rechazo electrostático) (8) aumentando la resistencia al flujo y alterando el estado normal de la microcirculación. Este daño o perturbación del endotelio, secundario

a la pérdida de ácido sialico, no solo dificultaría la microcirculación, sino que predispondría a la trombosis al incrementar la viscosidad y la agregación

plaquetaria. Otros autores informaron que el endotelio respondería a la acción de citoquinas inflamatorias alterando la producción del óxido nítrico (NO), el cual podría

tener una acción vinculante con la patogenia chagásica. (11,12)

Cualquiera que sea el mecanismo original, provocada la alteración endotelial, aumentarían la reactividad plaquetaria y la interacción plaqueta-célula endotelial y se producirían modificaciones en las proteínas estructurales y disturbios bioquímicos en

la transducción de señales, con cambios en la proliferación y en la función celular y respuestas inflamatorias. Una vez establecida la lesión en la microcirculación, la isquemia producirá 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.

Ante alteraciones funcionales como las descritas, el endotelio pone en juego los mecanismos de tromborresistencia, interviniendo entre otros factores el de von Willebrand (proteína producida por la célula endotelial y los megacariocitos en condiciones fisiológicas), el cual resultaría un marcador de perturbación endotelial y su aumento permite la detección anticipada de este fenómeno. Cualquiera que sea el mecanismo original, provocada la alteración endotelial, aumentarían la reactividad plaquetaria y la interacción plaqueta-célula endotelial y se producirían modificaciones en las proteínas estructurales y disturbios bioquímicos en la transducción de señales, con cambios en la proliferación y en la función celular y respuestas inflamatorias. Una vez establecida la lesión en la microcirculación, la isquemia producirá 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 llevaría a la isquemia y necrosis en focos, con posterior reparación con inflamación y fibrosis.

## **. 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 más investigadores consideran que el daño tisular es debido a una respuesta inmune con características de hipersensibilidad retardada. En última instancia, la presencia de auto inmunidad o/y de hipersensibilidad retardada implica que la regulación de la respuesta inmune no es adecuada. Durante la última década 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 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. 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 M<sub>2</sub>, 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. (13,14,15).

Los anticuerpos contra receptores muscarínicos M<sub>2</sub> y contra receptores adrenérgicos  $\beta_2$  han sido implicados en la patogenia de la disautonomía chagásica y en otras miocardiopatías; estos anticuerpos generan activación de dichos receptores, produciéndose un efecto "tipo-agonista. La fisiopatogenia de la miocarditis constituye el modelo clásico de injuria cardíaca seguida por una respuesta inmunológica del huésped que se traduce en inflamación, este uno de los ejes de la medicina experimental en la actualidad sobre el que se investigan nuevas estrategias o *targets* terapéuticos y en donde la inmunomodulación entra en juego. Esta respuesta inmunológica puede ser excesiva o inadecuada contribuyendo al daño miocárdico agudo, o bien persistir en el tiempo, produciendo cambios degenerativos crónicos como necrosis y fibrosis con el consecuente remodelado cardíaco, conduciendo a una miocardiopatía dilatada, arritmias, falla cardíaca y muerte. Existe una compleja interacción de citoquinas en relación con la inmunomodulación inflamatoria en la miocarditis.

Aproximadamente un 30% de los infectados tienen este tipo de inmunoglobulinas y su prevalencia crece cuando existen manifestaciones clínicas de disautonomía. La sensibilidad de los anticuerpos antirreceptores fue del 78,6% y la especificidad del 70,5%.

## **Teoría neurológica:**

El compromiso autonómico en la enfermedad de Chagas ha sido objeto de continuos estudios desde Carlos Chagas, continuando posteriormente Fritz Koberle al señalar las lesiones en el año 1955. Estudios histológicos han evidenciado disminución de la población neuronal. La sintomatología se evidencia por bradicardia e hipotensión. También se plantea que las alteraciones autonómicas presentes en la fase asintomática de la ECH están relacionadas con una alteración en la función del endotelio que compromete los reflejos de adaptación del sistema cardiovascular. A su vez, habría un

desequilibrio autonómico consistente en disfunción simpática y parasimpática en los pacientes chagásicos, que predispone a sus arterias coronarias a un estímulo constrictor. y a un incremento de la resistencia periférica (15,16,17,18)

La regulación de la contractilidad y de la frecuencia cardiaca se efectúa a través del sistema nervioso autónomo. En la Argentina se destacan los trabajos de Palmero y Iosa. La presencia de megavisceras por destrucción de los plexos autonómicos mioentericos, sobre todo el de Auerbach., confirmaría el compromiso del sistema nervioso autónomo. Han sido descritas la afectación de todas las vísceras huecas (megaesófago y megacolon), urinarias (megaureter y trastornos vesicales), y bronquios. Existe un "síndrome disautonómico" en la enfermedad de Chagas, asociado al compromiso miocárdico, de donde surge el nombre de "cardioneuromiopatía chagásica crónica". Otros autores la denominan a la enfermedad neurotripanosomiasis

Amorin y col, en estadios precoces de la enfermedad, utilizan la ergometría y el tilt test para estudiar los efectos del sistema nervioso autónomo de estos pacientes afirmando que sus resultados son acordes con los postulados de la denervación neuronal y el deterioro autonómico.

Junquera Jr. llama la atención por primera vez en la literatura referente a enfermedad de Chagas, sobre la relación entre la disautonomía y la muerte súbita.

Iosa y colaboradores han estudiado las perturbaciones del sistema autonómico definiendo la misma como cardioneuropatía.

La pérdida neuronal ocurre fundamentalmente en la etapa aguda de la enfermedad. La disautonomía parasimpática es un proceso precoz que puede estar presente antes de que sea evidente la disfunción ventricular sistólica y que se ha relacionado con la presencia de arritmias malignas y muerte súbita.

La inflamación y fibrosis serían la causa de la denervación de las fibras vágales, de la destrucción de las células neuronales ganglionares y la circulación de anticuerpos antimuscarínicos, que provocarían desensibilización y regulación en baja de los receptores específicos.

La patogénesis de las alteraciones simpáticas es similar al de las vágales, presentando denervación y presencia de anticuerpos beta-adrenérgicos. (13,14,15,16)

Habría un desequilibrio autonómico consistente en disfunción simpática y parasimpática en los pacientes chagásicos, que predispone a sus arterias coronarias a un estímulo constrictor. La importancia clínica de estos hallazgos radica en relacionarlos con los síntomas de angina referidos por los pacientes y en su contribución al avance hacia la miocardiopatía chagásica crónica, de aquellos pacientes que posean esta anomalía de la vasomoción en la fase crónica sin patología demostrada. (12)

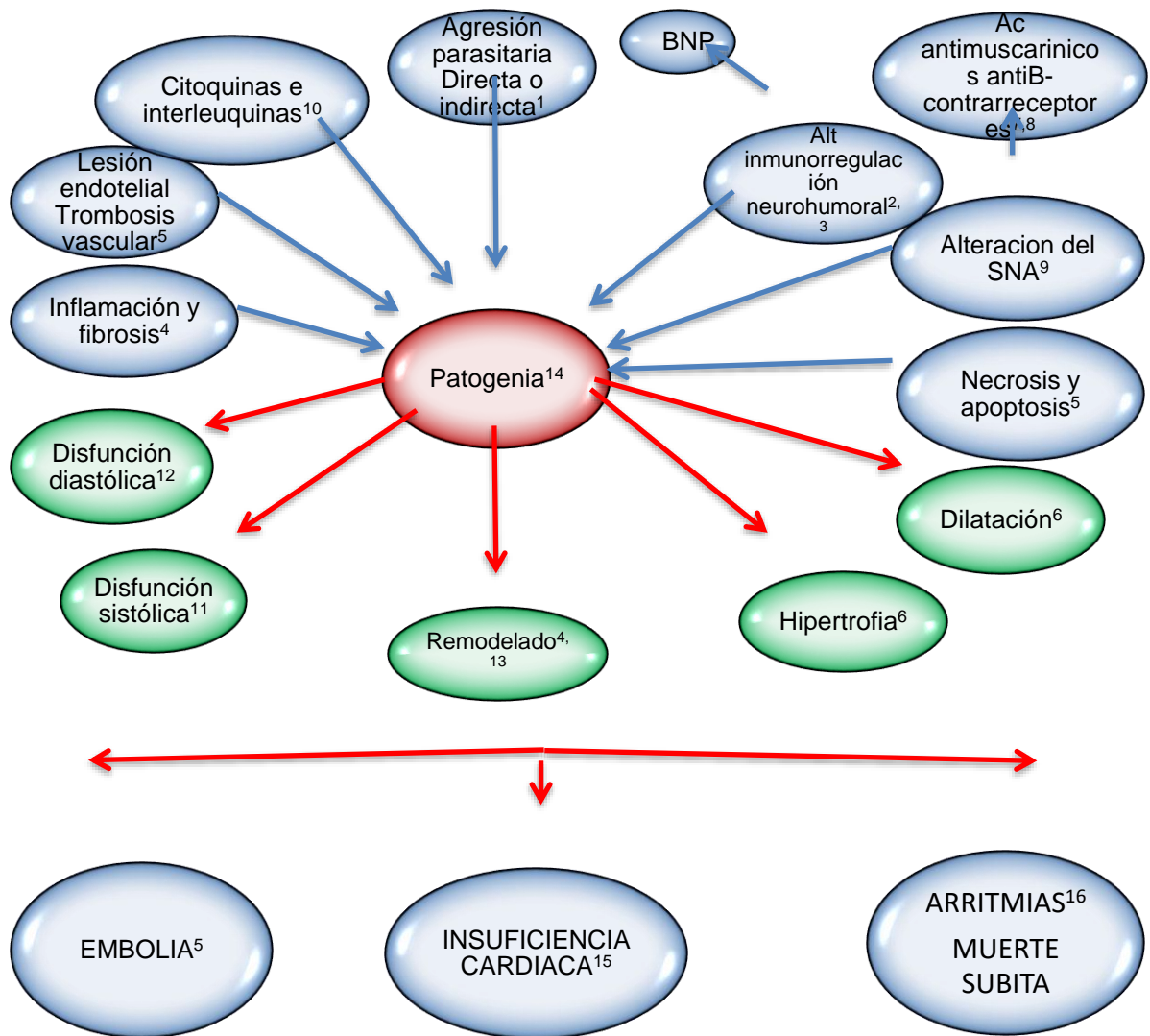
La alteración del sistema nervioso autónomo probablemente además contribuiría al desarrollo y evolución de la miocardiopatía. El daño ganglionar intramural inicial en el miocardio es principalmente parasimpático y segmentario; también sucede denervación simpática, pero existe hiperactividad simpática en esta etapa ("cardiomiopatía parasimpática priva"), la cual se ha relacionado a la muerte súbita y a la posterior progresión de la dilatación miocárdica. (13,14)

Estudios histológicos han evidenciado disminución de la población neuronal parasimpática. Las manifestaciones del sistema nervioso autonómico alteradas son detectadas actualmente mediante maniobras posturales, estudios de variabilidad de la frecuencia, dispersión del QT y anticuerpos antirreceptores (15,16,17,18,19,20,21,22,23,24)-. La sintomatología se evidencia

por bradicardia e hipotensión. También se plantea que las alteraciones autonómicas presentes en la fase asintomática de la ECH están relacionadas con una alteración en la función del endotelio que compromete los reflejos de adaptación del sistema cardiovascular. A su vez, habría un desequilibrio autonómico consistente en disfunción simpática y parasimpática en los pacientes chagásicos, que predispone a sus arterias coronarias a un estímulo constrictor, y a un incremento de la resistencia periférica

**En resumen,** la miocardiopatía chagásica constituye una forma inflamatoria y vascular de miocardiopatía dilatada que lleva a una amplia fibrosis cardíaca con un deterioro progresivo de la función contráctil ventricular. (6).

Fisiopatología de la miocardiopatía Chagásica Fig.1



## PRUEBAS ESTANDAR DE FUNCIONAMIENTO AUTONOMICO

PRUEBA	METODOLOGIA	ANALISIS
<b>VALSALVA</b>	ESPIRACION FORZADA CON GLOTIS CERRADA.  DESCENSO RETORNO VENOSO Y VM CON CAMBIOS TA Y FC	RAMAS AFERENTES ;EFERENTES Y CONTROL ENCEFALICO DE BARORECEPTORES
<b>RESPUESTA A LOS CAMBIOS DE POSICION</b>	CAMBIO DE POSICION DE ACOSTADO A POSICION DE PIE:RELACION ENTRE FC MAS ALTA Y MAS BAJA	NEUROPATIA AUTONOMICA
<b>EJERCICIO ISOMETRICO</b>	AUMENTO FC;TA Y VM	INDEMNIDAD DEL SN EN SUS COMPONENTES PERIFERICOS

<b>TEST DEL FRIO</b>	REDUCCIÖN FLUJO SANGUINEO CON AUMENTO TAS	FENOMENO REFLEJO MEDIADO POR FIBRAS AFERENTES DE DOLOR Y TEMPERATURA;EFERENTES VASOCONSTRICTORAS SIMPATICAS
----------------------	---	---

PEG	FC	INTEGRIDAD DEL NS
-----	----	-------------------

Los pacientes chagásicos asintomáticos sin cardiopatía demostrable presentan durante la ergometría una alta prevalencia de signos de disautonomía, como la incompetencia cronotrópica y la prolongación del intervalo QTc durante el esfuerzo. La prueba ergométrica graduada es un método de diagnóstico incruento, confiable y de relativo bajo costo que puede contribuir al diagnóstico temprano de las alteraciones disautonómicas y de la repolarización ventricular y así identificar a los pacientes chagásicos con mayor riesgo de muerte súbita arritmogénica.

La presencia de una prueba cardiovagal anormal identifica una posible alteración autonómica, debiéndose confirmar con controles periódicos y reiterarlas a los 6 meses. Dos pruebas cardiovagales anormales permitirían confirmar el diagnóstico. Si en el curso de los controles periódicos aumentase el número de pruebas positivas, indicarían evolutividad de la disautonomías.

Tilt Test pasivo

Anticuerpos antireceptores muscarínicos

Para la detección de anticuerpos antirreceptores se utiliza el método de inmunoensayo ELISA (como antígeno, un péptido sintético cuya secuencia aminoacídica es idéntica al receptor muscarínico colinérgico, cuyos resultados se miden en longitud de onda).

Los anticuerpos contra receptores muscarínicos  $M_2$  y contra receptores adrenérgicos  $\beta_2$  han sido implicados en la patogenia de la disautonomía chagásica y en otras miocardiopatías; estos anticuerpos generan activación de dichos receptores, produciéndose un efecto "tipo-agonista. Aproximadamente un 30% de los infectados tienen este tipo de inmunoglobulinas y su prevalencia crece cuando existen manifestaciones clínicas de disautonomía. La sensibilidad de los anticuerpos antirreceptores es del 78,6% y la especificidad del 70,5%.

Exploración del endotelio:

Trombomodulina

Factor Von Willebrandt: (VN: 0,5 a 1,50 UI/ml) .

Eco Doppler braquial:(CLASE IIC)

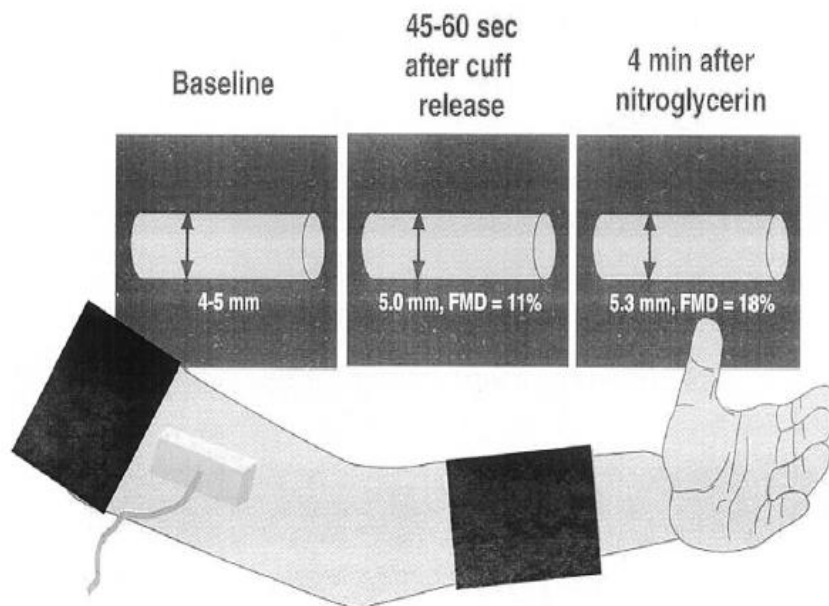
*Ultrasonografía:* se utiliza un ecocardiografo midiéndose con transductor de 7,5 MHz el diámetro y flujo de la arteria humeral basal y posisquemias por compresión

(con el mango del tensiómetro insuflado hasta 200 mm Hg), durante cinco minutos para respuesta endotelio dependiente y posteriormente antes de la administración de nitroglicerina sublingual y después de ella para evaluar la reacción endotelio independiente (método de Celejmajer). Se

consideran anormales respuestas del diámetro de la arteria inferiores al 10% del basal. El estudio se debe realizar

con supresión de fármacos que pudiesen influir la respuesta vasodilatadora o la frecuencia cardiaca (aspirina, antiinflamatorios, antioxidantes, sedantes, vasodilatadores y otras) y reposo de 20 minutos antes de iniciarlos.

Esquema de la técnica de medición de la función endotelial estandarizada según las Guías de procedimientos



#### Transductor

Traducción: Baseline: Basal After cuff reléase: Luego de liberar el manguito After nitroglycerin: Luego de nitroglicerina FMD: Dilatación Mediada por Flujo

Adaptado de cita: Corretti M C, Anderson T J, Benjamin E et al: Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. JACC 2002; 39 (2): 257-265.

Estudios radioisotópicos

Tomografía computarizada multi capa (multislice) (descartar coronariopatía)

#### **Gammagrafía de inervación miocárdica con 123-I-metayodobencilguanidina (MIBG)**

Es una técnica de utilidad en centros de alta complejidad. Courbon et al señalan que la MIBG cardíaca es más sensible que los test autonómicos para la detección precoz de la disfunción autonómica silente asociada. . La resonancia magnética es importante realizarla para detectar la extensión y gravedad de la fibrosis miocárdica

Evaluación del sustrato anatómico miocárdico

Electrocardiograma de señal promediada (CLASE IIB)



*Electrocardiografía de alta resolución:* Las señales se registran a través de tres derivaciones bipolares, ortogonales Z, Y, X, que se promedian. El análisis se realiza mediante el sistema de dominio de tiempo, la frecuencia de corte utilizada es de 40 Hz. Los valores aceptados como normales son los criterios del Expertus Consensus Document (QRS < 114 mseg, RMS 40 > 20 uV, LAS 40 < 38 mseg),

considerando positivos la anormalidad de los tres.

Estudio de la fibrosis (CLASE III.C)

Péptido natriurético del Tipo B (BNP).

### **Estudio del aparato digestivo**

Tránsito Esofágico y Manometría. (Clase I. C)

Seriada gastroduodenal. (Clase I. C)

Ecografía de la vesícula y las vías biliares. (Clase II.B).

Colon por enema. (Clase I.C)

### *2010 Consenso internacional sobre el periodo crónico (27)*

Surge así el concepto que la simple presencia de serología reactiva debe ser considerada como factor de Riesgo de desarrollo de Miocardiopatía y de MS. Que esto pueda ocurrir en un Tiempo Alejado No Quita que debemos Prevenirlo configurando Protocolos que tiendan a Evitar el Remodelado, Mejoren la Disfunción Endotelial y Homogenicen los períodos Refractarios. Es Menester Jerarquizar el pensamiento cardiológico. Modificarlo en Relación a la Fenomenología que observamos. *El paciente debe ingresar a prevención secundaria*

En el trabajo del Dr. Diego Ávila Sánchez **Resonancia magnética cardíaca (RMC) en la miocardiopatía chagásica crónica. Una herramienta para optimizar el diagnóstico, la estratificación de riesgo y el pronóstico** publicado en la Rev. costarric. cardiol vol.22 n.1 San José Jan. /jun. 2020 sostiene que la RMC, mediante la detección de edema, hiperemia y fibrosis miocárdica, permite identificar tempranamente la afectación cardíaca subclínica en los individuos con enfermedad de Chagas en la fase crónica indeterminada de la enfermedad. En pacientes con serología positiva por T. Cruzi asociado a ECG y la Radiografía de Tórax normales, la RMC detecta afectación miocárdica subclínica en aproximadamente la tercera parte de los casos. Debido a lo anterior la resonancia magnética cardíaca es una robusta herramienta capaz de mejorar el diagnóstico, la estratificación de riesgo y el pronóstico de estos pacientes, con miras a mejores y oportunas intervenciones terapéuticas.

**Crónico Asintomático Activo:** con lesiones subclínicas con daño miocárdico progresivo que constituyen **segmentos de riesgo** (descartadas otras concomitancias cardiovasculares <sup>(6)</sup> Estas alteraciones subclínicas anticiparían la enfermedad o podrían ya considerarse la enfermedad. De ahí surge la importancia de realizar medicina preventiva antes que una medicina intervencionista, paliativa y de alto costo sanitario.

*Eventos fisiopatológicos concurrentes, simultáneos activarían el desencadenamiento de la miocardiopatía. No sería un hecho aislado ni epifenómenos ni comorbilidades sino pródromos provocados por la confluencia de procesos dinámicos que ocasionarían la llamada tormenta perfecta de Sebastián Jünger) No sería un solo mecanismo el interviniente sino una secuencia que conduciría a la etapa sintomática.*

Para prevenir la enfermedad sería importante identificar los individuos con alto riesgo de desarrollarla e implementar métodos de pesquisa estandarizados que puedan aplicarse en diferentes segmentos poblacionales y en todas las áreas geográficas. La pesquisa no tendría como único objetivo descubrir la enfermedad (prevención secundaria), sino también identificar a las personas de riesgo de desarrollarla. Esta intervención realizada en estos individuos, sería importante para reducir la morbilidad y la mortalidad. La identificación de personas de estas características, contribuiría a la verdadera prevención primaria con programas de seguimiento que permitirían la atención y control de los afectados. La pesquisa activa es una herramienta fundamental de la atención primaria de la salud. Los estudios de seguimiento de Pinto Díaz, Puigbo y Manzullo señalan que la edad de mayor riesgo y complicaciones se encuentra entre los 38 y los 42 años.

Los individuos con riesgo en la población general si no se identifican precozmente ocasionan un diagnóstico tardío de la enfermedad cuando ya están instauradas las complicaciones discapacitantes o incapacitantes.

El control depende en gran medida de un diagnóstico precoz y adecuado, un seguimiento minucioso así como de la identificación y control de los factores de riesgo asociados ya que el desarrollo de la enfermedad ocasiona importantes costos al sistema de salud (internaciones, tratamientos medicamentosos y de implantación de diversos dispositivos electrónicos), al rendimiento en la actividad laboral por ausentismo, al sistema social por jubilaciones precoces, a la familia que debe encargarse de su cuidado y a la comunidad en su conjunto. En esta etapa enmascarada o encubierta no son detectados cambios subclínicos por métodos tradicionales y por lo tanto difícil de diagnosticar por ese motivo el riesgo es que el médico asuma que no deben tratarse ni evaluarse. Por estas razones tiene un subregistro y un sesgo al no profundizar los estudios en esta etapa que conducirían inexorablemente a la cardiopatía chagásica abruptamente.

El hallazgo de alteraciones endoteliales o disautonómicas permitiría identificar pacientes vulnerables o de riesgo, de presentar miocardiopatía en un lapso variable en años que deberán ser incluidos en prevención secundaria a pesar de no presentar manifestaciones clínicas objetivables con la metodología actual. Por eso con la finalidad de retrasar o impedir la enfermedad, proponemos flujogramas para la detección de alteraciones precoces. La detección de estas alteraciones fisiopatológicas permitirá, en el futuro, crear algoritmos no solo de diagnóstico sino también de tratamiento.

A la estrategia de eliminación del vector debe agregarse la educación a la población sobre la necesidad del control periódico.

Las nuevas tecnologías diagnósticas permiten detectar poblaciones críticas, que deberán originar estrategias diferentes en salud pública, con médicos entrenados en atención primaria, cardiología y prevención, educando a la comunidad en su conjunto sobre la naturaleza de esta enfermedad. Conjuntamente el estado debe establecer políticas de desarrollo económico e inclusión social en forma sostenida.

#### **Antecedentes sobre lesiones subclínicas bibliográficas:**

En el estudio de *Pereira Barreto et al* evaluando 16 pacientes chagásicos asintomáticos y con ECG y radiografía de tórax normales, evidenciaron anomalías tales como hipertrofia (31%), degeneración de las fibras miocárdicas (50%), edema intersticial (43%), fibrosis (12%) e infiltrado inflamatorio (37%). (32)

*Estudios anatomopatológicos de Carrasco y colaboradores* (han demostrado lesiones cardíacas en pacientes sin cardiopatía aparente que fallecieron por otras causas. Estos cambios incluyen la carditis con afectación del epicardio, miocardio y endocardio, Lesiones inflamatorias focales, generalmente aisladas, asociado a una infiltración linfocítica y miocitólisis infiltración perivascular que afecta principalmente los vasos de pequeño calibre. Estas alteraciones, aunque generalmente no presentan intensidad suficiente para llevar al deterioro de la función miocárdica a los disturbios en la conducción y génesis del impulso eléctrico del corazón que pueden ser evidenciados clínicamente o por métodos complementarios, como el electrocardiograma (ECG) y la ecocardiografía, observadas utilizando métodos que posibiliten una evaluación funcional cardíaca de carácter cuantitativo y regional. El Doppler tisular posibilitó la detección precoz de anomalías contráctiles en pacientes chagásicos en forma indeterminada y con ecocardiograma normal, particularmente en el septo interventricular, pudiendo ser útil en la estratificación de riesgo de estos pacientes. (37)

Ribeiro AL1, Rocha MO en su trabajo sobre *Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis* escribieron Es necesario reevaluar el concepto de forma indeterminada, redefiniendo los criterios diagnósticos y el manejo terapéutico. La evaluación clínica y no invasiva puede permitir la estratificación individual del riesgo. Las intervenciones terapéuticas pueden ser beneficiosas en grupos de alto riesgo. Cuando se somete a pruebas cardiovasculares avanzadas, estos pacientes pueden presentar anomalías significativas. El pronóstico de la forma indeterminada no es igualmente bueno: después de 5 a 10 años, un tercio de los pacientes tendrá cardiopatía. La muerte súbita, puede ser la primera manifestación de la enfermedad de Chagas, (38)

Storino R; Milei J; Beigelman R et al en *Enfermedad de Chagas 12 años de seguimiento en área urbana*. Rev. Argent cardiol. 1992-205 concluyeron: Estos métodos han sido un aporte fundamental en el estudio del paciente chagásico asintomático que cursa la etapa latente de la enfermedad y sin cardiopatía aparente dado que han permitido demostrar el daño miocárdico precoz justificando la impresión de que la antigua distinción entre infectados y enfermos sería un eufemismo.

En el trabajo *Función endotelial y concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad en pacientes con enfermedad de Chagas que viven en áreas no endémicas* de Álvarez A; Sityes Heras Poyato S et al se observó una reducción de la DMN (dilatación mediada por nitroglicerina) que sugiere una disfunción de las células de músculo liso vascular en pacientes con una fase inicial de la MCC residentes en un área no endémica. Los pacientes que se encontraban en las fases iniciales de la forma indeterminada de la MCC presentaban valores de PCR reactiva

más elevados. Esta observación podría estar relacionada con la respuesta inflamatoria a la infección o con la afección cardiovascular inicial. Rev.Esp. Cardiol. 2011;64 (10):891-896

*En hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos.* Rigou DG<sup>1</sup>, Gullone N, Carnevali L, concluyen que el ecocardiograma y Doppler constituye un método más sensible para detectar compromiso cardíaco en pacientes chagasicos asintomáticos, evidenciando anomalías en muchos casos en los que no hay alteraciones en el ECG. La inversa paciente con ECG anormal y ecocardiograma y Doppler normal si bien es posible, es mucho menos frecuente. En consecuencia, se postula que para definir la etapa indeterminada de la enfermedad de Chagas debe incorporarse el eco y Doppler como recurso diagnóstico de rutina dado el alto porcentaje de casos en que se detecta participación cardíaca en ausencia de alteraciones clínicas, radiológicas y electrocardiografías en Chagas asintomático. (39)

*Acquatella Gómez Mancebo et all Imaginología en el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad de Chagas.* En un artículo de revisión

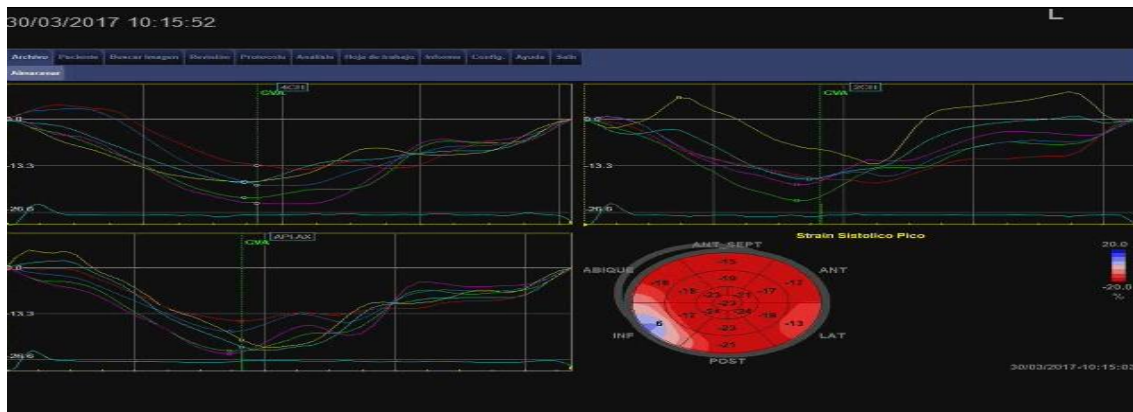
En Hallazgos en ecocardiografía Doppler el Dr. Acquatella y colaboradores escribieron pueden detectarse trastornos contráctiles segmentarios de las paredes del VI, lo más común es en la pared posteroinferior prevalencia del 20% en 1164 sujetos asintomáticos y del 23% en los sintomáticos o con IC. Función diastólica. Las presencias de disfunción diastólica junto con niveles elevados de BNP permitieron detectar daño miocárdico inicial.

Es importante señalar que al contrario de estudios anteriores que sugieren que la disfunción diastólica es más precoz que la sistólica el estudio con Doppler tisular ha demostrado que la sistólica se presenta precozmente. Las alteraciones de la contracción en algunos segmentos miocárdicos sugerirían un carácter progresivo de la afectación miocárdica (40)

*Nunes M, Badano L, Marín Neto J; Edvaner T et al* en Evaluación de imágenes multimodales de la enfermedad de Chagas: un consenso de expertos del Departamento de Imágenes Cardiovasculares de Brasil (DIC) y la Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares (EACVI) (Eur Heart J imágenes cardiovasculares 2918;19(4)459-460

doi: 10.1093/ehjci/jex154 El uso adecuado y eficiente de las imágenes cardíacas es fundamental para diagnosticar la afectación cardíaca en la enfermedad de Chagas, estadificar la enfermedad, evaluar el pronóstico de los pacientes y abordar el manejo. La ecocardiografía es la modalidad de imagen más común utilizada para evaluar y dar seguimiento a los pacientes con enfermedad de Chagas. La presencia de anomalías ecocardiográficas es de suma importancia, ya que permite estadificar a los pacientes según la evolución de la enfermedad. En las primeras etapas de la afectación cardíaca, la ecocardiografía puede demostrar anomalías segmentarias del movimiento de la pared del ventrículo izquierdo, principalmente en los segmentos basales de las paredes inferiores, inferolaterales y el vértice, que no pueden atribuirse a arterias coronarias obstructivas y concluyen .Las imágenes cardíacas son cruciales para detectar el compromiso cardíaco en pacientes con enfermedad de Chagas, estadificar la enfermedad y estratificar el riesgo del paciente y abordar el manejo. Queda por abordar cómo proporcionar un diagnóstico más temprano de compromiso cardíaco y mejorar la estratificación de riesgo de los pacientes utilizando diferentes modalidades de imágenes.

En los pacientes sin patología demostrada, *la aplicación del Doppler tisular (DT) y el strain bidimensional*, permiten obtener conocimiento de la deformación (strain) y la velocidad de la deformación (strain rate), tanto regional como global, de las distintas cámaras cardíacas Con el empleo del DT se ha podido constatar disfunción diastólica temprana y con el uso del speckle tracking ha permitido la detección de disfunción sistólica incipiente. (41)



Esquema que muestra las curvas del Strain longitudinal sistólico del ventrículo izquierdo en las distintas proyecciones apicales de un paciente con enfermedad de Chagas crónico sin cardiopatía demostrada.

Se puede observar que en el “ojo de buey” se evidencia una zona de color blanquecina y esto representa un valor de Strain sistólico bajo a nivel de la pared ínfero-septal, en su tercio basal y medio. Estudio realizado por Dr. Jorge Tazar y reproducido con su autorización.

En el artículo de los Dres. Cianciulli ;Sacheri,Papantoniou et al *Use of tissue Doppler imaging for the early detection of myocardial dysfunction in patients with the indeterminate form of Chagas disease.*concluyeron los resultados del estudio demostraron daño miocárdico sistólico y diastólico temprano del VI en el VD en pacientes con la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas por TDI. Rev. Soc. Bras Med Trop. 2020 Feb 21;53: e20190457. doi: 10.1590/0037-8682-0457-2019. eCollection 2020.

*Marcia Maria Noya-Rabelo, Carolina The Macedo, Tician Larocca**The Presence and Extension of Myocardial Fibrosis in the Undetermined Form of Chagas' Disease: A Study Using Magnetic Resonance.* Concluyeron: La presencia de fibrosis en la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas tiene una frecuencia y extensión similar a la de la forma cardiaca sin disfunción, lo que sugiere que la primera forma parte de un espectro de enfermedad subclínica, en lugar de carecer de compromiso cardíaco.

La fibrosis miocárdica no solo revela aspectos importantes de la fisiopatología de la enfermedad, sino que tiene un significado clínico ya que su progresión puede ocasionar lesiones en el sistema de conducción, contribuyendo a generar arritmias, así como la disfunción ventricular sistólica y diastólica, además de favorecer fenómenos tromboembolicos en áreas hipo y acineticas. (42)

*Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Ávila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas disease: a marker of disease severity. J Am Coll Cardiol. 2005; 46:1553-8*

*Concluyeron en su presentación* La fibrosis puede encontrarse en pacientes en fase indeterminada, y se puede precisar el grado de fibrosis miocárdica, la progresión desde estadios incipientes a estadios más severos de la enfermedad y determinar la correlación inversa con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Con RM es posible cuantificar la fibrosis miocárdica en las etapas iniciales, incluso en los casos asintomáticos, pudiendo establecer los factores pronósticos y proporcionando una información única para la clasificación clínica de la enfermedad

*Marín Neto y Colab* en un trabajo de su autoría concluye Existe amplia evidencia experimental y clínica de anomalías microvasculares funcionales y estructurales que ocurren en pacientes y amplifican la inflamación crónica en el tejido miocárdico. Es posible idear intervenciones terapéuticas apropiadas dirigidas a revertir el proceso inflamatorio y / o alteraciones autonómicas causadas por la infección por *Tripanosoma cruzi*. Esos trastornos microvasculares probablemente constituyan al menos un factor auxiliar que potencie o ralentice la progresión de las anomalías microvasculares para afectar positivamente la historia natural de la miocardiopatía de Chagas. (43)

En un reciente trabajo observacional, retrospectivo en el cual se incluyeron 74 Pacientes chagásicos y 28 sanos presentado *para evaluar la disautonomía con ergometría se concluyó*. Los pacientes chagásicos asintomáticos sin cardiopatía demostrable presentaron durante la PEG una alta prevalencia de signos de disautonomía, como la incompetencia cronotópica y la prolongación del intervalo QT durante el esfuerzo. La PEG es un método diagnóstico incruento, confiable y de bajo costo para identificar pacientes disautonómicos. Los chagásicos presentaban menor frecuencia basal, menor frecuencia cardíaca máxima y mayor frecuencia de arritmias ventriculares durante el ejercicio) (20)

*En una presentación de los Dres. Ribeiro Costa Rocha conclúan: La estratificación del riesgo individual a través de métodos clínicos y no invasivos puede permitir el reconocimiento de grupos de riesgo aumentado, susceptibles de intervenciones terapéuticas. Es necesaria una reevaluación de los pacientes en este estadio (38)* En los últimos años con las técnicas del speckle tracking, han emergido nuevos indicadores que ponen de manifiesto alteraciones en el desempeño miocárdico en pacientes con serología positiva, asintomáticos y con ecocardiograma convencional normal, es decir, sin cardiopatía demostrable.

*Los potenciales ventriculares tardíos son frecuentemente encontrados en la enfermedad de Chagas y en un elevado número de pacientes que son totalmente asintomáticos (22,23).*

*Eón H; Guzmán J; Morillo C Alteración lineal de la variabilidad de la frecuencia cardíaca Revista Iberoamericana de arritmias*

La estratificación de riesgo de sujetos con enfermedad chagásica en la fase asintomática se ha convertido en un reto de la investigación clínica de esta entidad. Estudios previos realizados en nuestro laboratorio se ha documentado alteraciones tempranas importantes en el balance autonómico cardíaco caracterizado inicialmente por un incremento del tono simpático con una disminución progresiva del tono vagal que termina en una denervación total con alteración de los reflejos cardiovagales que contribuye a la manifestación clínica de arritmias y muerte súbita (44)

*Salles G, et all. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease:* El QTd electrocardiográfico y la dimensión sistólica final del VI ecocardiográfica fueron los predictores de mortalidad más importantes en pacientes con enfermedad de Chagas. La frecuencia cardíaca, la presencia en el ECG de ondas Q patológicas, PVC frecuentes y LAFB aislado mejoraron la estratificación del riesgo de mortalidad. (45)

Mitelman y Col. (15) destacaron que, en 210 sujetos con serología reactiva para Chagas, tanto en los 108 sin manifestaciones clínicas como en los 102 con arritmias, la prevalencia de los anticuerpos era del orden del 30/35% respectivamente. Por otra parte, en los que presentaban un incremento en la

dispersión del QT la prevalencia de los anticuerpos era superior al 90%, (dispersión del QT mayor a 65 milisegundos).

*En razón de la elevada prevalencia de Ac. anti M<sub>2</sub> que mostraban algunas evaluaciones preliminares en pacientes chagásicos, nos propusimos extender la detección de esa inmunoglobulina con actividad farmacológica a un universo más amplio de infectados por T. cruzi realizando un muestreo en diferentes Instituciones de países de América Latina (México, El Salvador, Panamá, Bolivia, Brasil, Argentina (con participación de varios centros de la Capital Federal, Provincias Salta, Santa Fe, Entre Ríos, Tucumán)) . Se utilizó a tal fin una evaluación descentralizada empleando un reactivo normatizado y producido industrialmente en forma regular. Los Ac anti M<sub>2</sub> estaban presentes con una frecuencia que es común en los diferentes grupos estudiados y con independencia de las formas clínicas que dividen a los infectados como crónicos sin patología o cardiopatas. Aproximadamente un 30% de los infectados tenían este tipo de inmunoglobulinas y su prevalencia crecía cuando existían manifestaciones clínicas de disautonomía. La sensibilidad de los anticuerpos antireceptores fué del 78,6% y la especificidad del 70,5%.) (29).*

*Madei E; Matheus N; Coury P et al Envolvimiento de auto-anticorpos na fisiopatología de Doença de Chagas*

La presencia de auto anticuerpos funcionalmente activos con reactividad contra receptores muscarinicos colinérgicos en pacientes con diferentes compromisos cardiacos (pacientes con ECG/Eco Normal, pacientes asintomáticos con ECG normal y con alteraciones ecocardiografías/pacientes sintomáticos con alteraciones ECG/ecocardiografías y pacientes sintomáticos graves. , muestran que la presencia de anticuerpos funcionales inducen disfunción ventricular. *El trabajo de Emiliano Medei y Col.* mostró que la presencia de anticuerpos muscarinicos estaba asociada a una dQT, áreas eléctricas negativas, diámetro diastólico del VI y fracción de eyección alteradas. (46)

## **CONSOLIDACION DE AVANCES**

*Score Integrado para detectar precozmente alteraciones que conducirían al desarrollo de complicaciones cardiacas en pacientes crónicos activos. Análisis de riesgo y posibles tratamientos (Mitelman-Giménez) (47;48)*

Con el abordaje de la enfermedad mediante herramientas y pruebas diagnósticas lo suficientemente validadas y de acuerdo a la asociación entre ellas se determina hacer un seguimiento de los pacientes más comprometidos y utilizar distintas terapéuticas según el daño encontrado. Es importante señalar que se pueden utilizar otros estudios para detectar lesiones subclínicas que tengan la misma clase de recomendación y el mismo nivel de evidencia que se utilizó en este score

<b>Tratamiento Parasitida</b> <b>Benznidazol</b> <b>Nifurtimox</b>  <b>En niños y adolescentes menores de 18 años</b> <b>Mayores de 18 años, a criterio del medico</b>	<b>Exploración del sistema nervioso autónomo</b>	Anticuerpos antireceptores muscarínicos	3	Clase I/n e C	<b>β Bloqueantes</b> <b>Atenolol 25-50 mg</b> <b>Metoprolol 25-100</b> <b>Simpaticomimético</b> <b>Midodrine 2,5-5 mg c/4 hs</b>
		Ergometría	3	Clase I/n e C	
		Presurometría-Non Dipper	3	Clase I/n e C	
		Índice ambulatorio de rigidez arterial	3	Clase IIa, n e B	
		Variabilidad de la frecuencia cardíaca.	2	Clase I/n e C	
		Análisis de la dispersión del QT	2	Clase IIb/n e C	
	<b>Exploración del endotelio:</b>	Trombomodulina soluble	3	Clase I/n e C	<b>Quinapril</b> <b>Simvastatina</b> <b>Bloqueantes Cálccicos</b>
		Eco Doppler braquial	3	Clase I/n e C	
		<b>Evaluación del sustrato anatómico miocárdico</b>	Ecocardiograma Bidimensional con Doppler. Doppler Tisular	4	
	Electrocardiograma de señal promediada		2	Clase IIIb/n e B	
	Marcadores de fibrosis		3	Clase IIb/ n e C	
	<b>Score de riesgo</b>	Leve	1-9		
Moderado		10-18			
Severo		19-25			





<b>Exploración del sistema nervioso autónomo</b>	Gammagrafía miocárdica con Iodo -123 mIBG	3	Clase I/n e C
<b>Exploración del endotelio:</b>	SPECT defectos reversibles De perfusión y coronarias normales	3	Clase I/n e C
<b>Evaluación del sustrato anatómico miocárdico</b>	Resonancia Magnética con gadolinio	2	Clase III b/n e B
	Ventriculografía radioisotópica gatillada	3	Clase II b/n e C
<b>Score de riesgo</b>	Leve	1-9	
	Moderado	10-18	
	Severo	19-25	

de la histopatología que trae consecuencias para poder resolver la situación del importante número de pacientes que se encuentran en el periodo crónico sin patología demostrable de esta enfermedad al sostener: Un grupo de expertos considera que el parásito desencadena toda la patología y su *eliminación con tratamiento parasiticida lograría la cura total*. Consideran que no hay evidencias, sobre el significado de las alteraciones subclínicas ya que *no hay trabajos multicéntricos que avalarían los procesos fisiopatológicos* que son definidos como epifenómenos sin ningún tipo de consecuencias hacia el desarrollo de la enfermedad. Cuando se utilizan métodos diagnósticos actuales *sostienen que se extrapolan resultados de otras patologías*. También sostienen que este periodo es relativamente benigno y que no justificaría el monitoreo sanitario continuo de los mismos por el alto costo que representaría para la salud pública. Es decir, para este grupo 1º La transmisión vectorial de la infección estaría controlada, 2º que los medicamentos parasiticidas serían eficaces para eliminar los parásitos, como así también disminuir y eventualmente abortar los deterioros cardiovasculares. 3º) que solamente con la serología, ECG y Rx de tórax sería suficiente para estudiar estos pacientes 4º) que con un control de seguimiento que podría llegar entre los 5 a 10 años del examen inicial sería suficiente 5) también existe una pugna conceptual sobre si tratamiento parasiticida sería sinónimo de curación y evitaría el desarrollo de la enfermedad en estos pacientes. Otro grupo entre los cuales nos adscribimos se apoya en las conclusiones de la Reunión Expertos TDR/OPS BS.AS 2005 en donde se estableció que la ausencia de cambios electrocardiográficos descartaría la cardiomiopatía chagásica crónica en la mayoría de los casos con infección crónica (buena especificidad). No obstante el uso de otras herramientas diagnósticas revelarían hallazgos anormales en aproximadamente 20 a 30 % de los pacientes asintomático con ECG normal: Esta tasa de anormalidades de magnitud similar a la de los pacientes que desarrollan enfermedad clínica representa un desafío al valor de la clasificación convencional.(23) En el Consenso Internacional sobre la reclasificación del periodo indeterminado se concluyó: Surge así el concepto que la Simple presencia de serología Reactiva debe Ser Considerada como factor de Riesgo de desarrollo de Miocardiopatía y de MS. Que esto pueda ocurrir en un Tiempo

Alejado No Quita que debemos Prevenirlo configurando Protocolos que tiendan a Evitar el Remodelado, Mejoren la Disfunción Endotelial y Homogenicen los períodos Refractarios. Es Menester Jerarquizar el pensamiento cardiológico. Modificarlo en Relación a la Fenomenología que observamos. Él paciente debe ingresar a prevención secundaria. Partir de la fisiopatología permite seleccionar los grupos de mayor riesgo dentro de la población que debe hacer prevención. Estos pacientes "vulnerables" deben tomar pautas de prevención secundaria, aunque la enfermedad no esté clínicamente presente Paciente con antecedente epidemiológico y triple reacción positiva para Chagas, asintomático. sin evidencias físicas de enfermedad cardiovascular estructural. ¿Es normal??? ¿Las alteraciones subclínicas anticipan la enfermedad o son la enfermedad??? ¿Medicina preventiva o medicina curativa??? En la práctica médica, ¿siempre se debe priorizar el resultado de los estudios para la toma de decisiones?Cuál sería la conducta en otras patologías ¿?? En un reciente artículo publicado por la Sociedad Española de cardiología (Cardiología Hoy-Blog 6 de julio del 2018) de la Dra. Ana Rodríguez-Argüeso titulado "soy diabético, ¿me buscas la isquemia?" refiere: se estima que hay más de 400 millones de diabéticos en el mundo, cifra que se ha doblado en el último cuarto de siglo. Esta condición duplica el riesgo de presentar patología coronaria, la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en este grupo poblacional. Por desgracia, a menudo puede ser asintomática en ellos y debutar directamente como infarto o muerte súbita. De hecho, hasta en un 26% de los diabéticos se puede detectar isquemia silente, lo cual les expone a un riesgo hasta cinco veces mayor de sufrir eventos cardiacos. Los estándares actuales de control de estos pacientes asintomáticos se basan en modificaciones de factores de riesgo y estilo de vida junto con terapia médica, sin embargo, su alto riesgo cardiovascular ha generado un interés sustancial en la detección precoz de la coronariopatía silente. Junto con la ergometría existen otras pruebas para identificar dicha patología de forma no invasiva como el ecocardiograma de estrés, el SPECT, el TAC coronario... En conclusión, comparada con la terapia estándar, la búsqueda activa de isquemia silente en la población diabética parece poder reducir gran parte de los eventos cardiacos derivados de la enfermedad coronaria, lo cual justifica la necesidad de diseñar estudios de mayor potencia estadística y reconsiderar las actuales recomendaciones. Prácticamente el mismo porcentaje de los pacientes chagasicos que desarrollarían la miocardiopatía chagastica (25 al 30 %) requerirían estudios diagnósticos tales como ergometría, ecocardiograma, Holter y aún más sofisticados y que en el caso del Chagas sostienen su no necesidad de practicarlos. Con respecto a el electrocardiograma que en esta patología se toma como de excelencia para el seguimiento. La Comisión Especial de Servicios Preventivos de Estados Unidos (USPTF por su sigla en inglés) en reunión de un panel de expertos luego de una revisión sistemática desaconsejó utilizar un ECG para la pesquisa de personas con bajo riesgo cardíaco y aseguró que no existe información suficiente para diferenciar entre riesgo intermedio o alto. (25) Por ejemplo, la realización de un ECG basal, o incluso de un ECG de esfuerzo, es parte habitual de la práctica cardiológica. Muchos médicos consideran que la información que brinda complementa la que entregan las variables clínicas. Y, para gran sorpresa de todos, resulta que no hay estudios que hayan explorado la utilidad del ECG de esfuerzo en personas de bajo riesgo; y en aquellos de riesgo moderado a alto no hay evidencia firme de repercusión favorable, y la mejoría de los modelos pronósticos tradicionales con el agregado de datos ECG es al menos discutible. De allí que en estos pacientes se mantenga que no hay información consistente. Es tremendamente ilustrativo que con la cantidad incontable de ECG que se llevan a cabo en millones y millones de personas cada año, preguntas sencillas sobre su utilidad no puedan ser respondidas. Este es solo un ejemplo de cómo conductas que entendemos "indiscutibles" pueden ser sometidas a escrutinio, y no encontrar evidencia clara para implementarlas.

Podemos sí sostener que parece excesivo entender como “evidencia” solo lo que proviene de ensayos aleatorizados. En realidad, la Medicina Basada en la Evidencia fue, en sus orígenes, la idea de basar nuestra conducta en la mejor evidencia disponible (17). Esa información puede provenir entonces de estudios aleatorizados u observacionales. La asignación aleatoria, en virtud de todo lo expuesto, no es garantía indiscutible de evidencia fuerte. Hay estudios aleatorizados de mejor o peor calidad, más o menos creíbles, con conclusiones más o menos extrapolables a todos nuestros pacientes. En el otro extremo, hay estudios observacionales de mejor o peor calidad, y sobre los que podemos formular las mismas apreciaciones. Así como la aleatorización por sí sola no es garantía indiscutible, tampoco es la observación, si no es rigurosa, completa, y sólidamente constituida. Cada una de las fuentes de información debe ser adecuadamente evaluada, analizada y juzgada. Y seguiremos discutiendo hasta el hartazgo cada aseveración; muchas verdades incontestables que se sostuvieron durante décadas se han derrumbado ante la aparición de nuevos hallazgos.

Pero a lo que no se debe renunciar de ninguna manera es al imperativo de tener siempre en cuenta la mejor información, la más pura y menos sesgada. En países como los nuestros, creo que en muchos aspectos estamos en una etapa previa de la discusión. No se trata del antagonismo entre datos de estudios observacionales o aleatorizados; *se trata de tener datos*.

## **TRATAMIENTO ETIOLÓGICO CON DROGAS PARASITICIDAS (CLASE II)**

### **(49,50) Ver capítulo respectivo**

Los beneficios del tratamiento son hoy todavía difíciles de demostrar pues pocos expertos evalúan la predicción del riesgo que podría ser útil para tomar decisiones clínicas y terapéuticas adecuadas (51,52,53)

Los IECA como grupo ofrecen un efecto beneficioso sobre el endotelio mejorando la dilatación vascular mediada por flujo. Las estatinas son fármacos eficaces para prevenir enfermedades cardiovasculares, por sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Existen numerosas publicaciones que demuestran la eficacia de las estatinas en la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Más que el control evolutivo del parasitismo, el control de los marcadores clínicos precoces. Con respecto al tratamiento parasiticida nuestra opinión es que no es una indicación terapéutica de la cardiología. (salvo en reagudizaciones durante trasplantes) Si es de la cardiología el estudio criterioso de los pacientes con técnicas diagnósticas con indicaciones precisas para detectar lesiones subclínicas y realizar e indicar terapéuticas adecuadas. El estudio Benefit concluyó que el tratamiento tripanocida con Benznidazol en pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica, redujo significativamente la parasitemia, pero no redujo significativamente el deterioro clínico cardíaco a 5 años de seguimiento.

**Rehabilitación:** El ejercicio físico incrementa el flujo sanguíneo a los músculos y se ha demostrado mejoría en la función endotelial vasodilatadora (vasorelajación a través del incremento en la liberación de óxido nítrico).(54)

### **Inmunoadsorción**

En pacientes chagasicos, como hemos referido anteriormente se produciría un daño humoral mediado por la presencia de los AA dirigidos frente a antígenos cardíacos, que pueden estar presentes en la membrana plasmática –AA antirreceptor  $\beta$ 1-adrenérgico, o antirreceptor muscarínico, por lo cual eliminar los anticuerpos desencadenantes del proceso sería necesario. Se ha utilizado en la miocardiopatía dilatada idiopática la inmunoadsorción para el

secuestro del auto anticuerpo, siendo muy costosa su aplicación, aunque se ha demostrado un efecto terapéutico beneficioso a largo plazo, pero se ha mantenido limitado en su aplicación debido a la complejidad de este método

El principal objetivo terapéutico de la inmunoadsorción es la eliminación de auto anticuerpos patógenos por vía extracorpórea luego de la plasmaféresis. La plasmaféresis es una técnica que permite extraer la sangre del paciente y separar sus elementos formes, para luego reintroducirla en el cuerpo.

### **Aptáremos (55)**

Son secuencias de ADN o ARN de cadena sencilla, de 20 a 80 nucleótidos de longitud y con una región central variable que les permite adoptar formas estructurales tridimensionales únicas. Se ha establecido que pueden unirse a su blanco con una gran afinidad, con constantes de disociación del orden picomolar (pM) o nano molar (nM) (1 Al igual que los anticuerpos monoclonales, los aptáremos tienen capacidad de reconocer moléculas antigénicas, por lo que también han sido llamados anticuerpos

químicos . Ellington, *et al.* , acuñaron por primera vez el nombre de

*áptamero* a partir de la raíz latina *aptus*, es decir, “que encaja”, y la raíz griega

*mers*, que significa “molécula”, por lo que el término aptámero quiere decir

“molécula que encaja” Ospina JD. Los aptáremos como novedosa herramienta diagnóstica y terapéutica y su potencial uso en parasitología. *Biomédica*.2020;40(Supl.1):148-65.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.4765>

La Sociedad Europea de Cardiología mediante consenso de expertos, propone el siguiente algoritmo diagnóstico en las miocardiopatías: en primer lugar, la realización de un electrocardiograma de 12 derivaciones, a continuación, se deben realizar estudios por imágenes, ya sea un ecocardiograma Doppler y una resonancia magnética nuclear con el objetivo de detectar alteraciones estructurales y funcionales. Este consenso de expertos continúa considerando a la biopsia endomiocárdica como el *Gold Standard* y además de la aplicación de los criterios de *Dallas* es esencial someter las muestras a la búsqueda de auto anticuerpos con pruebas específicas como la reacción en cadena de la polimerasa para determinar la etiología. La determinación de la etiología de la miocarditis solo puede realizarse con el análisis de la biopsia, lo que tiene implicancias para guiar el tratamiento específico posterior (56)

**Conclusiones:** Transformar la forma de la prevenir, diagnosticar y tratar

Decidir que es normal versus anormal es en muchas ocasiones controversial.

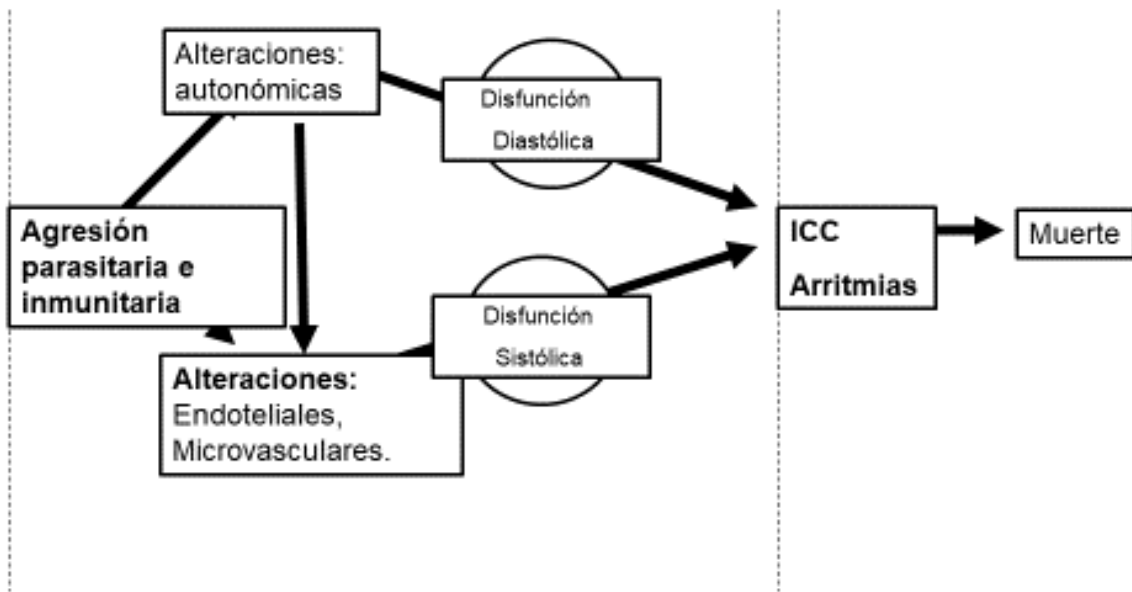
Las enfermedades cardiovasculares(ECV) en la Argentina, como en la mayoría de los países son la primera causa de muerte, por ello se debe poner énfasis en la caracterización de los principales factores de riesgo cardiovasculares y las conductas preventivas de la población, que resultan

fundamentales para el control de estas afecciones. En los últimos años el vertiginoso desarrollo de la Epidemiología fortaleció la tendencia a utilizar el término "Enfoque de Riesgo", para planificar y organizar decisiones colectivas e individuales para la conservación de la Salud.

Como señala la Organización Mundial de la Salud, Health in all politics (la salud en todas las políticas), las poblaciones vulnerables deben recibir atención adecuada (cobertura universal de salud), donde se haga participar en la solución a la familia y comunidad.

Nuestra postura es que se debe buscar al paciente vulnerable. Consideramos que es necesario consensuar una misma visión y una estrategia para trabajar en conjunto pues la otra postura sin subestimarla no nos provee de soluciones estratégicas alternativas y creemos se debe revisar el modelo de toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas disponibles ante un paciente concreto para disminuir el riesgo del desarrollo de complicaciones invalidantes. En resumen, dos miradas absolutamente contrapuestas sobre cómo resolver este periodo. Hay opiniones intermedias que combinan ambas posiciones y hay opiniones que cambian según el momento que fijan posición. Ante estrategias en conflicto, consideramos oportuno un rediseño del tablero. Recapitulando nuestro grupo considera que el Chagas es una enfermedad progresiva, con deterioro cardíaco estructural y funcional, aun en ausencia de signos y síntomas clínicos durante el transcurso de meses o años. Los pacientes en esta situación tienen riesgo elevado de eventos cardiovasculares adversos, como muerte súbita. Más que el control evolutivo del parasitismo, el control de los marcadores clínicos precoces. Es nuestra responsabilidad médica encarar otro enfoque diagnóstico, formular una estratificación de riesgo, determinar pronóstico y la toma de decisiones clínicas. Partir de la fisiopatología permitiría seleccionar los grupos de mayor riesgo dentro de la población. Estos pacientes con lesiones subclínicas deberían tomar pautas de prevención secundaria, aunque la enfermedad no esté clínicamente presente. Debe haber congruencia en la búsqueda de alternativas viables. En un artículo de nuestra autoría concluimos que en la enfermedad de Chagas deberíamos enfatizar más la percepción clínica de evolutividad y buscar indicadores dinámicos de mejoría principalmente en las afecciones de tipo cardiológico, aún más que los criterios parasitológicos. Estos últimos podrían resultar aun cuando fueran exitosos, no suficientemente consistentes respecto de la evolutividad clínica sabido que el parásito juega un papel causal en el desarrollo de la cardiopatía, pero la evidencia de que dicha medicación parasiticida previene la progresión continúa siendo a mi criterio frágil y que debe encararse el tratamiento de las lesiones subclínicas endoteliales, microvasculares y disautonómicas con otras terapéuticas. La cura serológica no indica cura clínica. No estamos en confrontación sobre si se debe o no desparasitar a los pacientes, (tema a nuestro criterio que no corresponde a la cardiología) ni cuestionamos las directrices actuales con sus recomendaciones. Creemos que independientemente de estas indicaciones debe controlarse la evolución clínica de estos pacientes con estudios acordes al avance de nuestra especialidad.

Eficacia de las soluciones; y factibilidad de las propuestas: ante una fisiopatología compleja aplicar los niveles de prevención de Leavell y Clark (57)



Es nuestra obligación como médicos cardiólogos siendo la patología cardíaca la determinante de la supervivencia de estos pacientes, con altos costos de salud y sociales es que debemos elaborar estrategias de prevención y terapéuticas precoces. Dado que el costo de las terapéuticas farmacológicas es un componente significativo de los costos sanitarios totales en materia de prevención, sería importante basar las decisiones respecto a la farmacoterapia en el nivel de riesgo de un individuo y no en criterios arbitrarios, como supuestos altos costos a la salud pública ocasionadas por estrategias preventivas y terapéuticas ., En los últimos años el vertiginoso desarrollo

de la epidemiología fortaleció la tendencia a utilizar el término "Enfoque de Riesgo", para planificar y organizar decisiones colectivas e individuales para la conservación de la Salud.

Como señala la Organización Mundial de la Salud, Health in all politics (la salud en todas las políticas), las poblaciones vulnerables deben recibir atención adecuada (cobertura universal de salud), donde se haga participar en la solución a la familia y comunidad.

## Bibliografía:

- 1) Cucunubá ZM, Okuwoga O, Basáñez MG, Nouvellet P. Increased mortality attributed to Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *Parasit Vectors*. 2016 Jan 27; 9:42. doi: 10.1186/s13071-016-1315-x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4728795/>
- 2) Ligia Capuani, Ana Luiza Bierrenbach, Airlane Pereira Alencar, Alfredo Mendrone Jr., João Eduardo Ferreira, Brian Custer, Antonio Luiz P. Ribeiro, Ester Cerdeira Sabino. Mortality among blood donors seropositive and seronegative for Chagas disease (1996–2000) in São Paulo, Brazil: A death certificate linkage study <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.000554>
- 3) Lee Y B; Bacon K; Bottazzi M et al Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model *The Lancet* Volume 13, No. 4, p342–348, 2013
- 4) [WHA62.14 \(2009\) - \(páginas 22- 26\) Reduciendo las Inequidades de Salud a través de Acción en los Determinantes Sociales de la Salud](#)
- 5) [A62/9 \(2009\) - Comisión sobre Determinantes](#)
- 6) Jose Antonio Marin-Neto, Edécio Cunha-Neto, Benedito C. Maciel and Marcus V. Simões Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease *Circulation* 96 ;2007;115:1109-1123
- 7) Marín Neto J, Rassi A Actualización sobre la cardiopatía de la enfermedad de Chagas en el primer centenario de su descubrimiento. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(11):1211-6 –
- 8) 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.
- 9) Schijman AG, Bisio M, Orellana L, Sued M, Duffy T, et al. (2011) International Study to Evaluate PCR Methods for Detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in Blood Samples from Chagas Disease Patients. *PLoS Negl Trop Dis* 5(1): e931. doi:10.1371/journal.pntd.0000931
- 10) Marin-Neto, Jose Antonio, Simoes, Marcus Vinicius, & Rassi Junior, Anis. (2013). Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 46(5), 536-541. Epub July 12, 2013. <https://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0028-2013>
- 11) 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
- 12) Mitelman J; Gimenez L, et al. 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
- 13) Sterin-Borda L, Cantore M, Pascual J, et al. Chagasic IgG binds and interacts with  $\beta$  adrenoceptor coupled adenylate cyclase system. *Int J Immunopharmacol* 1986; 8: 581-8
- 14) Borda ES, Pascual J, Cossio PM, Vega M, Arana RM, Sterin-Borda L. A circulating IgG in Chagas' disease which binds to  $\beta$  adrenoceptor of myocardium and modulates its activity. *Clin. Exp. Immunol*. 1984; 57:679-86
- 15) Gimenez L, Mitelman J, Borda S, Borda E. Anticuerpos antirreceptores, autonómicas alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y arritmias en sujetos con enfermedad de Chagas. *Rev. Argent Cardiol*. 2003; 71: 109-13.



- 16) ) Mitelman J, Gimenez L, et al. Anticuerpos Antirreceptores a Neurotransmisores y su Correlación con la Alteración de la Dispersión del QT y de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca. *Reblampa* 2006. 19 (3): 408-415.
- 17) Salles G, Xavier S, et al. Prognostic value of QT Interval Parameters for Mortality Risk Stratification in Chagas' Disease. *Circulation* 2003; 108: 305-11.
- 18) . Leon H, Guzmán JC, Morillo CA. Alteraciones en la dinámica no lineal de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en diferentes estadios de la enfermedad de Chagas. *Revista Iberoamericana de Aritmología* 2009;1(1):48-56.
- 19) Gutiérrez O;;Ramírez Barboza M,et all Variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con enfermedad de Chagas en fase "indeterminada". Reporte preliminar *Rev. costarric. cardiol* 2009vol.11 n.
- 20) Crudo N. Gagliardi es al Hallazgos ergométricos en pacientes chagásicos asintomáticos con electrograma normal y sin patología evidenciable. *Rev. Argent. Cardiol* 2012;85;472-477
- 21) Mitelman J, Gimenez L, Manzullo E, Romero Villanueva H. Utilización de Métodos Diagnósticos Incruentos para la Detección de Lesiones Miocárdicas en el Período Indeterminado de la Infección Chagásica Crónica. *Rev. Argent. Cardiol.* 2000; 68:797- 799
- 22) Madoery C, Guindo J, Madoery R. Electrocardiografía de alta resolución. Potenciales ventriculares tardíos en la enfermedad de Chagas. Madoery R. Camera M. Actualizaciones en la enf. de Chagas. Córdoba. Arg. 1992: 149-159.
- 23) Madoery C. Potenciales ventriculares tardíos en la miocardiopatía chagásica crónica. *Capítulos de Cardiolog.*1993; 4:221.
- 24) Andrés D et al. El papel de la fibrosis y su relación con la variabilidad de la frecuencia cardíaca en la enfermedad de Chagas. *Rev Electro y Arritmias* 2010; 1: 7-11.
- 25) Aquatella H Estado actual de la Enfermedad de Chagas en Venezuela y de su manejo terapéutico. *Gac: Med Caracas* 2003;111(82):136-156
- 26) Grupo de trabajo científico OMS. Reporte sobre la enfermedad de Chagas. 17-20 abril 2005. Buenos Aires, Argentina. Actualizado en 2007. Felipe Guhl, Janis K. Lazdins-Helds Editores. [www.who.int/tdr](http://www.who.int/tdr)
- 27) Mordini O, et al Clasificación enfermedad de Chagas. Consenso Internacional ¿Por qué una nueva clasificación de la Enfermedad de Chagas? *Rev. Fed. Arg. Cardiol* 2010;39(3):238—239
- 28) Task Force Updates EKG Recommendations. *Annals of Internal Medicine*, online 30 de julio del 2012.
- 29) Pinto Dias JC. Kloetzel K. The prognostic value of the electrocardiographic feature of chronic Chagas' disease. *Rev.Inst Med Trop Sao Paulo* 1968, 10:158-62
- 30) Cain M, Jeffrey L, Morton F. ACC Expert Consensus Document. Signal-Averaged Electrocardiography SAEG. *JACC* 1996;27 (1): 238-49 20.
- 31) Malik M, Thomas Bigger, Camm J, et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-81.
- 32) Pereira Barreto A, Serro Azul LG, Mady C et al: Forma indeterminada da Doença de Chagas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 1990, 55:347-353.
- 33) . Celerjmajor DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The Lancet* 1992; 340 (8828): 1111-15.

- 34) Celerjmajer D, Sorensen K, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J. Am. Coll Cardiol* 1994; 24 (6): 1468-74.
- 35). Berber E. The molecular genetics of Von Willebrand disease. *Turk J Hematol* 2012; 29: 313-324.
- 36). Pearson JD. Endothelial cell function and thrombosis. *Bailleres Best Pract Clin Haematol* 1999; !2 (3): 329-41
- 37) Carrasco GHA, Palacios Pru E, Dagert de Scorza C, Molina C, Inglessis G, Mendoza RV. Clinical, histochemical and ultrastructural correlation in septal endomyocardial biopsies from chronic chagasic patients: detection of early myocardial damage. *Am. Heart J.* 1987; 113:716.
- 38) Ribeiro A; Costa Rocha M Forma indeterminada de la enfermedad de Chagas. Consideraciones acerca del diagnóstico y pronóstico. *Rev.Soc. Bras.Med.Trop.* 1998 Vol 31 Nº 3:301-314
- 39) Rigou D; Guillone N; Carnevali L;De Rosa A Chagas asintomático. Hallazgos electrocardiográficos y ecocardiograficos *Medicina*2001;61:541-544
- 40) Acquatella Gómez Mancebo et all *Imaginología en el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad de Chagas.*Art Revisión.*Rev argent. cardiol.*2013;81:184-
- 41) ) Tasar J;Arce Rojas ,Barbosa Marcia Alteraciones ecocardiografías precoces en la enfermedad de Chagas crónica sin patología demostrada *Insuf Card* 2017;12(3): 106- 110
- 42) Marcia Maria Noya-Rabelo, Carolina The Macedo, Ticiana LaroccaThe Presence and Extension of Myocardial Fibrosis in the Undetermined Form of Chagas' Disease: A Study Using Magnetic Resonance *Arq Bras Cardiol* 2018 Feb;110(2):124-131.doi: 10.5935/abc.20180016.
- 43) Marin-Neto, Jose Antonio, Simoes, Marcus Vinicius, & Rassi Junior, Anis. (2013). Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 46(5), 536-541. Epub July 12, 2013. <https://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0028-2013>
- 44) Leon H, Guzmán JC, Morillo CA. Alteraciones en la dinámica no lineal de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en diferentes estadios de la enfermedad de Chagas. *Revista Iberoamericana de Arritmología* 2009;1(1):48-56.
- 45) Salles G, Xavier S, et al. Prognostic value of QT Interval Parameters for Mortality Risk Stratification in Chagas' Disease. *Circulation* 2003; 108: 305-11.
- 46) Madei E; Matheus N; Coury P et al Envolvimiento de auto-anticorpos na fisiopatología de Doença de Chagas **Artigo de Revisão • Arq. Bras. Cardiol.** 91 (4) • Out 2008 • <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2008001600012>
- 47) Gimenez L; Mitelman J construcción de un nuevo encuadre clínico y terapéutico para los pacientes chagásicos en período crónico sin patología demostrable. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2016 45(2); 56-59
- 48) Mitelman J, Gimenez L. Cardiomyopathy protection in Chagas disease *World Journal of Cardiovascular disease* **2013**, 3: 442-447
- 49) Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas's cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; on line Sep 2015.
- 50) Mitelman J Enfermedad de Chagas. Tratamiento parasiticida y criterios de curación. *Rev Argent Cardiol* 2008; 76 (4): 253-4.
- 51) Auger S,De Rosa M, Storino S, et al. Trastornos de la motilidad segmentaria cardíaca en la enfermedad de Chagas. Resultados del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora. *Rev Conarec* **2008**; 204-212.

- 52) De Rosa M, Makhoul S, Castro E, et al. Función endotelial y efectos de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina en pacientes con cardiopatía chagásica crónica. *Rev Argent Cardiol* **2002**; 70 (3): 97 (Abstract: 037).
- 53) Tristano AG, Fuller K. Immunomodulatory effects of statins and autoimmune rheumatic diseases: novel intracellular mechanism involved. *Int Immunopharmacol* **2006**; 6 (12): 1833-46.
- 54) Mitelman Giménez L; Ruggiero M, Fuse J, Rehabilitación cardíaca en pacientes chagasicos con insuficiencia cardíaca *Revista Costarricense de Cardiología*;10(1-2): 15-18. 2008
- 55) Ospina JD. Los aptáremos como novedosa herramienta diagnóstica y terapéutica y su potencial uso en parasitología. *Biomédica*. 2020;40(Supl.1):148-65. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4765>
- 56) Caforio A, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix S et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2636–2648.
- 57) Sánchez Pérez, m. p., Velasco BHenitez, c. a. (2016). el modelo de Leavell y Clark como marco descriptivo dentro de las investigaciones sobre el virus de la hepatitis b en niños con infección por vih/sida del grupo de investigación gastrohnutp de la universidad del valle de cali, colombia. *GastrohNup*, 17(3S1). Recuperado a partir de <https://revistas.univalle.edu.co/index.php/gastrohnutp/article/view/1316>