

## Artículo de Opinión

# Construcción de un nuevo encuadre clínico y terapéutico para los pacientes chagásicos en período crónico sin patología demostrable

*Construction of a new clinical and therapeutic setting for patients in chronic chagasic period without demonstrable pathology*

Luisa J Gimenez, Jorge E Mitelman

Facultad de Medicina Barceló. Buenos Aires, Argentina

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 18 de enero de 2016  
Aceptado el 29 de febrero de 2016  
Online el 30 de junio de 2016  
[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

### Palabras clave:

Paradigmas  
Enfermedad de Chagas  
Score e desenlace clínico  
Miocardiopatía chagásica

### Keywords:

Paradigms  
Chagas disease  
Score of clinical outcomes  
Chagas cardiomyopathy

### RESÚMEN

El constructo de nuevos paradigmas, de atención, diagnóstico y tratamiento del periodo crónico sin patología demostrable de la enfermedad de Chagas es un desafío de la cardiología que se deberá encarar próximamente para dar solución definitiva a los portadores de esta enfermedad y poder influir en los hacedores de políticas de salud para modificar las estrategias sanitarias que hasta la fecha han demostrado resultados cuestionables. Nuestro grupo de investigación propone un score de desenlace clínico, con estudios validados y propuesta de tratamiento para las lesiones subclínicas (autonómicas, endoteliales, anatómicas) precozmente para prevenir el desarrollo de la miocardiopatía chagásica.

**Construction of a new clinical and therapeutic setting for patients in chronic chagasic period without demonstrable pathology.**

### ABSTRACT

The construct of new paradigms of care, diagnosis and treatment of the chronic phase of Chagas disease without proven pathology is a challenge that cardiology should face shortly to give a final solution to the carriers of this disease and to influence on health policy makers to change health strategies that have shown questionable results to date. Our research group proposes a score of clinical outcomes, with validated studies and proposed treatment for subclinical lesions (autonomic, endothelial anatomical) early to prevent the development of Chagas cardiomyopathy.

Los programas para enfrentar la enfermedad de Chagas 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<sup>1</sup>.

**En Argentina habría 1.505.235 personas infectadas y 376.309 portadores crónicos con miocardiopatía de etiología Chagásica**

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 aproximacio-

nes 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*<sup>2</sup>. El número de portadores de cardiopatía chagásica crónica se calculan sobre bases irreales (numero 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 (es así que mientras en Santiago del Estero la prevalencia es en el 35.5 % de la población en Río Negro es de 0.5 a 1%).

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 medico 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 este 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<sup>3,4,5,6,7,8,9</sup>.

Las publicaciones sobre defectos de perfusión coronaria 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 frecuencia cardiaca (VFC), indican que se debe ser más incisivo y minucioso en el estudio de los pacientes<sup>10</sup>. 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.

Es por ello que en la actualidad surgió el concepto de 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, mejorar la disfunción y homogeneizar los periodos refractarios<sup>11</sup>.

Todo paciente con serología positiva para enfermedad de Chagas se debe incorporar en los programas de prevención secundaria.

El consenso del 20 de marzo del 2010 realizado en Buenos Aires con la participación de expertos de Chagas de Latinoamérica y Argentina (FAC/SIAC/SAC)<sup>11</sup> acordó que: **el Estado debe garantizar el acceso de todo paciente con enfermedad de Chagas a los siguientes exámenes de diagnóstico**: análisis de laboratorio de rutina hemograma, glicemia uremia, creatinemia, electrolitos, colesterol, aminotransferasas hepáticas y laboratorio de orina; telerradiografía de Tórax; electrocardiograma de 12 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 reposos y esfuerzo para evaluar en forma simultánea la perfusión y función; ventrículograma radioisotópico para evaluar la función sistólica; resonancia magnética cardiaca con gadolinio para la evaluación de la

presencia o no de miocarditis; y estudios radiológicos contrastados de tránsito gastrointestinal.

Las publicaciones sobre defectos de perfusión coronaria en los infectados por tripanosoma Cruzi, sin ninguna otra manifestación de alteración funcional, o evidencias con igual alcance de los trastornos de la repolarización o las alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, indican que se debe ser más incisivo y minucioso en el estudio de los pacientes<sup>12,13</sup>.

Las alteraciones, ya sean eléctricas mínimas o de irrigación cardíaca, son los suficientemente precoces y anticipatorios de daños crecientes que llevan a la fibrosis que a su vez ocasionan diferentes complicaciones que adquieren una jerarquía clínica relevante si se planifican esquemas terapéuticos que ubiquen a estos signos como herramientas para el seguimiento evolutivo cuantitativo<sup>14</sup>.

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 electromiocárdicos se los ha vinculado, significativamente, a un incremento de los anticuerpos contra receptores muscarínicos<sup>15,16</sup>.

La sintomatología de moléstia precordial es relativamente frecuente en los pacientes portadores de Chagas y se vinculó a alteraciones microvasculares.

En un estudio de Pinto Días<sup>17</sup> la mortalidad de los pacientes con infección por T. cruzi se producía en el 70 al 80% de los casos, en sujetos con una edad menor a 50 años, mientras que en la población general el 58% de las muertes ocurrirían por encima de los 50 años. Entre los fallecidos el 27.8% tenían ECG normal.

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 asintomáticos con ECG normal: Esta tasa de anomalías, de magnitud similar a la de los pacientes que desarrollan enfermedad clínica, representa un desafío al valor real de la clasificación convencional (Reporte reunión expertos OPS/TDR 2007-Bs As)<sup>2</sup>.

Este período no representa indemnidad orgánica, es parte del proceso progresivo de la enfermedad. Siempre se es un potencial propagador de la enfermedad (transfusional, congénito, trasplante, etc; recordando que la muerte súbita esta presente en un porcentaje no menor al 1%.

La enfermedad de Chagas aguda (tratamiento parasiticida) y en su fase crónica con patología (tratamiento sintomático) tiene terapéuticas y soluciones que conllevan tanto a la cura del afectado o al tratamiento sintomático de sus complicaciones; *quedando por dilucidar la atención y el tratamiento del grupo más numeroso de afectados como son los crónicos sin patología demostrable* ya que todavía se ignora que motiva o gatilla pasar de un miocardio estable a otro inestable que desencadenará la miocardiopatía

			Puntos	Recomendación Nivel de evidencia	
Tratamiento Parasiticida Benznidazol Nifurtimox	Exploración del sistema nervioso autónomo	Anticuerpos antireceptores muscarínicos	3	I - C	- $\beta$ Bloqueantes Atenolol 25-50 mg Metropolol 25-100 - Simpaticomimético Midodrine 2.5-4 mg c/4hs
		Ergometría	3	I - C	
		Presurometría - Non Dipper	3	IIa - B	
		Índice ambulatorio de rigidez arterial	2	I - C	
		Variabilidad de la frecuencia cardíaca	2	IIb - C	
		Análisis de la dispersión del QT	2		
En niños y adolescentes < 18 años y >18 años a requerimiento de cada paciente	Exploración del endotelio	Trombomodulina soluble	3	I - C	Quinapril Simvastatina Bloqueantes clásicos
		Eco Doppler braquial	3	I - C	
	Evaluación del sustrato anatómico miocárdico	Ecocardiograma Bidimensional-Doppler	4	I - C	Lisinopril Losartan
		Electrocardiograma de señal promediada	2	IIIb - B	
Score de riesgo		Marcadores de fibrosis	3	IIb - C	
		Leve	1-9		
		Moderado	10-18		
		Severo	19-25		

**FIGURA 1.**  
Score de desenlace clínico.

chagásica crónica con sus complicaciones: arritmias, insuficiencia cardíaca y muerte súbita.

Nuestro grupo de investigación desarrolló un **score de desenlace clínico** (Mitelman-Gimenez - Figura 1) no para determinar muerte súbita sino para evaluar con herramientas diagnósticas ya validadas un conjunto de factores de riesgo asociados (**análisis de riesgo**) que permitirían detectar pacientes críticos que desarrollarán complicaciones posibilitando la utilización de nuevas estrategias terapéuticas<sup>18,19,20,21,22,23,24,25,26</sup>. Este análisis de riesgo permite:

- Abordar la enfermedad con herramientas y estrategias diferentes.
- Clasificar a los pacientes según su exposición sea baja o alta, siendo estos últimos los que potencian las diferentes variables.
- Fijar criterios diagnósticos e Implicancias clínicas.
- Tomar decisiones clínicas conforme la identificación de marcadores de mal pronóstico.
- Utilizar nuevas estrategias terapéuticas.

Es importante señalar que pueden utilizarse otros estudios, mas allá de los convencionales, para detectar lesiones subclínicas con la idea de que tengan la misma clase de recomendación y el mismo nivel de evidencia que el que se empleó en este **score**.

Las drogas actualmente disponibles para el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas tienen serias limitaciones, particularmente por su muy baja eficacia en el tratamiento de las infecciones crónicas y sus frecuentes efectos colaterales.

El tratamiento etiológico deberá acompañarse de la implementación de medidas tendientes a garantizar que el paciente no vuelva a tener contacto con triatóminos.

En un editorial publicado sobre tratamiento parasiticida<sup>27</sup>

concluimos que en la enfermedad de Chagas deberíamos enfatizar mas en la percepción clínica de evolutividad y en buscar indicadores dinámicos de mejoría principalmente en las afecciones de tipo cardiológico, aun mas que en los criterios parasitológicos. Estos últimos podrían resultar, aun cuando fueran exitosos, no suficientemente consistentes respecto de la evolutividad clínica. Es sabido que el parasito juega un papel causal en el desarrollo de la cardiopatía pero la evidencia de que dicha medicación parasiticida previene la progresión continua siendo un criterio frágil y que debe encararse el tratamiento de las lesiones subclínicas endoteliales, micro vasculares y disautonómicas con otras medidas terapéuticas. **La cura serológica no indica cura clínica.**

El estudio **BENEFIT**<sup>28</sup> de diseño prospectivo, multicéntrico, randomizado, incluyó 2.854 pacientes con diagnóstico de miocardiopatía chagásica que recibieron Benznidazol o placebo por 80 días y fueron seguidos por una media de 5.4 años. El tratamiento con **Benznidazol** (*Prescripción durante 60 días, Dosis para adultos: 5 mg/Kg/día*) en portadores de una miocardiopatía chagásica establecida redujo significativamente la detección sérica del parasito, pero no los eventos clínicos a 5 años.

La posibilidad de impulsar tratamientos para la disfunción endotelial como para el secuestro de los anticuerpos por antireceptores a neurotransmisores debería de formar parte de una estrategia de prevención de daños mas avanzados para la funcionalidad cardíaca. En este arsenal se debería considerar a los **IECA** (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) como grupo ofrecen un efecto beneficioso sobre la dilatación mediada por flujo (DMF) lo cual evidenciaría una mejoría de la respuesta endotelial, y a las **estatinas**, fármacos eficaces en la prevención de enfermedades cardiovasculares, por sus conocidas propiedades

pleiotrópicas, antiinflamatorias e inmunomoduladoras<sup>29,30</sup>. Son numerosas las publicaciones que demuestran la eficacia de las estatinas en la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>31</sup>.

Es de resaltar que los infectados considerados “sanos o normales”, en tanto inexpresivos sintomática y signológicamente 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 anormalidades incipientes en el funcionamiento miocárdico y su irrigación. En principio, esto desde ya evidencia la necesidad de ampliar la búsqueda de signos precoces, y el *score* de diagnóstico y tratamiento propuesto constituye una herramienta útil para prevenir la miocardiopatía chagásica.

Mas que el control evolutivo del parasitismo, es el control de los marcadores clínicos precoces la meta por conseguir. Los pacientes de ámbito rural que requieran control y no cuenten con infraestructura sanitaria necesaria o conveniente en su lugar de origen (teniendo en cuenta que esta etapa sin patología demostrable evoluciona en un tiempo habitualmente prolongado) deberán ser derivados por el medico de atención primaria (AP) a centros donde puedan acceder a la totalidad de las prestaciones para la atención integral que corresponda a sus necesidades y requerimientos. La atención primaria como bien dijo y sostiene el Dr. Néstor Perez Baliño no es sinónimo de atención primitiva.

## BIBLIOGRAFÍA

- Salvatella R, Schofield CJ. Enfermedad de Chagas. Iniciativas para su control en Latinoamérica. *Biomedicina* **2006**; 1 (2) - ISSN 1510-9747.
- 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
- Rossi MA, Ramos SG. Coronary microvascular abnormalities in Chagas' disease. *Am Heart J* **1996**; 132: 207-10.
- Andrade ZA, Andrade SG, Correa R, et al. Myocardial changes in acute Trypanosoma Cruzi infection. Ultra structural evidence of immune damage and the role of microangiopathy. *Am J Pat* **1994**; 144 (6): 1403-11.
- Mengel JO, Rossi MA. Chronic chagasic myocarditis pathogenesis dependence of autoimmune and microvascular factors. *Am Heart J* **1992**; 124 (4): 1052-7.
- Mitelman J, Gimenez L, Manzullo E, et al. 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: 797-9.
- Gimenez L, Mitelman J, Borda S, et al. 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.
- Mitelman J, Gimenez L, Acuña 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): 408-15.
- Salles G, Xavier S, Sousa A, et al. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease. *Circulation* **2003**; 108 (3): 305-12.
- Gimenez L, Mitelman J, Gonzalez C, et al. Alteraciones de la dispersión del QT y la fracción de eyección en pacientes chagasicos. *Reblampa* **2007**; 20 (2): 74-8.
- Mordini OD, Nuñez Burgos F, Beloscar J, et al. Clasificación enfermedad de Chagas. Consenso Internacional. ¿Porque una nueva clasificación de la enfermedad de Chagas?. *Rev Fed Arg Cardiol* **2011**; 40 (3): 238-9.
- Mitelman J, Gimenez L, Diaz A, 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 Cardiol* **2001**; 69: 274-9.
- Perez Baliño N, Masoli O, Redruello M. Perfusion miocárdica. Estudios funcionales con camara gamma. Editorial Biblioteca Medica sanofi-aventis. Miocardiopatía chagásica un enfoque actual. 2007; 99-107. Buenos Aires.
- Andres D, Ceci R, Ranchilio G, et al. El papel de la fibrosis y su relación con la variabilidad de la frecuencia cardíaca en la enfermedad de Chagas. *SADEC. Rev Electro y Arritmias* **2010**; 1: 7-11.
- Mitelman J, Giménez L, Acuña L, et al. Valorar la asociación de pruebas diagnósticas incruentas para la detección de alteraciones funcionales miocárdicas, autonómicas y endoteliales en la enfermedad de Chagas. *Rev Guatem Cardiol* **2013**; 3: 16-23.
- Mitelman J. Alteración del Sistema nervioso autonómico en la enfermedad de Chagas. Consenso de arritmias. *Rev Guatem Cardiol* **2013**; 23: 7-11.
- Pinto Dias JC, Kloetzel K. The prognostic value of the electrocardiographic feature of chronic Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* **1968**, 10 (3): 158-62.
- Crudo N, Gagliardi J, Piombo J, et al. Hallazgos ergométricos en pacientes chagásicos, asintomáticos, con electrocardiograma normal y sin cardiopatía evidenciable. *Rev Argent Cardiol* **2012**, 80: 471-7.
- Cain M, Jeffrey L, Morton F. ACC Expert Consensus Document. Signal-Averaged Electrocardiography SAE. *JACC* **1996**; 27 (1): 238-49
- 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.
- Celerjmajer 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.
- 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.
- Berber E. The molecular genetics of Von Willebrand disease. *Turk J Hematol* **2012**; 29: 313-324.
- Pearson JD. Endothelial cell function and thrombosis. *Bailleres Best Pract Clin Haematol* **1999**; 12 (3): 329-41.
- Mitelman JE, Gimenez L. Cardiomyopathy protection in Chagas disease. *WJCD* **2013**, 3: 442-7.
- Consenso sobre enfermedad de Chagas Mazza. *Rev Argent Cardiol* **2011**; 79 (Supl); 21-3.
- Mitelman J. Enfermedad de Chagas. Tratamiento parasitocida y criterios de curación. *Rev Argent Cardiol* **2008**; 76 (4): 253-4.
- Morillo CA, Marin Neto JA, Avezum A, et al. Randomized trial of Benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med* **2015**; 373 (14): 1295-1306.
- 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**; 204-12.
- 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).
- Tristano AG, Fuller K. Immunomodulatory effects of statins and autoimmune rheumatic diseases: novel intracellular mechanism involved. *Int Immunopharmacol* **2006**; 6 (12): 1833-46.