

# De la miocardiopatía chagásica a la miocardiopatía isquémica no aterosclerótica

## Lesión endotelial: alteraciones de la microcirculación en la enfermedad de Chagas-Mazza

Jorge E. Mitelman<sup>1</sup>, Luisa Giménez<sup>2</sup>

### Resumen

Diversos trabajos demostrarían que los pacientes con patología chagásica crónica presentan anomalías en la vasomoción coronaria microvascular y epicárdica por disfunción del endotelio vascular. Provocada la alteración endotelial, aumentarían la reactividad plaquetaria y la interacción plaqueta-célula endotelial, produciéndose modificaciones en las proteínas estructurales, disturbios bioquímicos en la transducción de señales con cambios en la proliferación y función celular y respuestas inflamatorias. Una vez establecida la lesión en la microcirculación, la isquemia produciría miocitolisis, reemplazando el tejido cardíaco por fibrosis. La importancia clínica de estos hallazgos radicaría en relacionarlos con los síntomas de angina referidos por los pacientes y en su contribución hacia el avance a la miocardiopatía chagásica crónica, de los pacientes que posean esta anomalía de la vasomoción en el período crónico sin patología demostrada.

*Insuf Card 2017; 12(3): 97-105*

**Palabras clave:** Enfermedad de Chagas - Lesión endotelial - Score de desenlace clínico - Nuevas terapéuticas

### Summary

#### *From chagasic cardiomyopathy to non-atherosclerotic ischemic cardiomyopathy Endothelial injury: alterations of the microcirculation in the disease of Chagas-Mazza*

*Several studies would show that patients with chronic chagasic pathology have abnormalities in microvascular and epicardial coronary vasomotion due to vascular endothelial dysfunction. Once the endothelial alteration is provoked, the platelet reactivity and endothelial-platelet-cell interaction would increase, resulting in modifications in structural proteins, biochemical disturbances in signal transduction with changes in cell proliferation and function, and inflammatory responses. Once the lesion in the microcirculation was established, ischemia would produce myocytolysis, replacing the cardiac tissue with fibrosis. The clinical importance of these findings is the relationship with the symptoms of angina reported by patients and their contribution to the progression to chronic chagasic cardiomyopathy of patients who have this abnormality of vasomotion in the chronic period without demonstrated pathology.*

**Keywords:** Chagas' disease - Endothelial lesion - Score of clinical outcome - New therapies

<sup>1</sup> Médico cardiólogo. Coordinador del Consejo de Enfermedad de Chagas. Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC). Profesor Titular. Facultad de Medicina. Instituto Universitario de Ciencias de la Salud. Fundación H. A. Barceló. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.  
<sup>2</sup> Médica cardióloga. Fellow de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC). Profesora Adjunta. Facultad de Medicina. Instituto Universitario de Ciencias de la Salud. Fundación H. A. Barceló. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

**Correspondencia:** Dr. Jorge Mitelman.  
San Luis 3294, piso 1° "C". CP: 1170. Ciudad de Buenos Aires. Argentina.  
E-mail: jorgemitelman@yahoo.com.ar

Recibido: 28/04/2017  
Aceptado: 04/07/2017

## Resumo

### *Da cardiomiopatia chagásica à cardiomiopatia isquêmica não aterosclerótica Lesão endotelial: alterações da microcirculação na doença de Chagas-Mazza*

Vários estudos mostrariam que os pacientes com patologia chagásica crônica têm anormalidades na vasomoção coronariana microvascular e epicárdica devido à disfunção endotelial vascular. Uma vez que a alteração endotelial é provocada, a reatividade plaquetária e a interação endotelial plaqueta-célula aumentariam, resultando em modificações nas proteínas estruturais, distúrbios bioquímicos na transdução de sinal com alterações na proliferação e função celular e respostas inflamatórias. Uma vez que a lesão na microcirculação foi estabelecida, a isquemia produziria miocitólise, substituindo o tecido cardíaco por fibrose. A importância clínica desses achados é sua relação com os sintomas de angina relatados pelos pacientes e sua contribuição para a progressão da cardiomiopatia chagásica crônica de pacientes que apresentam esta anormalidade na vasomoção no período crônico sem patologia demonstrada.

**Palavras-chave:** Doença de Chagas - Lesão endotelial - Score de resultados clínicos - Novas terapias

## Introducción

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

En el ámbito rural, las circunstancias están relacionadas con la falta de igualdad de oportunidades; la pobreza con sus estrechas condiciones de vida y consecuencias de malnutrición, viviendas precarias, falta de acceso a agua potable y de salubridad, imposibilidad en muchos casos de acceder a la educación, a la realización individual y de su grupo, a la imposibilidad de la atención médica sanitaria<sup>6-8</sup>. La enfermedad de Chagas cursa en dos períodos, uno agudo y otro crónico, que a su vez puede ser asintomático o con complicaciones, el 25-35% de los infectados desarrolla una miocardiopatía que evoluciona hacia una arritmia aguda con muerte súbita o a una insuficiencia cardíaca progresiva, megaformaciones digestivas, así como a trastornos neurológicos<sup>9</sup>. Es consistente afirmar que se han realizado significativos esfuerzos para prevenir la infección, pero casi no se han desarrollado iniciativas para prevenir las manifestaciones de cardiopatía. Se ha confundido la falta de recursos terapéuticos antiparasitarios, en la infección tardía, con la imposibilidad de actuar con criterios médicos 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 como infectados por *Trypanosoma cruzi* sin expresiones clínicas. Esto no permitiría considerarlos enfermos. Una especie de *portadores sanos de una*

*infección*. Es importante resaltar las evidencias que desmienten que en el período crónico sin patología demostrada no hay afección; por el contrario, se han detectado precozmente disautonomía, alteraciones de la microvasculatura, así como presencia de anticuerpos contra receptores a neurotransmisores en un porcentaje significativo.

## Diagnóstico de la enfermedad de Chagas

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas se basa en tres parámetros fundamentales:

1. Antecedentes epidemiológicos (haber nacido o vivido en zona endémica).
2. Análisis de laboratorio (reacciones de laboratorio específicas).
3. Clínica.

Las técnicas de laboratorio utilizadas en la enfermedad de Chagas en el período agudo es la búsqueda directa del parásito en sangre; en el período crónico a través de inmunoglobulinas en forma indirecta. Actualmente se utilizan: la inmunofluorescencia indirecta (IFI), el enzimoimmunoensayo (ELISA), la hemaglutinación indirecta (HAI), la aglutinación de partículas (AP), requiriéndose la positividad de dos técnicas y confirmación por una tercera en caso de discordancia<sup>10</sup>.

## Mecanismos fisiopatológicos de la miocardiopatía chagásica

Los factores que intervienen en el desarrollo de cardiomiopatía<sup>11</sup> son:

1. Daño miocárdico intrínseco durante la fase aguda y crónica debido a:
  - A. Acción parasitaria directa.
  - B. Alteraciones inmunológicas.
  - C. Daño neurológico.
2. Trastornos inducidos debido a la respuesta inmune del huésped.

- 3 Alteraciones en el sistema nervioso autónomo (SNA).
- 4 Lesiones microvasculares con alteraciones en la microcirculación y posterior miocitólisis.

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

El parásito dañaría directamente al 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)<sup>12,13</sup>, aumentando la resistencia al flujo y alterando el estado normal de la microcirculación, predisponiendo a la trombosis al incrementar la viscosidad y agregación plaquetaria.

### **Teoría microvascular**

El endotelio es un órgano altamente especializado y metabólicamente muy activo, desempeñando un papel relevante en el mantenimiento del tono y la permeabilidad vascular; así como en la modulación de la homeostasis y trombosis. Interviene en todas las fases de la inflamación aguda o crónica, produce mediadores de la vasodilatación como óxido nítrico (ON) y prostaciclina, y expresa moléculas de adhesión que facilitan la adherencia y migración de los glóbulos blancos.

La célula endotelial, por su ubicación entre la sangre y los tejidos, desempeña un papel crucial en la respuesta inflamatoria al controlar el ingreso de mediadores y de células inflamatorias a los sitios de la inflamación; estas funciones son reguladas por cambios en las propiedades adhesivas de las células.

En la inflamación, el endotelio emite señales para que ocurra la migración extravascular de los leucocitos; en condiciones normales, éstos tienen un contacto fortuito con las células endoteliales, pero cuando los tejidos se deterioran por infecciones, sus células liberan citoquinas pro inflamatorias (interleuquina-1 y factor de necrosis tumoral) y aminas vasoactivas que ocasionan grandes cambios en las células endoteliales de los vasos sanguíneos contiguos<sup>14-16</sup>.

Otros autores han informado que el endotelio respondería a la acción de citoquinas inflamatorias, alterando la producción del ON, el que podría tener una acción vinculante con la patogénesis chagásica<sup>15</sup>. Cada vez existen más indicios que sugieren una mayor producción vascular de especies reactivas del oxígeno. Esta forma de estrés oxidativo vascular y las interacciones entre el ON y los radicales derivados del oxígeno representan un mecanismo patológico de señalización intracelular responsables de la lesión vascular, produciendo excesivas cantidades de especies reactivas del oxígeno (anión superóxido), cualquiera sea el mecanismo original, y provocada la alteración endotelial, aumentaría la reactividad plaquetaria y la interacción plaqueta-célula en-

dotelial, produciéndose modificaciones en las proteínas estructurales, disturbios bioquímicos en la transducción de señales con cambios en la proliferación y función celular y respuestas inflamatorias<sup>1</sup>.

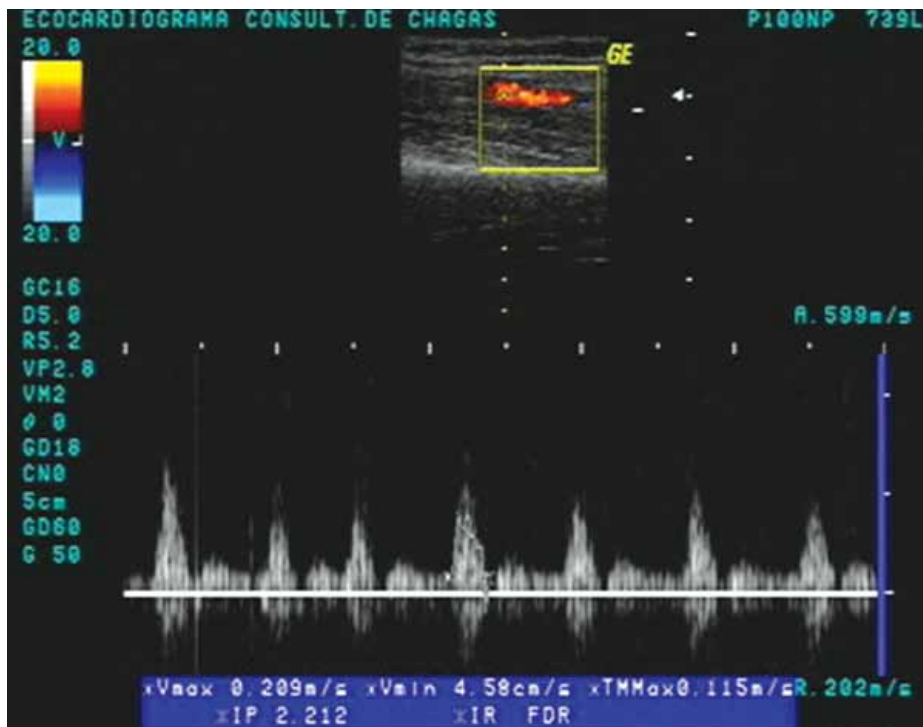
Una vez establecida la lesión en la microcirculación, la isquemia produciría miocitólisis, reemplazando el tejido cardíaco por fibrosis. La agregación plaquetaria, la microtrombosis y el contacto entre linfocitos y células endoteliales contribuirían a la progresión de la enfermedad.

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. Los cambios patológicos encontrados en la microvasculatura de los pacientes con tripanosomiasis americana crónica han sido comunicadas por diferentes autores en evidencias provenientes de observaciones experimentales y clínicas. Diversos trabajos demostrarían que los pacientes con miocardiopatía chagásica crónica presentan anomalías en la vasomoción coronaria microvascular y epicárdica por disfunción del endotelio vascular. Esta alteración fue descrita entre otros por nuestro grupo, con ecocardiografía Doppler braquial (Figura 1) y factor de von Willebrand<sup>17,18</sup>; con perfusión miocárdica por el grupo de Pérez Baliño de Argentina<sup>19</sup>; Acquatella de Venezuela<sup>20</sup> y Marín Neto de Brasil, mediante la realización del *test* de acetilcolina a pacientes chagásicos en diferentes estadios<sup>21</sup>.

Todas estas evidencias sugieren que las alteraciones miocárdicas ocurren por una necrosis progresiva iniciada y perpetuada por alteraciones en la microcirculación miocárdica. En modelos animales, por ejemplo, es constante la presencia de edema endotelial, perivasculitis, microaneurismas y trombos plaquetarios o de fibrina en el interior vascular. En estos modelos se han observado distintas alteraciones funcionales de la microvasculatura, como aumento del tono vascular y estimulación de la agregación plaquetaria (Tanowitz y col.)<sup>22</sup>. El factor de von Willebrand es una proteína producida por la célula endotelial y los megacariocitos. Está presente en el plasma, plaquetas y endotelio vascular, formando uniones entre el colágeno del subendotelio y las glicoproteínas de las plaquetas.

El endotelio, ante alteraciones funcionales como las descritas anteriormente, ponen en juego los mecanismos de tromborresistencia, interviniendo entre otros factores el de von Willebrand, el cual resulta un marcador de perturbación endotelial, pudiendo permitir el aumento del mismo, la detección anticipada de este fenómeno<sup>23</sup>.

Durante el desarrollo de diversas enfermedades entre las cuales se encuentra la enfermedad chagásica, se producen agresiones severas en el endotelio vascular, los que están relacionados con el incremento en sangre de determinadas sustancias, consideradas como marcadores. La trombomodulina sería uno de ellos, sus elevados niveles plasmáticos pudieran ser un indicador del



**Figura 1.** Medición con transductor de 7,5 MHz el diámetro y flujo de la arteria humeral. Considerándose anormal respuestas del diámetro de la arteria inferiores al 10% del basal.

desarrollo de alteraciones estructurales y funcionales en el endotelio vascular.

Celermajer y colaboradores han utilizado la ultrasonografía braquial como método diagnóstico de lesión endotelial en diversas enfermedades, tales como la aterosclerosis, en factores de riesgo cardiovasculares y en otros procesos en los cuales la función endotelial está perturbada, con excelente sensibilidad, especificidad y valor predictivo<sup>24-26</sup>.

Nuestro grupo utilizó un ecocardiógrafo marca *General Electric Logic 400 MA*, midiéndose con transductor de 7,5 MHz el diámetro y flujo de la arteria humeral basal y post isquemia por compresión, para evaluar la respuesta endotelio dependiente y con la administración de nitroglicerina para determinar la reacción endotelio independiente. Considerándose anormal respuestas del diámetro de la arteria inferiores al 10% del basal (Figura 1).

En el primer trabajo de autoría de nuestro grupo<sup>17</sup>, se estudiaron 84 pacientes con serología positiva para enfermedad de Chagas, edad promedio de 42 años, con estudios cardiológicos normales versus 45 sujetos sanos con edad promedio de 41 años. A ambos grupos se les realizaron estudios de señales promediadas (PVT: potenciales ventriculares tardíos) (Figura 2), estudios de la variabilidad de la frecuencia cardíaca por sistema Holter de 24 horas (VFC) y ultrasonografía de la arteria humeral para función endotelial (EE), teniendo como objetivos describir la frecuencia de alteraciones en un conjunto de pruebas diagnósticas no invasivas de lesiones miocárdicas, autonómicas y de función endotelial en pacientes con enfermedad de Chagas crónico sin

patología demostrada, respecto de sujetos controles no chagásicos, y estimar la probabilidad combinada de positividad entre las pruebas y evaluar la fuerza de asociación y la concordancia entre ellas. La mayor asociación se halló entre VFC y EE ( $rS=0,76$  en muestra total;  $rS=0,72$  en pacientes chagásicos), con el mayor coeficiente de concordancia.

La segunda investigación de nuestro grupo<sup>18</sup> tuvo como objetivos explorar la asociación entre eco-Doppler braquial (DB) y factor von Willebrand (FVW) -marcadores posibles de perturbación endotelial- en pacientes con enfermedad de Chagas y sujetos controles. Incorporándose en este estudio transversal 51 pacientes chagásicos, 33 en período crónico sin patología demostrada, grupo A: 18 mujeres, 15 hombres entre 28 a 39 años promedio 35; 18 con cardiopatía, grupo B (Clasificación según el Consejo de Enfermedad de Chagas y Cardiopatías Infecciosas de la Sociedad Argentina de Cardiología)<sup>9</sup>: 8 mujeres, 10 hombres entre 37 a 45 años (promedio 41,5) y 12 controles: 6 hombres y 6 mujeres edades entre 30 a 45 años (promedio 38 años). Concluyendo que el FVW se asocia significativamente con alteración DB tanto en pacientes chagásicos en período crónico sin patología demostrada como en los con cardiopatía (grupo B).

El grupo de Pérez Baliño<sup>19</sup> evaluó por métodos radioisotópicos la presencia de disfunción endotelial, utilizando el *test* de frío, evidenciando que la respuesta vasomotora arterial coronaria es vasodilatadora y equiparable a la de la acetilcolina. La mayor frecuencia de isquemia evocada con el *test* de frío sugirió una vasorreactividad alterada. Con posterioridad se compararon los resulta-

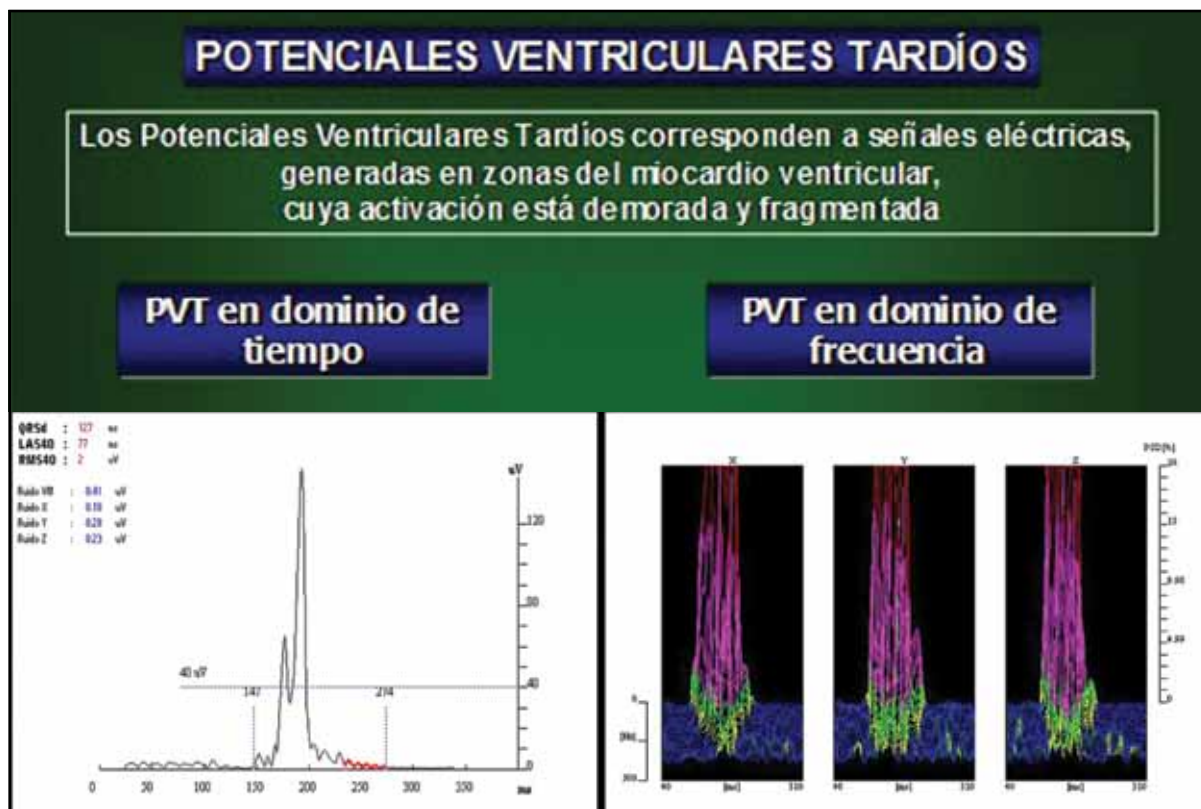


Figura 2. Estudios de señales promediadas (PVT: potenciales ventriculares tardíos).

dos con la respuesta coronaria mediante angiografía basal y post acetilcolina, concluyendo que la disfunción endotelial en estos pacientes puede ser evaluada con el *test* de la acetilcolina en forma invasiva y con SPECT a través del *test* de frío no invasivo.

Harry Acquatella e Igor Palacios<sup>20</sup> llegaron a la misma conclusión, evaluando la respuesta del endotelio dependiente mediante la acetilcolina y la no dependiente mediante adenosina, y evidenciaron empeoramiento de la vasodilatación endotelio dependiente en un 41% tras la acetilcolina.

Los estudios de Marín Neto mostraron anomalías de la perfusión reversibles indicadores de isquemia en la microvasculatura<sup>21</sup>.

Estas alteraciones llevan a la fibrosis y a su vez ocasionan diferentes complicaciones en el paciente chagásico. Nuestro grupo realizó rehabilitación cardíaca<sup>27</sup> en treinta pacientes chagásicos con resultados satisfactorios, mejorando la capacidad funcional y la calidad de vida. Esto podría explicarse por la acción del ejercicio, que al producir mayor liberación de ON mejora la función endotelial alterada y aumento del flujo coronario a través de la microvasculatura.

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

### Trastornos inducidos por la respuesta inmune del huésped

El 95% de los individuos infectados por el *Trypanosoma cruzi*, con manifestaciones disautonómicas de diferente naturaleza, presentan en la circulación sanguínea un anticuerpo con actividad inmuno-reactiva contra los receptores muscarínicos ( $M_2$ ) ubicados en las aurículas y ventrículos de los humanos y también de diversas especies animales. Estos anticuerpos tienen a su vez una actividad de tipo *farmacológica agonista* sobre el mismo receptor, que es bloqueada por su antagonista: la atropina<sup>28-30</sup>.

Entre los individuos con presencia de esa clase de anticuerpos, un 50% presenta signos evidentes de disautonomía<sup>31</sup>. Esto es consistente con que para que los anticuerpos alcancen a regular hacia la baja la actividad parasimpática se requiere de un proceso. Durante el mismo se produce un lento y progresivo bloqueo de los receptores muscarínicos, dando lugar a las manifestaciones disautonómicas<sup>29,30</sup>. La fuerte asociación entre anticuerpos anti  $M_2$  y las alteraciones funcionales en el SNA torna relevantes los estudios sobre su evolución en el curso de la infección.

### Teoría neurológica

Estudios histológicos han evidenciado disminución de la población neuronal parasimpática. Las manifesta-

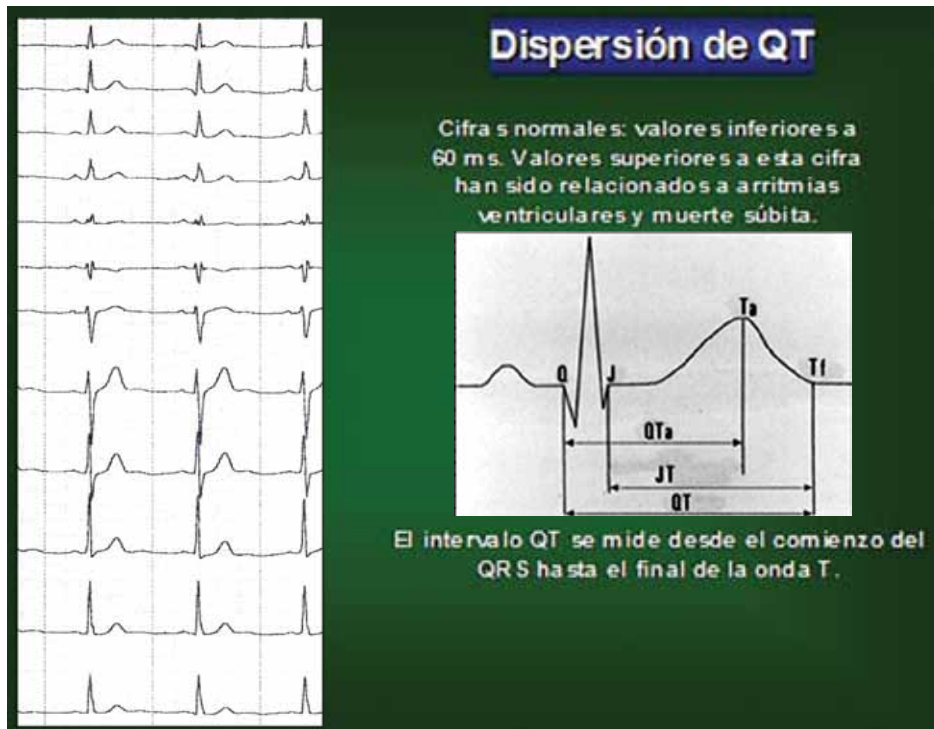


Figura 3. Análisis de la dispersión del QT.

ciones del SNA alteradas son detectadas actualmente mediante maniobras posturales, estudios de variabilidad de la frecuencia, dispersión del QT (Figura 3) y anticuerpos antirreceptores. La sintomatología se evidencia por bradicardia e hipotensión<sup>31-33</sup>.

Debemos resaltar que los infectados considerados “sanos o normales”, en tanto inexpresivos signo y sintomáticamente hasta donde se los estudiaba, muestran que la situación no es todo lo silenciosa que se enunciaba. Es creciente el número de publicaciones que dan cuenta de diferentes anomalías incipientes en el funcionamiento miocárdico y su irrigación. Esto evidencia la necesidad de amplificar la búsqueda de signos precoces. Las publicaciones sobre defectos de perfusión coronaria en los infectados por el *Trypanosoma 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 VFC, indican que se debe ser más incisivo y minucioso en el estudio de los pacientes. Esto no es trivial desde que un alerta precoz y 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>31-33</sup>.

La posibilidad de impulsar tratamientos para la disfunción endotelial como para el secuestro de los anticuerpos por antirreceptores a neurotransmisores debería de formar parte de una estrategia de prevención de daños más avanzados para la funcionalidad cardíaca.

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

El Chagas agudo (tratamiento parasiticida) y el crónico con patología (tratamiento sintomático) tienen terapéuticas y soluciones que conllevan tanto a la cura o al tratamiento sintomático de las complicaciones, quedando por dilucidar la atención y el tratamiento del grupo más numeroso de afectados como son los crónicos sin patología demostrada, ya que todavía se ignora que motiva o gatilla pasar de un miocardio estable a otro inestable, que desencadenará la miocardiopatía chagásica crónica con sus complicaciones: arritmias, insuficiencia cardíaca y muerte súbita.

Nuestro grupo de investigación desarrolló un score de desenlace clínico (Mitelman-Giménez)<sup>34</sup>, no para determinar muerte súbita, sino para evaluar con herramientas diagnósticas ya validadas un conjunto de factores de riesgo asociados que permitirían detectar pacientes críticos que desarrollaran complicaciones, posibilitando la utilización de nuevas estrategias terapéuticas (Tabla 1). Los pacientes pueden ser evaluados con otros procedimientos equiparables dependiendo de la complejidad del centro asistencial (Tabla 2).

El tratamiento con benznidazol en pacientes con miocardiopatía chagásica establecida redujo significativamente la detección sérica del parásito, pero no los eventos clínicos a 5 años<sup>35</sup>. La posibilidad de impulsar tratamientos para la disfunción endotelial como para el secuestro de los anticuerpos por antirreceptores a

Tabla 1. Score de riesgo para enfermedad de Chagas (Mitelman-Giménez)					
			Puntos	Recomendación Nivel de evidencia	
Tratamiento parasiticida: Benznidazol Nifurtimox  En niños y adolescentes < 18 años y en > 18 años a requerimiento de los pacientes  BENEFIT Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' cardiomyopathy	<b>Exploración del sistema nervioso autónomo</b>	Anticuerpos antirreceptores muscarínicos	3	I - C	- <u>Inmunoabsorción</u>  - <u>β Bloqueantes</u> Atenolol 25-50 mg Metoprolol 25-100 mg  - <u>Simpaticomimético</u> Midodrine 2,5-5 mg c/4 hs
		Ergometría	3	I - C	
		Presurometría – Non dipper	3	I - C	
		Índice ambulatorio de rigidez arterial	2	II a - B	
		Variabilidad de la FC	2	I - C	
Análisis de la dispersión del QT	2	II b - C			
<b>Exploración del endotelio</b>	Trombomodulina soluble	3	I - C	Quinapril  Simvastatina  Bloqueantes cálcicos	
	Eco Doppler braquial	3	I - C		
<b>Evaluación del sustrato anatómico miocárdico</b>	Ecocardiograma Bidimensional – Doppler	4	I - C	Lisinopril  Losartán	
	Electrocardiograma de señal promediada	2	III b - B		
	Marcadores de fibrosis	3	II b - C		
<b>Score de riesgo</b>	Leve	1 - 9			
	Moderado	10 - 18			
	Severo	19 - 25			

Tabla 2. Score de riesgo para enfermedad de Chagas (Mitelman-Giménez)			
		Puntos	Recomendación Nivel de evidencia
<b>Exploración del sistema nervioso autónomo</b>	Gammagrafía miocárdica con Iodo-123	3	I - C
	SPECT defectos reversibles de perfusión y coronarias normales	3	I - C
<b>Evaluación del sustrato anatómico miocárdico</b>	Resonancia Magnética con gadolinio	4	III - B
	Ventriculografía radioisotópica gatillada	2	II - B
<b>Score de riesgo</b>	Leve	1 - 9	
	Moderado	10 - 18	
	Severo	19 - 25	

neurotransmisores debería de formar parte de una estrategia de prevención de daños más avanzados para la funcionalidad cardíaca. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina como grupo ofrecen un efecto beneficioso sobre la dilatación mediada por

flujo, lo cual evidenciaría una mejora de la respuesta endotelial<sup>36,37</sup>. También puede plantearse la utilización de estatinas, pues son fármacos eficaces para prevenir enfermedades cardiovasculares, por sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras<sup>38,39</sup>.

También otros autores han propuesto el uso de terapéutica antiplaquetaria y vasodilatadora para valorar el efecto sobre los disturbios microvasculares<sup>40</sup>.

El ejercicio incrementa el flujo sanguíneo a los músculos y se ha demostrado la mejoría en la función endotelial vasodilatadora y vasorelajación a través del incremento en la liberación de ON<sup>41</sup>. Atento a este hecho nuestro grupo indica rehabilitación a pacientes en los cuales se constata lesión endotelial.

Deseamos concluir con el reporte de la Reunión de Expertos OPS/TDR 2007-Bs. As. Argentina (Organización Panamericana de la Salud/*Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases [TDR] of World Health Organization [WHO]*): 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 el 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<sup>42</sup>.

El Dr. Janis K. Lazdins-Helds (Londres el 17 de marzo 2017) ha expresado: “*Hoy vemos como el financiamiento y la coordinación de la investigación en la enfermedad de Chagas son sesgados hacia el descubrimiento y tratamiento antiparasitario, indudablemente muy importante; sin embargo por este mismo énfasis, también estamos comenzando a aprender que quizás los paradigmas en los cuales estas actividades se basan no son tan sólidos como creemos. Tal vez es el momento de preguntarnos si hacer más de lo mismo es el camino a seguir, particularmente cuando el precio que estamos pagando es la pérdida del relevo generacional de investigadores que podrían contribuir a entender la enfermedad de Chagas desde la perspectiva holística que ésta requiere y así poder lograr un mundo sin esta enfermedad*”.

## Conclusión

Creemos que la persistencia del parásito en el organismo infectado no sería el único mecanismo que tendría un papel determinado en el desarrollo de la patogénesis de la enfermedad y consecuentemente incluso un tratamiento etiológico exitoso no sería capaz de evitar el desarrollo de lesiones terminales caracterizadas por esta enfermedad. Por lo tanto, el tratamiento podría incluir el objetivo de proteger al miocardio a través de las estatinas, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina de acuerdo con la etapa de la enfermedad. La cardiomiopatía chagásica constituiría un modelo de cardiomiopatía vascular no isquémica de origen parasitario que requeriría la acción combinada de fármacos inmunomoduladores, antiinflamatorios y

antiparasitarios, atenuando la lesión endotelial y anti-fibrótica, dependiendo del estadio de la enfermedad.

## Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

## Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

## Referencias bibliográficas

1. Salvatella R, Schofield J. Enfermedad de Chagas. Iniciativas para su control en Latinoamérica. *Biomedicina* 2006; 1 (2): 36-46.
2. Beloscar J, Rosillo I, et al. Migración aborigen y urbanización de la enfermedad de Chagas. *Rev Fed Argent Cardiol* 2007;36:86-87.
3. Kirchhoff L. American tripanosomiasis (Chagas' disease): A tropical disease now in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329:639-644.
4. Gazcón J. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas importada. *Med Clin* 2006;125(6): 230-235.
5. Carpintero D. Las especies de Triatominae en América. Buenos Aires, Roche, 1978. p. 1-14.
6. Mitelman J, Giménez L. Enfermedad de Chagas. El reto continúa. *Rev Med Hoy* 2004; 3: 6-7.
7. Mitelman J, Giménez L. Chagas. Un compromiso moral permanente. *Rev Argent Cardiol* 2005; 73:135-136.
8. Mitelman J, Giménez L. Chagas y Sociedad. La atención de la enfermedad. *Rev Fed Arg Cardiol* 2006; 35: 83-87.
9. Consenso sobre Enfermedad de Chagas Mazza. *Rev Argent Cardiol* 2011; 79 (Supl.): 21-23.
10. López-Antuñano FJ, Rangel-Flores H, Ramos C Diagnóstico de la Enfermedad de Chagas. *Rev Latinoam Microbiol* 2000; 42 (3): 121-129.
11. Morris S, Tanowitz H, Murray W. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. *Circulation* 1990;82:1900-1908.
12. Tarleton R. Parasite persistence in the etiology of Chagas disease. *Int J Parasitol* 2001;31:549-553.
13. Libby P, Alroy J, Pereyra MA. Neuraminidase from Trypanosome *Cruzi* removes sialic acid from the surface of mammalian myocardial and endothelial cells. *J Clin Invest* 1986;77:127-135.
14. Balligand JL, Kelly RA, Mardsden PA, Smith TW, Michel T. Control of cardiac muscle cell function by an endogenous nitric oxide signaling system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:347-15.
15. Ungureanu-Longrois D, Balligand JL, Kelly RA, Smith TW. Myocardial contractile dysfunction in the systemic inflammatory response syndrome: role of a cytokine-inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *L Mol Cell Cardiol* 1995;27:155-167.
16. Gavin J, Maxwell L, Edgar S. Microvascular Involvement in Cardiac Pathology. *J Moll Cell Cardiol* 1998;30:2531-2540.
17. Mitelman J, Giménez 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;6:797-802.
18. Mitelman J, Giménez L, González C et al. Asociación entre disfunción endotelial por prueba de isquemia braquial con eco Doppler braquial y factor de von Willebrand en la enfermedad de Chagas. *Rev Argent Cardiol* 2001;69:274-279.
19. Redruello M, Masoli O, Pérez Balaño N et al. Endothelial dysfunction in Chronic Chagas disease. Assesment with 99 mTc



- sestamibi Spect cold pressor test and intracoronary acetylcholine. *J Necl Cardiol* 2003;10:9-26.
20. Acquatella Harry Discurso de recepción del Dr. Harry Acquatella a la Academia Nacional de Medicina. *Gac Med Caracas* 2003;111:161-160.
  21. Marin-Neto JA, Simões MV, Aires-Neto EM, et al. Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease. *Rev Paul Med* 1995; 113(2): 826-834.
  22. Tanowitz H, Burns E, Sinha A, et al. Enhanced platelet adherence and aggregation in Chagas disease a potential mechanism for cardiomyopathy. *Am J Trop Dis* 1990;43:274-281.
  23. Van Mourik J, Boertjes R, Von Willebrand, factor propeptide in vascular disorders: a tool to distinguish between acute and chronic endothelial cell perturbation. *Blood* 1999; 94: 179-185.
  24. Celermajer D, Sorensen K, Vanda M. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-1115.
  25. Celermajer D, Sorensen K, Bull C, Robinson J 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;24:1468-1474.
  26. Celermajer D, Sorensen K, Geogakopoulos D, Bull C, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-2155.
  27. Mitelman J, Giménez L, Ruggiero M, et al. Rehabilitación cardíaca en pacientes chagásicos con insuficiencia cardíaca. *Rev Costarr Cardiol* 2008;10:15-18.
  28. Mengel JO, Rossi MA. Chronic chagasic myocarditis pathogenesis dependence of autoimmune and microvascular factors. *Am Heart J* 1992;124:1052-1057.
  29. Sterin Borda L, Borda E. Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of Chagasic peripheral dysautonomia. *Neuroimmunomodulation* 1994;1:284-291.
  30. Sterin-Borda L, Borda E. Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of Chagasic peripheral dysautonomia. *Ann New York Acad Sci* 2000; 917 (1): 273-280.
  31. Giménez L; Mitelman J, Strein Borda et al. Anticuerpos antirreceptores autonómicos, alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y arritmias en sujetos con enfermedad de Chagas. *Rev Argent Cardiol* 2003;71:109-113.
  32. Mitelman J, Giménez L, Palacios K 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;19:408-415.
  33. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: Results of a long-term follow-up study. *J Am Heart Assoc* 2003; 108: 305-312.
  34. Giménez 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.
  35. 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.
  36. 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.
  37. 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).
  38. Tristano AG, Fuller K. Immunomodulatory effects of statins and autoimmune rheumatic diseases: novel intracellular mechanism involved. *Int Immunopharmacol* 2006; 6 (12): 1833-46.
  39. Mitelman JE, Giménez L. Cardiomyopathy protection in Chagas disease. *WJCD* 2013, 3: 442-7.
  40. Reis Macedo L; Conterno Lemos D, Lagos I, LUIS de Figueredo G, et al. Base racional e plano de estudo prospectivo para avaliar o efeito de terapêutica antiplaquetária e vasodilatadora microcirculatória em pacientes com cardiopatía chagásica crônica e distúrbios microvasculares coronários. *Rev Bras Cardiol Invasiva [online]* 2012; 20 (1):.82-88.
  41. Mitelman J, Giménez L, Ruggiero M, Fuse J, et al. Rehabilitación cardíaca en pacientes chagásicos con insuficiencia cardíaca. *Rev Costarr Cardiol* 2008;10(1-2).
  42. World Health Organization. Reporte del grupo de trabajo científico sobre enfermedad de Chagas-2005-2007: 1-96.