



Informe clínico

No estalla como las bombas, ni suena como los tiros. Como el hambre, mata callando. Como el hambre, mata a los callados: a los que viven condenados al silencio y mueren condenados al olvido. Tragedia que no suena, enfermos que no pagan, enfermedad que no vende. El mal de Chagas no es negocio que atraiga a la industria farmacéutica, ni es tema que interese a los políticos ni a los periodistas. Elige a sus víctimas en el poverrio. Las muerde y lentamente, poquito a poco, va acabando con ellas. Sus víctimas no tienen derechos, ni dinero para comprar los derechos que no tienen. Ni siquiera tienen el derecho de saber de qué mueren.

Eduardo Galeano

ISBN 978-958-97065-9-6



SOCIEDAD COLOMBIANA DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR



Sociedad Española de Cardiología
Comprometida en el salud cardiovascular



Sociedad Española de Cardiología
Comprometida en el salud cardiovascular

Enfermedad de
CHAGAS

Editores: **Fernando Rosas, MD, Diego Vanegas, MD, Mauricio Cabrales, MD**

Enfermedad de **CHAGAS**

Editores
Fernando Rosas, MD
Diego Vanegas, MD
Mauricio Cabrales, MD



Enfermedad de Chagas

Editores

Fernando Rosas, MD.

Diego I. Vanegas, MD.

Mauricio F. Cabrales, MD.



SOCIEDAD
COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA Y
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR
Oficina de Publicaciones

Reservados todos los derechos

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio, sin el permiso escrito de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Enfermedad de Chagas

Primera Edición, 2007

Obra independiente: ISBN 978-958-97065-9-6

2007 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Avenida 9ª No. 126-18/30. Oficina 201. Bogotá, DC.

Teléfonos: 5231640 - 5231650 - 5230044 - 5230012

Página web: www.scc.org.co

Correo electrónico: publicaciones@scc.org.co

Editores

Fernando Rosas, MD.

Diego I. Vanegas, MD.

Mauricio F. Cabrales, MD.

Coordinación editorial y comercial

María Eugenia Calderón Barraza

Fotos -Diseño Carátula y Contracarátula

Con autorización: Felipe Guhl, MSc. Centro en Investigaciones en Microbiología y Parasitología

Tropical (CIMPAT)- Universidad de los Andes

Rubén S. Nicholls, MD. MSc. - Instituto Nacional de Salud.

Diseño Carátula

Yataro interactivo

Corrección de texto y estilo

Adriana María Jaramillo Castro, Lic. LM.

Corrección médica

Fernando Rosas, MD.

Diagramación y composición electrónica

Adriana Cortés Corchuelo

Terry Stelle Martínez

Impresión

Panamericana Formas e Impresos

Impreso en Colombia

Printed in Colombia

Enfermedad de Chagas

Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Junta Directiva 2006-2008

Presidente:	FERNANDO MANZUR JATTIN, MD.
Primer Vicepresidente:	FERNANDO ROSAS ANDRADE, MD.
Segundo Vicepresidente:	ALEXIS LLAMAS JIMÉNEZ, MD.
Secretario:	MANUEL URINA TRIANA, MD.
Tesorero:	PABLO GUERRA LEÓN, MD.
Fiscal:	NÉSTOR SANDOVAL REYES, MD.
Seccional Antioquia:	JUAN SANTIAGO JARAMILLO, MD.
Seccional Atlántico:	NAZARIO HANI ABUGATTAS, MD.
Seccional Bolívar:	CARLOS OLIVER ESPINOSA, MD.
Seccional Central:	RICARDO BOHÓRQUEZ RODRÍGUEZ, MD.
Seccional Eje Cafetero:	CARLOS ALBERTO BUENDÍA AZAATH, MD.
Seccional Magdalena Grande:	GUILLERMO TROUT GUARDIOLA, MD.
Seccional Morrosquillo:	DOMINGO PÉREZ MAZZEO, MD.
Seccional Santanderes:	FEDERICO SAAIBI SOLANO, MD.
Seccional Suoccidente:	MAURICIO ZÁRATE GONZÁLEZ, MD.
Capítulo Cirugía Cardiovascular:	JUAN CAMILO JARAMILO GONZÁLEZ, MD.



SOCIEDAD
COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA Y
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR
Oficina de Publicaciones

Advertencia

Los autores, coautores y editores han realizado su mayor esfuerzo para que la información registrada en esta obra sea actual y veraz. Dado que la Medicina es una ciencia con un desarrollo continuo y acelerado que impone cambios permanentes, y frente a la posibilidad de errores humanos durante cada uno de los procesos de ejecución de esta obra, desde la elaboración de los manuscritos por los autores y coautores hasta la impresión final, ni los editores ni cualquier otra persona que haya podido colaborar en la preparación de este documento, garantizan que la información contenida sea en su totalidad precisa o completa. Por tanto, se sugiere que toda intervención o recomendación terapéutica sea producto del análisis completo de la información existente, del juicio clínico y de la individualización en estas decisiones frente al paciente.

Enfermedad de Chagas

◆ Editores

Fernando Rosas, MD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.

Primer Vicepresidente, Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Coordinador Comité de Chagas, Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Fundación Clínica Abood Shaio.

Bogotá, DC., Colombia.

Diego I. Vanegas, MD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.

Coordinador, Capítulo de Electrofisiología, Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Jefe Grupo de Electrofisiología, Hospital Militar Central,

Bogotá, DC., Colombia.

Hospital Santa Sofía de Caldas,

Manizales, Colombia.

Mauricio F. Cabrales, MD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.

Servicio de Electrofisiología, Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología,

Bogotá, DC., Colombia.

Enfermedad de Chagas

Autores

Germán Aguilera, MSc.

Microbiólogo-Parasitólogo.

Investigador Asociado, Centro de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Tropical (CIMPAT), Universidad de los Andes.
Bogotá, DC., Colombia.

Felipe Arboleda, MD.

Patólogo.

Fundación Clínica Abood Shaio.
Bogotá, DC., Colombia.

Juan Baena, MD.

Internista y Cardiólogo.

Residente en Electrofisiología, Fundación Clínica Abood Shaio.
Bogotá, DC., Colombia.

Adrián Baranchuck, MD.

Cardiólogo.

Profesor Asistente, Departamento de Medicina, Universidad de Queens,
Kingston, Ontario, Canadá.

Juan J. Bermúdez, MD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.

Jefe Servicio de Electrofisiología Clínica, Fundación Cardiovascular de Colombia, Instituto del Corazón.
Docente Auxiliar, Departamento de Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander.
Bucaramanga, Colombia.

Juan F. Betancourt, MD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.

Fundación Abood Shaio, Pontificia Universidad Javeriana.
Bogotá, DC., Colombia.

Roberto Briceño-León

Sociólogo.

Laboratorio de Ciencias Sociales, LACSO, Universidad Central de Venezuela.
Caracas, Venezuela.

Gelson Castillo, MD.

Médico.

Centro de Salud Chitaraque.
Boyacá, Colombia.

Marianela C. Castillo

Economista, MSc. in Health Management.

Senior Research Fellow in Health Economics, University of Cape Town (medical campus).
Cape Town, South Africa.

Mauricio F. Cabrales, MD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.

Servicio de Electrofisiología, Fundación Cardio Infantil-Instituto de Cardiología.
Bogotá, DC., Colombia.

Hernando Cardona, MD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.

Clínica La Asunción
Barranquilla, Colombia.

Gina del S. Cuenca, MD.

Internista, Cardióloga y Ecocardiografista.

Clínica Nueva y Clínica de Marly.
Bogotá, DC., Colombia.

Mauricio Duque, MD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.

Jefe Departamento de Cardiología, Clínica Medellín.
Jefe Posgrado Electrofisiología, CES.
Profesor Asistente, CES.
Profesor Asociado, Universidad Pontificia Bolivariana.
Medellín, Colombia.

John Flórez, MD.

Médico cirujano.

Empresa Social del Estado Regional Moniquirá.
Boyacá, Colombia.

Efraín Gil, MD.

Internista, Cardiólogo, Electrofisiólogo

Servicio de Electrofisiología, Clínica Imbanaco.
Cali, Colombia.

Carlos A. Gómez, MD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.
Clínica Cardiovascular Santa María.
Profesor Adjunto, Universidad Pontificia Bolivariana.
Medellín, Colombia.

Juan C. Guzmán, MD.

Especialista en Fisiología Autonómica.
Clinical Fellow Autonomic Physiology, Department of
Medicine, Syncope and Autonomic Disorder Unit,
Faculty of Health Sciences, McMaster University,
Hamilton Health Sciences Corporation.
Hamilton, Ontario, Canadá.

Felipe Guhl, MSc.

Biólogo, Microbiólogo y Parasitólogo.
Profesor Titular, Facultad de Ciencias, Universidad de
los Andes.
Director, Centro de Investigaciones en Microbiología
y Parasitología Tropical - CIMPAT.
Bogotá, DC., Colombia.

Claudia Herrera, MSc.

Microbióloga-Parasitóloga.
Centro de Investigaciones en Microbiología y
Parasitología Tropical (CIMPAT),
Universidad de los Andes.
Bogotá, DC., Colombia.

Adelma S. Hoyos, MD.

Cirujana Cardiovascular.
Centro Médico Imbanaco.
Calí, Colombia.

Heinz O. Ibañez, MD.

Gastroenterólogo - Coloproctólogo
Fundación Clínica Abood Shaio.
Bogotá, DC., Colombia.

Janis K. Lazdins-Helds, MD., PhD.

Epidemiólogo.
Coordinador de Investigación para la Enfermedad de
Chagas. Programa especial para la investigación y en-
trenamiento en enfermedades tropicales, TDR. Orga-
nización Mundial de la Salud,
Ginebra, Suiza.

Alejandro O. Luquetti, MD.

Médico.
Facultad de Medicina e Instituto de Patología Tropical
y Salud Pública, Universidad Federal de Goias.
Goiania, Brasil.

Ignacio Malabet, MD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.
Electrofisiólogo.
Barranquilla, Colombia

Jorge E. Marín, MD.

Internista, Cardiólogo.
Residente de Electrofisiología, Clínica Medellín, CES.
Profesor Adscrito, Universidad Pontificia Bolivariana, CES.
Medellín, Colombia.

Luis E. Medina, MD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.
Jefe del Servicio de Sistema Nervioso Autónomo,
Clínica Medellín, CES.
Profesor Adscrito, CES, Universidad Pontificia
Bolivariana.
Medellín, Colombia.

Enrique Melgarejo, MD.

Internista, Cardiólogo y Arritmiólogo.
Profesor Asociado Medicina, Universidad Militar Nueva
Granada.
Director, Programa Educación Continua y a Distancia.
Director Médico, Fundación ANGIOGÉNESIS.
Bogotá, DC., Colombia.

Iván Melgarejo, MD.

Cardiólogo, Ecocardiografista.
Fundación Clínica Abood Shaio.
Profesor Asociado, Universidad El Bosque.
Docente, Universidad del Rosario.
Bogotá, DC., Colombia.

Álvaro Moncayo, MD.

Epidemiólogo.

Investigador Asociado, Centro de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Tropical (CIMPAT), Universidad de los Andes.
Bogotá, DC, Colombia.

Juan de J. Montenegro, MD.

Cardiólogo, Electrofisiólogo.

Hospital Militar Central e Instituto Nacional de Cancerología.
Bogotá, DC., Colombia.

Elizabeth Mora, MD.

Pediatra y Cardióloga Pediatra.

Fundación Clínica Abood Shaio.
Bogotá, DC., Colombia.

Andrés Montoya, MD.

Gastroenterólogo.

Jefe Servicio Gastroenterología y Endoscopia, Fundación Clínica Abood Shaio.
Bogotá, DC., Colombia.

Roberto Montoya, MD.

Especialista en Enfermedades Tropicales.

Centro de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Tropical (CIMPAT), Universidad de los Andes.
Bogotá, DC., Colombia.

Guillermo Mora, MD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.

Profesor Asociado, Universidad Nacional de Colombia.
Bogotá, DC., Colombia.

Carlos A. Morillo, MD., FRCPC., FACC., FHRS., FESC.

Internista, Cardiólogo, Electrofisiólogo, Fisiología Autónoma.

Director, Servicio de Arritmias y Estimulación Cardíaca, McMaster University -HGH.
Profesor Titular Facultad de Ciencias de la Salud, McMaster University, Population Health Research Institute.
Hamilton, Ontario, Canadá.

Alberto Negrete, MD.

Cardiólogo y Electrofisiólogo.

Jefe Servicio de Electrofisiología, Centro Médico Imbanaco.
Cali, Colombia.

Rubén S. Nicholls, MD., MSc.

Especialista en Parasitología.

Investigador Científico, Coordinador de Investigación, Grupo de Parasitología, Instituto Nacional de Salud. Profesor Asistente de Cátedra, Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.
Bogotá, DC., Colombia.

Pedro Nieves, MD.

Gastroenterólogo.

Fundación Clínica Abood Shaio.
Bogotá, DC., Colombia.

Amparo Olarte, MD.

Médico.

Puesto de Salud de San José de Pare.
Boyacá, Colombia.

Alejandro Orjuela, MD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.

Clínica de Los Andes,
Tunja, Colombia.

Luis F. Pava, MD., PhD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.

Jefe Unidad de Electrofisiología Cardíaca, Fundación Valle del Lili.
Cali, Colombia.

Guillermo Plata, MD.

Gastroenterólogo

Fundación Clínica Abood Shaio.
Profesor Emérito, Hospital Militar Central.
Bogotá, DC., Colombia.

Clímaco de J. Pérez, MD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.

Servicio de Electrofisiología, Hospital Militar Central.
Bogotá, DC., Colombia.

Néstor Pinto, MSc.

Biólogo.

Investigador Asociado, Centro de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Tropical (CIMPAT), Universidad de los Andes.
Bogotá, DC., Colombia.

Humberto Quintana, MD.

Patólogo.

Fundación Clínica Abood Shaio,
Bogotá, DC., Colombia.

Anis Rassi, MD.

Cardiólogo.

Facultad de Medicina e Instituto de Patología Tropical y Salud Pública, Universidad Federal de Goias.
Goiania, Brasil.

Carlos A. Restrepo, MD.

Internista, Cardiólogo.

Jefe Servicio de Electrofisiología y Arritmias, Clínica Cardiovascular Santa María.
Profesor Adjunto, Universidad Pontificia Bolivariana.
Medellín, Colombia.

Reynaldo A. Rincón, MD.

Gastroenterólogo.

Clínica Abood Shaio.
Bogotá, DC., Colombia.

Camilo Roa, MD.

Cardiólogo, Ecocardiografista.

Fundación Clínica Abood Shaio.
Bogotá, DC., Colombia.

Diego A. Rodríguez, MD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.

Jefe de Arritmias y Estimulación Cardíaca, Fundación Santa Fe de Bogotá.
Profesor hora Cátedra, Universidad de los Andes.
Bogotá, DC., Colombia.

Jaime Rodríguez, MD.

Cardiólogo, Ecocardiografista.

Fundación Clínica Abood Shaio.
Bogotá, DC., Colombia.

Fernando Rosas, MD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.

Primer Vicepresidente, Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.
Coordinador Comité de Chagas, Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.
Fundación Clínica Abood Shaio.
Bogotá, DC., Colombia.

Luis C. Sáenz, MD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.

Fundación Cardio Infantil- Instituto de Cardiología.
Bogotá, DC., Colombia.

Patricia Salcedo, MD.

Médico, Microbióloga y Parasitóloga.

Centro de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Tropical (CIMPAT), Universidad de los Andes.
Bogotá, DC., Colombia.

María M. Santacruz, MD.

Médico.

Grupo de Parasitología, Instituto Nacional de Salud,
Bogotá, DC., Colombia.

Elsa L. Segura, MD.

Médico.

Investigadora Superior del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), en el Instituto Nacional de Parasitología «Dr. Mario Fatała Chaben»-ANLIS, Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación Argentina.
Argentina.

Sergio Sosa, MD.

Epidemiólogo.

Jefe del Servicio de Epidemiología, Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación de Endemo-epidemias, ANLIS, Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación Argentina.
Argentina.

Juan P. Umaña, MD.

Especialista en Cirugía General y Cirugía Cardiorrástica.

Jefe Departamento de Cirugía Cardiovascular, Fundación Cardio Infantil - Instituto de Cardiología.
Profesor, Universidad del Rosario.
Bogotá, DC., Colombia.

Enfermedad de Chagas

◆ Autores

Julio A. Urbina, PhD.

Químico Farmacéutico.

Laboratorio de Química Biológica, Centro de Bioquímica y Biofísica, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Caracas, Venezuela.

International Research Scholar, Howard Hughes Medical Institute.

Chevy Chase, Maryland, USA.

William Uribe, MD.

Internista, Cardiólogo, Electrofisiólogo.

Jefe de Electrofisiología, Clínica Medellín-CES.

Profesor Adscrito, CES, Universidad Pontificia Bolivariana.

Medellín, Colombia.

Miguel A. Vacca, MD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.

Jefe Servicio de Arritmias, Hospital Universitario San Ignacio.

Profesor Asistente, Pontificia Universidad Javeriana.

Bogotá, DC., Colombia.

Elina M. Valero, MD.

Cardióloga.

Servicio de Electrocardiología-Fundación FLENI.

Buenos Aires, Argentina.

Diego I. Vanegas, MD.

Internista, Cardiólogo y Electrofisiólogo.

Coordinador, Capítulo de Electrofisiología, Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Jefe Grupo de Electrofisiología, Hospital Militar Central.

Bogotá, DC., Colombia.

Hospital Santa Sofía de Caldas.

Manizales, Colombia.

Claudia X. Vargas, MD.

Pediatra, Cardióloga Pediatra y Electrofisióloga.

Fundación Cardio Infantil-Instituto de Cardiología.

Profesora Asistente, Universidad del Rosario.

Bogotá, DC., Colombia.

Víctor M. Velasco, MD.

Cardiólogo y Electrofisiólogo.

Fundación Clínica Abood Shaio.

Bogotá, DC., Colombia.

Juan C. Villar, MD., MSc.

Internista, Epidemiólogo.

Director, Grupo de Cardiología Preventiva,

Universidad Autónoma de Bucaramanga.

Investigador Asociado, Population Health Research

Institute, McMaster University.

Hamilton, Ontario, Canadá.

Francisco Villegas, MD.

Internista, Cardiólogo.

Residente en Electrofisiología, Fundación Clínica

Abood Shaio, Pontificia Universidad Javeriana.

Bogotá, DC., Colombia.

Nohora Y. Zipa

Ingeniera Sanitaria y Ambiental.

Profesional especializado, Secretaria de Salud de

Boyacá.

Tunja, Colombia.

Enfermedad de Chagas



Prólogo

Durante muchos años, la enfermedad de Chagas ha sido una entidad olvidada en nuestro medio, pese a que Colombia posee las condiciones apropiadas para que esta infección se desarrolle y se perpetúe en el tiempo.

Esto se refleja en el poco conocimiento de la enfermedad y en la existencia de muchos individuos que sufren una pérdida significativa de su calidad y esperanza de vida, así como en costos importantes para el sistema de salud. Por esta razón, para la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, la edición de este libro se convirtió en una prioridad.

Una vez finalizado el manuscrito, se hizo indispensable elaborar un prólogo, y al reflexionar sobre el sentido de esta obra, surgieron en forma simultánea varios sentimientos entre ellos, admiración hacia el joven y brillante médico brasileiro, Carlos Chagas, quien a comienzos del siglo pasado en un grupo de pacientes evaluados en una zona rural del Estado de Minas Gerais y luego de un arduo trabajo y de una encomiable y profunda reflexión, halló el agente causal de una entidad nunca vista, describió su ciclo evolutivo y encontró el vector responsable de su transmisión. En la historia de la Medicina es un verdadero hito que un solo investigador tenga la capacidad de efectuar tales contribuciones científicas, y es de ahí que en tributo a su aporte esta entidad se conozca como enfermedad de Chagas.

De otra parte en la carátula de este libro se refleja la triste realidad de esta enfermedad que afecta a varios millones de latinoamericanos pobres que usualmente se ubican en las zonas rurales y en los cinturones de miseria de las grandes ciudades a las que llegan en busca de mejores condiciones de vida. Como lo menciona el maestro Eduardo Galeano en la contracarátula en su *Informe Clínico*:

«No estalla como las bombas, ni suena como los tiros, como el hambre mata callando. Como el hambre mata a los callados: a los que viven condenados al silencio y mueren condenados al olvido.

Tragedia que no suena, enfermos que no pagan, enfermedad que no vende. El mal de Chagas no es negocio que atraiga a la industria farmacéutica, ni es tema que interese a los políticos ni a los periodistas.

Elige a sus víctimas en el pobrerío. Las muere y lentamente, poquito a poco, va acabando con ellas. Sus víctimas no tienen derechos ni dinero para comprar los derechos que no tienen. Ni siquiera tienen el derecho de saber de qué mueren».

Merecen especiales agradecimientos los Doctores Diego Vanegas y Mauricio Cabrales, colegas editores y los autores de los numerosos capítulos de este libro, quienes de manera desinteresada contribuyeron con su dedicación y tiempo a la elaboración de cada uno de ellos. En éstos se presenta de forma detallada la historia de la enfermedad, su etiología, epidemiología y fisiopatología, sus manifestaciones agudas, el espectro del compromiso cardíaco y del compromiso digestivo, las alternativas de tratamiento, los análisis sociales y de costos, y una visión del riesgo potencial de presentación y transmisión de la enfermedad en países desarrollados, entre otros aspectos.

Igual reconocimiento merecen el maestro Eduardo Galeano y la Organización Médicos sin Fronteras, por su autorización para editar el *Informe Clínico* en la contracarátula, así mismo la Junta Directiva previa y actual de la Sociedad Colombiana de Cardiología, su comité de electrofisiología y su oficina de publicaciones, la Junta Directiva actual de la Sociedad Española de Cardiología que apoyó de manera permanente el anhelo de que esta obra se hiciera realidad, y por supuesto mi familia por su comprensión y soporte constante en estas largas horas de trabajo.

Este esfuerzo alcanzará su objetivo en la medida que este libro se transforma en una herramienta que permita sensibilizar al personal de salud en la prevención, el reconocimiento y el manejo oportuno de la enfermedad, aun en sociedades desarrolladas como las de Europa y Norteamérica a donde migran tantos latinoamericanos en procura de mejores oportunidades.

Para finalizar, resta esperar a que con este manuscrito, además se haga énfasis en la codiciada esperanza que algún día sea posible construir una sociedad más justa y equitativa, elemento esencial en el progreso de millones de personas que en América Latina viven en situación de extrema pobreza y marginalidad, condiciones que favorecen la persistencia de la enfermedad de Chagas en el tiempo.

Fernando Rosas, MD.
Editor



La Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, se propuso la elaboración de un libro sobre la enfermedad de Chagas, que una vez finalizado resulta de sumo interés para la comunidad médica mundial.

La magnitud del problema que significa la enfermedad de Chagas es enorme. Esta entidad muestra con claridad las relaciones entre el hombre y el ambiente que lo rodea, y entre la enfermedad y la situación sociocultural de quien la padece. Se estima que en América Latina los infectados por esta enfermedad alcanzarían unos 16 a 18 millones de personas, de las cuales más del 25% desarrollará síntomas de enfermedad crónica, en especial la cardiopatía. Pero la población virtualmente expuesta a contraerla se acerca a los 100 millones de habitantes en este subcontinente, al que le cuesta alrededor de 45 mil muertes anuales, atribuibles a la enfermedad de Chagas. Dadas las características de esta dolencia que involucra a profesionales de la salud de diversas disciplinas, además de la Cardiología, y sus connotaciones no sólo clínicas y epidemiológicas sino socio-económico-culturales, la naturaleza de este trabajo, que incluyó la colaboración de numerosos especialistas de distintas regiones de la geografía de todo el planeta, lo constituye en una obra destacada.

Como objetivo principal se planteó la unificación de criterios y conductas frente al paciente con enfermedad de Chagas en sus distintas etapas. Se buscó también, propiciar el uso racional de los recursos diagnósticos y terapéuticos al optimizar la calidad de la atención médica y fijar pautas para el seguimiento clínico, la evaluación pronóstica y la elección del tratamiento adecuado.

Para alcanzar estos objetivos, se conformó un comité organizador con la representación de miembros de número de la Sociedad Colombiana de Cardiología, liderados por los Drs. Fernando Rosas, Diego Vanegas y Mauricio Cabrales. De otra parte, esta obra está constituida por prestigiosas personalidades con reconocida trayectoria, que nos honraron con sus aportes. Ellos son los Doctores: Germán Aguilera, Felipe Arboleda, Juan Baena, Adrián Baranchuck,

Juan J. Bermúdez, Juan F. Betancourt, Roberto Briceño-León, Gelson Castillo, Marianela C. Castillo, Hernando Cardona, Gina del S. Cuenca, Mauricio Duque, John Flórez, Efraín Gil, Carlos A. Gómez, Juan C. Guzmán, Felipe Guhl, Claudia Herrera, Adelma S. Hoyos, Janis K. Lazdins-Helds, Alejandro O. Luquetti, Ignacio Malabet, Carlos G. Malbrán, Jorge E. Marín, Luis E. Medina, Enrique Melgarejo, Iván Melgarejo, Álvaro Moncayo, Juan de J. Montenegro, Elizabeth Mora, Andrés Montoya, Roberto Montoya, Guillermo Mora, Carlos A. Morillo, Alberto Negrete, Rubén S. Nicholls, Pedro Nieves, Amparo Olarte, Alejandro Orjuela, Luis F. Pava, Clímaco de J. Pérez, Néstor Pinto, Humberto Quintana, Anis Rassi, Carlos A. Restrepo, Reynaldo A. Rincón, Heinz O. Ibañez, Guillermo Plata, Camilo Roa, Diego A. Rodríguez, Jaime Rodríguez, Luis C. Sáenz, Patricia Salcedo, María M. Santacruz, Elsa L. Segura, Sergio Sosa, Juan P. Umaña, Julio A. Urbina, William Uribe, Miguel A. Vacca, Elina M. Valero, Diego I. Vanegas, Claudia X. Vargas, Víctor M. Velasco, Juan C. Villar, Francisco Villegas y Nohora Y. Zipa.

Como siempre, se advierte que la intención de este libro no es reemplazar el criterio del médico responsable frente al paciente individual. Estas recomendaciones no pretenden ser dogmáticas, sino que constituyen normas generales tendientes a aconsejar conductas ante distintas situaciones. Por otra parte, en esta enfermedad, más que en cualquiera otra, no debe ignorarse que la implementación de las medidas diagnósticas y terapéuticas recomendadas, puede verse afectada por la disponibilidad de recursos en la que se localice el médico. Es de esperar que la difusión de este libro sirva para ampliar el conocimiento que la comunidad médica tiene de la enfermedad y de alguna manera mitigar este flagelo. Si bien su implementación sustenta la tendencia actual a la reducción de su incidencia, la erradicación de la enfermedad de Chagas está aún lejos de lograrse. Por lo tanto, es lógico pensar que esta enfermedad propia del subdesarrollo, siga siendo una asignatura pendiente del siglo que recién comienza.

Finalmente, agradecemos a la Sociedad Española de Cardiología, que realizó un generoso aporte a la edición de este libro, y al Comité de Publicaciones de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, que siempre contribuyó con los medios adecuados para que concluyera esta obra.

*Fernando Manzur, MD.
Presidente Sociedad Colombiana de Cardiología
y Cirugía Cardiovascular.*

Enfermedad de Chagas

Contenido

Historia de la enfermedad de Chagas	1
<i>Enrique Melgarejo, MD.</i>	
Epidemiología de la enfermedad de Chagas en Latinoamérica y Colombia	7
<i>Felipe Guhl, MSc.</i>	
Etiología, fisiopatología e inmunología de la enfermedad de Chagas	15
<i>Clímaco de J. Pérez, MD.; Alejandro Orjuela, MD.; Diego I. Vanegas, MD.; Juan de J. Montenegro, MD.</i>	
Histopatología de la enfermedad de Chagas.	21
<i>Felipe Arboleda, MD.; Humberto Quintana, MD.</i>	
Diagnóstico de la enfermedad de Chagas	
Diagnóstico serológico, xenodiagnóstico, hemocultivo, reacción en cadena de la polimerasa y examen directo	25
<i>Alejandro O. Luquetti, MD.</i>	
Enfermedad de Chagas aguda	33
<i>Rubén S. Nicholls, MD., MSc.</i>	
Enfermedad de Chagas en la población pediátrica	37
<i>Claudia X. Vargas, MD.</i>	
Manifestaciones digestivas de la enfermedad de Chagas	43
<i>Andrés Montoya, MD.; Reynaldo A. Rincón, MD.; Pedro A. Nieves, MD. Heinz O. Ibañez, MD.; Guillermo Plata, MD.</i>	
Cardiomiopatía chagásica	47
<i>Fernando Rosas, MD.; Felipe Guhl, MSc.; Víctor M. Velasco, MD.; Rubén S. Nicholls, MD., MSc.; Francisco Villegas, MD.; Juan F. Betancourt, MD.; Felipe Arboleda, MD.; Hernando Cardona, MD.; Ignacio Malabet, MD.; Juan Baena, MD.; Camilo Roa, MD.; Jaime Rodríguez, MD.; Iván Melgarejo, MD.</i>	
Función autonómica y enfermedad de Chagas	63
<i>Carlos A. Morillo, MD., FRCPC., FACC., FHRS., FESC.; Juan C. Guzmán, MD.</i>	
Ecocardiograma en enfermedad de chagas	71
<i>Gina del S. Cuenca, MD.</i>	
Valoración no invasiva e invasiva de la enfermedad de Chagas	77
<i>Juan J. Bermúdez, MD.</i>	
Disfunción sinusal y enfermedad del sistema de conducción en la enfermedad de Chagas	81
<i>Luis F. Pava, MD., PhD.</i>	
Marcapasos en enfermedad de Chagas	85
<i>Diego A. Rodríguez, MD.</i>	
Arritmias ventriculares y supraventriculares en la enfermedad de Chagas	89
<i>Guillermo Mora, MD.</i>	
Muerte súbita en enfermedad de Chagas	95
<i>Mauricio Duque, MD.; Luis E. Medina, MD. ; William Uribe, MD.; Jorge E. Marín, MD.; Efraín Gil, MD.</i>	
Indicaciones de cardiodesfibriladores en la cardiomiopatía de Chagas	103
<i>Carlos A. Restrepo, MD.; Carlos A. Gómez, MD.</i>	
Experiencia con cardiodesfibriladores en la enfermedad de Chagas en América Latina	107
<i>Elina M. Valero, MD.</i>	
Ablación en cardiomiopatía chagásica	111
<i>Luis C. Sáenz, MD.; Mauricio F. Cabrales, MD.</i>	

Enfermedad de Chagas

◆ Contenido

Manejo de la insuficiencia cardíaca en la enfermedad de Chagas _____ <i>Miguel A. Vacca, MD.</i>	123
Terapia de resincronización en cardiomiopatía chagásica _____ <i>Alberto Negrette, MD.; Adelmá S. Hoyos, MD.</i>	129
Cirugía cardíaca en enfermedad de Chagas _____ <i>Juan P. Umaña, MD.</i>	133
Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas _____ <i>Fernando Rosas, MD.; Felipe Guhl, MSc.; Alejandro O. Luquetti, MD.</i>	139
Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Experiencia en Brasil _____ <i>Alejandro O. Luquetti, MD.; Anís Rassi, MD.</i>	145
Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Experiencia en Argentina _____ <i>Sergio Sosa, MD.; Carlos G. Malbrán, MD.</i>	149
Rápida negativización serológica después del tratamiento etiológico para enfermedad de Chagas en un grupo de escolares colombianos _____ <i>Felipe Guhl, MSc.; Rubén S. Nicholls, MD., MSc.; Roberto Montoya, MD., Fernando Rosas, MD.; Víctor M. Velasco, MD.; Elizabeth Mora, MD.; Claudia Herrera, María M. Santacruz, MD.; Néstor Pinto, MSc.; Germán Aguilera, MSc.; Patricia Salcedo, Nohora Y. Zipa, Ing.; John Florez, MD.; Amparo Olarte, MD.; Gelson Castillo, MD.</i>	153
¿Es eficaz el tratamiento tripanosomicida para la infección crónica por <i>Trypanosoma cruzi</i> ? Revisión sistemática y meta-análisis de la evidencia disponible _____ <i>Juan C. Villar, MD., MSc.</i>	159
Nuevos avances en el desarrollo del tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas _____ <i>Julio A. Urbina, PhD.</i>	165
El control de la enfermedad de Chagas en la Argentina _____ <i>Sergio Sosa, MD.; Elsa L. Segura, MD.</i>	179
Enfermedad de Chagas: ¿Son realmente útiles las estrategias de control y prevención? Estado actual ¿Qué se debe hacer? _____ <i>Felipe Guhl, MSc.</i>	187
Las dimensiones sociales de la enfermedad de Chagas _____ <i>Roberto Briceño-León, Sociólogo</i>	197
Dimensión de costos de la enfermedad de Chagas _____ <i>Marianela C. Castillo, Economista, MSc. in Health Management</i>	205
Enfermedad de Chagas en países desarrollados: mito o realidad _____ <i>Adrián Baranchuk, MD.; Fernando Rosas, MD.; Carlos A. Morillo, MD., FRCPC., FACC., FHRS., FESC.</i>	217
Situación y tendencias de la enfermedad de Chagas en América Latina _____ <i>Álvaro Moncayo, MD.</i>	221
Reporte del grupo de trabajo científico de la enfermedad de Chagas _____ <i>Janis K. Lazdins-Helds, MD., PhD.; Felipe Guhl, MSc.</i>	225
Índice analítico _____	229

Historia de la enfermedad de Chagas

Enrique Melgarejo, MD.

Introducción

«Al lado de privilegios incomparables, hay graves defectos que corregir; al lado de la vida exuberante, la muerte acecha constantemente».

La enfermedad de Chagas, descrita en 1909, ha sido detectada en momias suramericanas de 9.000 años de antigüedad. Es una entidad nosológica que ha acompañado a los habitantes de Suramérica y su entorno geográfico no ha variado en gran forma con relación a otros continentes. La enfermedad de Chagas es una realidad que ha prevalecido, al igual que lo ha hecho la pobreza, en esta región del planeta.



Es curioso que este azote -que está presente en 17 países latinoamericanos- haya generado tan poco interés no sólo en la investigación para su manejo integral, sino en el impacto mediático, teniendo en cuenta que es 140 veces más frecuente que el SIDA, que hay 100 millones de personas en riesgo de contraer la enfermedad, 18 millones de parasitados y 6 millones de afectados al corazón¹⁻⁶.

Ya en las «Crónicas de colonización del nuevo mundo» se describe esta enfermedad como «mal del bicho» y «mal del culo», debido a sus síntomas colónicos. Años después, Charles Darwin describió el *Triatoma* en Mendoza, Argentina. Se dice que él muy seguramente murió de enfermedad de Chagas.

Posteriormente, el Dr. Carlos Chagas (1879-1934), por ese entonces un sencillo médico, marcó un hito en la Medicina, ya que ha sido de los pocos casos en la historia de la Medicina en los que un mismo autor en-

cuentra y describe la enfermedad, el agente causal, el vector y el ciclo evolutivo. Este manuscrito reseña la historia del proceso, la biografía de Carlos Chagas y los hallazgos de otros investigadores, entre ellos de algunos colombianos.

Biografía de Carlos Chagas e historia del proceso



Carlos Chagas
(1879-1934)

Al hacer la remembranza de la historia de esta enfermedad, es preciso destacar la biografía de Carlos Chagas, la cual, definitivamente, es apasionante y ejemplarizante. Por este motivo y por ser un documento altamente científico-humanístico, se transcribirán apartes de su vida.

Los principales datos sobre la biografía de Chagas fueron escritos en 1959 por Carlos Chagas hijo, un notable fisiólogo quien fue además presidente de la Academia de Ciencias de América Latina y de la Academia Pontificia de Ciencias del Vaticano.

En esa biografía dice, con la dulzura del portugués: «é difícil ao filho fazer um retrato fiel do pai».

Carlos Chagas nació en Oliveira, al oeste de Minas Gerais, el 9 de julio de 1879. El abuelo paterno era uno de los grandes hacendados de la región. El padre, José Justiniano Chagas, compró una plantación de café y se casó con Mariana Cándida Chagas. El pequeño Carlos quedó huérfano de padre a los cuatro años cuando su madre tenía tan solo 24 años. A los 7 años fue enviado al colegio de Jesuitas de Tú, en el estado de São Paulo. En 1888 se firmó en Brasil la abolición de la esclavitud, lo que dio lugar a festejos ruidosos y a no pocos incidentes graves. Carlos huyó del colegio preocupado por la suerte de su madre, quien enternecida lo

cambió de escuela a San Juan del Rey donde se encargó de su educación el padre Sacramentado. Este humanista, naturalista y poeta, sembró en su joven discípulo el gusto por la observación de la naturaleza y el placer de la lectura y la interpretación artística. Se cimentó así una sólida relación entre el maestro ejemplar y el alumno dedicado.

Al terminar ese período de aprendizaje, Chagas se trasladó a Oro Prieto donde se matriculó en la escuela de Ingenieros de Minas, aspiración de los jóvenes pudientes de la antigua Villa Rica de la época colonial, en la que se espolvoreaban con polvo de oro las cabezas de los esclavos en las grandes fiestas.

A los 16 años sobrevivió un ataque de Beri-Beri y regresó a Oliveira, donde su tío Carlos Riveiro de Castro acababa de instalar una clínica médica y lo convenció de abandonar la ingeniería para iniciar la carrera de médico, con el argumento que el país requería con urgencia resolver sus gravísimos problemas de salud para alcanzar la independencia económica -en alguna ocasión se describió la situación de Brasil a principios de siglo como «un enorme hospital»-. Convencido por el tío, se matriculó en la Facultad de Medicina de Río de Janeiro, azotada entonces por la fiebre amarilla.

A pesar de que en esos años se introdujo la luz eléctrica, la dedicación de los alumnos se medía todavía por el número de velas en una noche de estudio; Carlos Chagas fue catalogado como «alumno de dos velas». Además de su extraordinaria capacidad de trabajo, se destacó como estudiante por su inteligencia y tenacidad.

Por esos años brillaba la figura de Oswaldo Cruz, ejemplo de generosidad y desinterés, quien logró erradicar la fiebre amarilla de los puertos brasileños. Entre el maestro, apenas siete años mayor, y el alumno, se estableció una amistad ejemplar. Oswaldo Cruz después de trabajar varios años en el Instituto Pasteur de París, creó en Manguinhos un instituto modelo para la producción de sueros y vacunas, en el que además se realizó excelente investigación. Envío a sus discípulos a Francia y

Alemania y sostuvo un intercambio fructífero con científicos europeos que visitaban su instituto: Prowazek, Giemsa, Hartman y otros. En 1903 Cruz fue nombrado director de la Sanidad Pública brasileña, cargo desde el que reformó, en una obra titánica, la organización sanitaria de su país.

En un principio Chagas no aceptó ingresar al Instituto Oswaldo Cruz como investigador y en lugar de ello accedió a un puesto menor en un hospital de Jurujuba, en donde además abrió un consultorio privado. La estrechez económica le obligó a aceptar el ofrecimiento de trabajar para la compañía Docas de Santos en la prevención del paludismo que afectaba seriamente a los trabajadores. A los 26 años realizó la primera campaña antipalúdica eficaz en Brasil. Terminada su misión regresó a Río, donde había dejado a su familia. Ingresó entonces al Instituto Oswaldo Cruz y se dedicó al estudio de los protozoarios.

En 1908, Oswaldo Cruz encomendó a Chagas una nueva campaña contra el paludismo relacionada con la construcción del Ferrocarril Central Brasileño, esta vez en el pueblo de Lassance, en el estado de Minas Gerais. Ahí, en medio de una actividad febril que nadie podía fecundar, trabajando en un viejo vagón de ferrocarril habilitado como laboratorio, consultorio y habitación encontró el transmisor, al *Trypanosoma*, y describió el cuadro clínico de lo que se conoció poco después como la enfermedad de Chagas (en portugués «molestias de Chagas»).

Lo primero que llamó su atención fue la presencia de triatomas, que se encontraban en gran número en las grietas de las paredes y los techos de las casuchas miserables de los trabajadores. Un solo jacal podía contener centenares y hasta miles de insectos. Tan pronto como se extinguía la luz, los insectos «barberos» atacaban a los habitantes y desaparecían cuando ésta volvía, haciendo difícil su captura.

Al examinar el contenido del intestino de los «barberos» encontró grandes cantidades de Trypanosomas. Quiso probar con monos locales si la picadura del insecto provocaba alguna infección, pero al no encontrar monos exentos de

infecciones sanguíneas, envió triatomas infectados con Trypanosomas al Instituto Oswaldo Cruz para que se hiciera la inoculación experimental. Treinta días después, en la sangre de un mono se encontraron grandes cantidades de un Trypanosoma diferente morfológicamente de todas las especies hasta entonces conocidas. Inoculó entonces a cobayos, perros, conejos y otros tipos de monos. El Trypanosoma produjo al cabo de varias semanas, la muerte de los cobayos y los monos.

Después de estudiar el ciclo de desarrollo del Trypanosoma en animales de laboratorio y en el insecto transmisor y al desconocer el huésped definitivo del parásito, realizó más investigaciones. Buscó el parásito en humanos que vivían en habitaciones infectadas por los «barberos». El 23 de abril de 1908 encontró el primer caso de tripanosomiasis en una niña de dos años, de nombre Berenice; la paciente tenía fiebre elevada y crecimiento del hígado, del bazo y de los ganglios linfáticos. La hinchazón de la cara de la niña y de otros pacientes que estudió posteriormente, le hicieron pensar que el parásito alteraba la tiroides y producía hipotiroidismo, y en casos extremos cretinismo.

Inmediatamente después de haber encontrado los Trypanosomas, Chagas inoculó dos cobayos y un mono tití con sangre de Berenice. Los cobayos murieron pasados seis días de la inoculación y en el octavo día el mono presentó Trypanosomas en la sangre. Repitió dos veces más los experimentos de inoculación con sangre de dos niños infectados: José dio resultados positivos mientras que la sangre de Joaquina no produjo infección. Él mismo escribió «es importante confirmar la absoluta imposibilidad de infección accidental de los animales empleados en las pruebas ya que fueron aislados todo el tiempo en jaulas cubiertas con tela fina para protegerlos de la picadura de insectos hematófagos. Por otro lado, estos resultados concuerdan por completo con los experimentos de laboratorio realizados con la técnica más estricta, libre de cualquier fuente de error, que fueron la base de nuestras conclusiones finales».

En 1909 Chagas anunció su descubrimiento en dos comunicaciones breves en el Instituto Oswaldo Cruz y ese mismo año publicó un informe completo sobre la enfermedad, el parásito y los resultados de los experimentos que realizó para demostrar la infectividad del agente etiológico.

El éxito fue completo e inmediato. Una delegación de médicos e investigadores dirigida por Oswaldo Cruz se trasladó a Lassance para visitar a Chagas. Después de examinar sus hallazgos decidieron dar el nombre de su colega a la nueva enfermedad. Miguel Couto, el médico clínico más apreciado de su tiempo en Brasil, lo contó así:

«Carlos Chagas nos esperaba con su museo de rarezas -varias docenas de pacientes de todas las edades, algunos idiotas, otras paralíticos, otros cardíacos, tiroideos, mixedematosos y asténicos. Sobre la mesa había desparramados microscopios que mostraban Trypanosomas en movimiento o lesiones patológicas. En las jaulas se encontraban animales de experimentación infectados y frascos llenos de triatomas en todos los estados de desarrollo... Todos los elementos de su demostración fueron examinados por nosotros. Los médicos ahí reunidos, autoridades indiscutibles, no tuvieron nada que añadir o negar al análisis de los síntomas o a sus interpretaciones; fue un trabajo definitivo, al que el tiempo añadiría detalles, sin modificar la concepción original».

Fue el propio Couto quien, en una solemne cena de académicos médicos, anunció a Chagas que la enfermedad había sido bautizada con el nombre de su descubridor. En 1919 recibió el primero y el más preciado de los premios, que vendrían después en cascada: el Premio Schaudinn, otorgado cada cuatro años al mejor trabajo en parasitología y medicina tropical en el mundo.

A medida que aumentó su prestigio por el descubrimiento, incrementó su voluntad por fomentar la salud pública. Realizó con éxito la campaña para controlar la gripe española que hizo terribles estragos en la población de Río de Janeiro. Al crearse el nuevo Departamento Nacional de Salud Pública, aceptó el puesto del director general. Desarrolló campañas contra la

tuberculosis, la sífilis y la lepra, como parte de una profunda reorganización administrativa que realizó entre 1920 y 1926.

En 1925 Chagas fue presa, como otros muchos grandes descubridores, de la envidia e insidia; un grupo de académicos puso en duda la importancia e incluso la existencia misma de la enfermedad de Chagas, obligándole a hacer en la Academia de Medicina una larga réplica de varias horas, de la que salió triunfante. Sin embargo, por muchos años quedó la falsa noción de que la enfermedad de Chagas no era un problema de salud pública.

De 1926 a 1934 transcurrieron los años más tranquilos y felices de su vida, colmado de honores y de amistad con grandes científicos europeos. Finalmente, creó el Centro Internacional de Leprología en Río, del que asumió la dirección.

Chagas pudo hacer posible el sueño de su juventud: contribuir a mejorar el estado de salud de su país. En sus cuadernos de trabajo hizo anotaciones, reflejos fieles de la profunda motivación de su vida profesional: «En estas tierras feraces, recubiertas palmo a palmo de vegetación exuberante, de abundantes frutos y flores maravillosos; en esta fecundación y opulenta naturaleza tropical, las mismas energías creadoras que estimulan y fortalecen la vida animal y vegetal, hacen nacer y proliferar factores de destrucción y de muerte que agreden constantemente el organismo humano». En otra ocasión escribió: «Al lado de privilegios incomparables hay graves defectos que corregir, al lado de la vida exuberante la muerte acecha constantemente». Un año antes de su muerte dijo a una generación de médicos graduados: «Señores, las aplicaciones prácticas de la higiene y de la medicina tropical han destruido el prejuicio de un clima fatal; el método científico ha conquistado la insalubridad de los trópicos».

Finalmente, recordar la vida y la obra de Carlos Chagas no es sólo un ejercicio académico; «es una lección sobre la fuerza de la inteligencia puesta al servicio de la voluntad de mejorar la suerte de los desposeídos».

Carlos Chagas murió a los 55 años en su mesa de trabajo a consecuencia de un infarto cardíaco. El día anterior -cuenta su hijo- preparó hasta la una y media de la madrugada una conferencia que debía dar ese día sobre un tema que conocía mejor que nadie... La enfermedad de Chagas⁷⁻¹⁰.

El redescubridor: Salvador Mazza

El mismo grupo de científicos que escuchó a Carlos Chagas presentar las evidencias de la enfermedad, negó durante muchos años su existencia, pero fue Salvador Mazza quien reconfirmó su existencia.

Mazza nació en 1886 en Rauch, provincia de Buenos Aires, y en 1910 se graduó de médico y se especializó en bacteriología. Fue integrante del Departamento Nacional de Higiene y organizó un lazareto en la isla Martín García, con la finalidad de investigar a portadores sanos de cólera en inmigrantes de Europa y Medio Oriente.

Se desempeñó como profesor de la Cátedra de Bacteriología de la Universidad de Buenos Aires y como jefe del Laboratorio del Hospital de Clínicas. Modificó la vacuna antitífica y viajó a Europa y África con la finalidad de estudiar el «tifus».

En 1928 creó la «Misión de Estudios Regional Argentina» (MEPRA) desde la cual impulsó numerosos estudios para comprobar la presencia de la Enfermedad de Chagas en el lugar. Primero (1926), encontró un perro naturalmente infectado por *Trypanosoma cruzi* y un año después diagnosticó el primer caso agudo conocido en Argentina.

En la década del 30, desde la MEPRA, impulsó el estudio de esta patología, siendo un incansable viajero en busca de nuevos casos. Logró finalmente el reconocimiento negado a Chagas por la comunidad científica.

En 1939 el tema central del VI Congreso Nacional de Medicina fue la tripanosomiasis americana. Junto a Miguel Jörg, en 1940, definió los tres períodos clínicos de la enfermedad. En 1946 viajó a México para asistir como invitado

especial a las «Jornadas de actualización sobre la enfermedad de Chagas», y murió en Monterrey.

Mazza hizo más de 300 publicaciones. Una de ellas, de especial interés, fue la «Comprobación de formas agudas en enfermedad de Chagas en la Provincia de San Luis», publicada en la revista Misión de Estudios de Patología Regional Argentina, N°34, págs. 3-7, en 1938, resultado del trabajo conjunto con los hermanos Germinal y Redento Basso^{9,10}.

Otros investigadores

En la enfermedad de Chagas se han destacado otros investigadores que enriquecieron el conocimiento en torno a esta patología. Es absolutamente necesario mencionar a Carlos Romana quien descubrió el síndrome oftálmico que lleva su nombre. Al Dr. Humberto Lugones, quien realizó con éxito las primeras pruebas de quimioterapia. Merece también especial mención Rosembaun, quien describió las alteraciones electrocardiográficas de esta enfermedad.

Hay una larga lista de médicos anónimos quienes en pueblos pobres, han dedicado su oficio y su vida aliviando y consolando a enfermos víctimas de esta enfermedad, que por tratarse de gente desvalida y de sitios remotos, no han tenido hasta ahora la solidaridad científica ni mediática para combatir este flagelo que lacera una parte importante de nuestro entorno y terruño: América Latina.

La historia de la enfermedad de Chagas en Colombia

En Colombia, en 1929, el Dr. César Uribe Piedrahita, profesor de Parasitología y Medicina Tropical de la Universidad Nacional, informó por primera vez el hallazgo del *Trypanosoma cruzi* y del *Trypanosoma rangeli*, encontrados en 15 ejemplares de *Rhodnius prolixus* o «Pito» en la población de Prado (Tolima).

Estudios posteriores realizados por Ucrós, Marinkelle, D´Alessandro, Corredor y Guhl ampliaron los conocimientos epidemiológicos y serológicos de diversos grupos de población en varias zonas del país ubicadas por debajo de 2.000 metros sobre el nivel del mar.

Desde el punto de vista clínico en Colombia, los primeros estudios de la enfermedad aparecen en 1946. Sin embargo, el estudio más significativo sobre las características clínicas de la cardiomiopatía, corresponde a Ucrós y colaboradores, publicado en 1971, efectuado en 141 pacientes evaluados en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá. En este estudio la entidad predominó en el género masculino, con evidencia de falla cardíaca en 58% de los casos. Por orden de frecuencia, las alteraciones electrocardiográficas más comunes fueron: extrasistolia ventricular, bloqueo completo de rama derecha del haz de His, bloqueo aurículo-ventricular y fibrilación auricular¹¹⁻²⁶.

Bibliografía

1. Levy D. Infectious diseases. Baltimore: Greater Baltimore Medical Center. Review provided by VeriMed Healthcare.
2. Instituto de Medicina Tropical. Epidemiología de la enfermedad de Chagas. Sao Paulo: Network Acchile Lisboa Bitencourt, 1963; 2: 62-67.
3. Abramo Orrego L, De Martín GW. La enfermedad de Chagas. Medicina Bs Aires 1980; 40: 56-52.
4. Aerhard E. La enfermedad de Chagas. Medicina Bs Aires 1980; 40: 165-170.
5. Carlomagno M, Cura E, Pérez A, Segura E. Informe sobre Chagas. Ciencia Hoy 1989; 1 (2).
6. Ávila Montes G, Martínez Hernández M, Ponce C, Ponce E, Soto Hernández R. La enfermedad de Chagas en la zona central de Honduras: conocimientos, creencias y prácticas. Pan Am J Public Health 1997; 3 (3): 158-163.
7. Chagas C. Nova tripanozomia humana. Mem Insti Oswaldo Cruz 1909; 16-216.
8. Martínez-Palomo A. «Ciencia, salud y desarrollo». Capítulo X. México: El Colegio Nacional; 1996. p. 117- 125.
9. Bosa J, Stopanni A. Simposio internacional sobre enfermedad de Chagas. So Ar Pa Bs Aires 1972; 21.
10. Bozzini JP. V reunión anual sobre enfermedad de Chagas. SECYT 1979; 47: 49.
11. Uribe C. Infección del *Rhodnius prolixus stahl* por *Trypanosoma cruzi* y *Trypanosoma rangeli*. Bogotá: Editorial Minerva; 1929.
12. Marinkelle CJ. The distribution of colombian triatominae and their infestation with trypanosomatid flagellates. Geneva: World Health Organization 1969; WHO/VBC/69.154, WHC/Try/69.36.
13. D´Alessandro A, Barreto P, Duarte CA. Distribution of triatomine-transmitted trypanosomiasis in Colombia and new records of the bugs and infections. J Med Ent 1971; 8: 159-172.
14. Corredor A. Fijación del complemento en la enfermedad de Chagas. Rev Col Cardiol 1961; 2: 32-42.
15. Corredor A, Girando LE, Gaitán A. Estudio comparativo de dos técnicas para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Rev Fac Med Bogotá 1965; 33: 79-81.
16. Corredor A, Santacruz M, Páez S, Guatame A. Distribución de los triatóminos domiciliarios en Colombia. Instituto Nacional de Salud 1990; 9-144.
17. Corredor A y Gaitán C. *Dasympus novemcinctus* infectado con *Schizotrypanum cruzi* en condiciones naturales». Rev Fac Med Bogotá 1963; 31 (2): 59-64.
18. Ucrós H. Distribución de los triatominae en Colombia. Rev Fac Med Bogotá 1960; 28 (10-12): 181-189.
19. Ucrós H, Rey H. Comunicación sobre el hallazgo de *Schizotrypanum cruzi* y *Trypanosoma rangeli* en algunas regiones del oriente de Cundinamarca. Rev Fac Med Bogotá 1939; 8 (2): 76-78.
20. Guhl F. Purified *Trypanosoma cruzi* specific glycoprotein for discriminate serological diagnosis of South American Trypanosomiasis (Chagas disease). Mem Inst Oswaldo Cruz 1990; 85: 531-532.
21. Guhl F. Chagas disease: current epidemiological trends in the Andean region IX European Multicollloquium of Parasitology 2004: 169-170.
22. Guhl F, Restrepo M, Angulo VM, Antunes CM, Campbell-Lendrum D, Davisc Lendrum D. Lessons from a national survey of Chagas disease transmission in Colombia. Trends Parasitol 2005; 6: 259-262.
23. Caicedo J, Hernández M. Casos de la enfermedad de Chagas en la región de Fusagasugá, Cundinamarca. An Soc Biol Bogotá 1947; 2: 185-188.
24. Ucrós H, Rocha H, Duque M. Consideraciones clínicas, epidemiológicas, serológicas y parasitológicas sobre 141 casos de enfermedad de Chagas. Ant Médica 1971; 21: 629-673.
25. Rosebaum MB, Álvarez AJ. The electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. Am Heart J 1955; 50: 492-527.
26. Rosas F. Historia de la cardiología. Sci Cardiol Shaio 1995; 15: 28-33.

Epidemiología de la enfermedad de Chagas en Latinoamérica y Colombia

◆ Felipe Guhl, MSc.

La tripanosomiasis americana es una zoonosis muy compleja que está presente en todo el territorio de Suramérica, Centroamérica y México, y representa una grave amenaza para la salud de los países de la región. El parásito se presenta en una gran variedad de cepas e infecta 150 especies de 24 familias de animales domésticos y silvestres. La existencia de la enfermedad de Chagas en humanos es un hecho puramente accidental; en la medida en que el hombre entró en contacto con los focos naturales y provocó desequilibrios ecológicos, forzó a los triatominos infectados a ocupar viviendas humanas, con lo que se llevó a cabo el proceso de domiciliación encontrando así refugio y suficiente alimento en la sangre humana y en la de los animales domésticos. De esta manera, el hombre pasó a formar parte activa de la cadena epidemiológica de la enfermedad de Chagas.

La enfermedad asociada con la pobreza y las malas condiciones de vivienda, se encuentra ampliamente difundida en las áreas rurales de todo el continente latinoamericano. Se considera como la cuarta causa de mortalidad en América Latina, ya que provoca 43.000 muertes por año, debidas, sobre todo, a la cardiopatía ocasionada por el parásito cuando se anida en las fibras cardíacas.

En la década pasada los programas de lucha contra la enfermedad ejecutados en varios países endémicos, obtuvieron resultados muy positivos; en algunos de ellos se logró interrumpir la transmisión vectorial y transfusional de la enfermedad, como es el caso de Chile y Uruguay, y en otros se está a punto de conseguirlo, como es el caso de Brasil, lo que da como resultado un descenso en la incidencia de la enfermedad de Chagas en América Latina. Sin embargo, los demás países del Cono Sur (Argentina, Bolivia, Paraguay y Uruguay), los países andinos (Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela), las Guyanas, todos los países centroamericanos y México todavía adelantan programas de control vectorial en diversos grados de intensidad.

En el 2002, la Organización Mundial de la Salud reportó de 16 a 18 millones de personas infectadas por el parásito, 300 mil casos nuevos por año y 21 mil muertes por año principalmente en niños⁹. De acuerdo con la distribución de los insectos vectores en el continente y la población rural expuesta, puede estimarse que cerca de 70 a 80 millones se encuentran en riesgo de contraerla,

lo cual destaca la necesidad de ampliar las estrategias de lucha contra la enfermedad. En la actualidad no hay una vacuna contra el agente causal de la enfermedad y los medicamentos existentes son parcialmente eficaces y provocan efectos secundarios al ser administrados. Existe una gran variedad de insectos triatomínicos vectores del parásito que presentan diferente comportamiento biológico, lo cual hace necesario plantear distintas estrategias de control vectorial, especialmente si se tienen en cuenta aquellas especies que se encuentran en el domicilio, en el peridomicilio y en ambientes silvestres. El abordaje sub-regional adoptado en los países de las Américas para enfrentar el problema de la enfermedad de Chagas, tiene su fundamento en criterios entomológicos y epidemiológicos, pero en general los objetivos son eliminar la transmisión vectorial y transfusional del parásito, y establecer estrategias de intervención diferenciadas según criterios mencionados. En 1991 nació, por ejemplo, la así llamada «Iniciativa de los países del Cono Sur» la cual tuvo como objetivo central interrumpir la transmisión vectorial y transfusional de la enfermedad de Chagas en Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Paraguay y Uruguay. Los logros obtenidos hasta la fecha han demostrado que las herramientas que se tienen a la mano, son eficaces y económicamente abordables por los Ministerios de Salud de los países latinoamericanos, para establecer programas de control vectorial y transfusional que permitan eliminar algunas especies vectoras y para la transmisión transfusional⁸.

En la figura 1 se observa el mosaico epidemiológico en el cual se basaron las diferentes iniciativas continentales de control vectorial de la enfermedad de Chagas. Además, se muestran las áreas geográficas correspondientes a la distribución de los diferentes insectos vectores, así como los países que conforman las iniciativas y sus respectivas fechas de creación.

En la figura 2 se muestran las principales especies vectoras asociadas con el hábitat humano y que actualmente son el blanco de las acciones de control y vigilancia epidemiológica en Latinoamérica.



Figura 1. Iniciativas continentales para el control de los principales vectores de la enfermedad de Chagas asociados al hábitat humano.

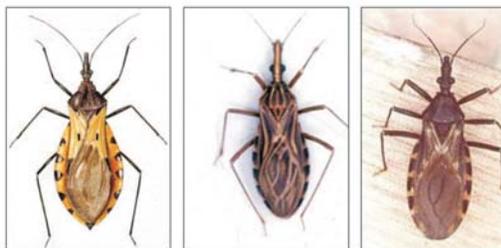


Figura 2. Principales especies vectoras asociadas con el hábitat humano.

La vía de transmisión transfusional está controlada en la mayoría de los países del continente; sin embargo, aún representa un serio problema de transmisión especialmente en aquellos países en donde todavía no existe una obligatoriedad en el tamizaje a nivel de bancos de sangre, al igual que en países no endémicos, pero que por la afluencia de migrantes de áreas endémicas deben establecer medidas de control. En esta patología se presentan ciclos silvestres sin participación del hombre y ciclos domiciliarios con su participación, los cuales son integrados e interdependientes⁶⁻⁸.

Mecanismos de transmisión

Vectorial

El *Trypanosoma cruzi* se transmite a través del contacto con insectos triatomínicos (*Hemiptera*

reduviidae), son hematófagos obligados, de hábitos nocturnos y constituyen el principal mecanismo de transmisión en la naturaleza. La mayoría de las infecciones en el hombre se producen en zonas rurales en donde el parásito se transmite a través de las heces del insecto infectado. Los vectores infectados excretan los trypanosomas con sus heces durante la succión de sangre. Las especies con mayor capacidad vectorial, hábitos domiciliarios y distribución geográfica, pertenecen a los géneros *Triatoma*, *Rhodnius* y *Panstrongylus*.

Transfusional

Los movimientos migratorios de las zonas rurales a las zonas urbanas, han cambiado las características epidemiológicas de la enfermedad de Chagas. Se estima que alrededor del 70% de la población latinoamericana vive en áreas urbanas, cuando las cifras en los años 30 mostraban que el 70% habitaba en áreas rurales. La infección que había sido primordialmente rural, pasó a ser urbana y transmisible por transfusión sanguínea. En los últimos decenios, el número de donantes con serología positiva ha sido muy elevado en los países endémicos. En la actualidad, en la mayoría de los países de América Latina se ha establecido por ley la obligación de que los bancos de sangre dispongan de sistemas de tamizaje para prevenir la transmisión de *Trypanosoma cruzi* postransfusional. Es importante agregar que dicha transmisión no se limita a los países en los que la enfermedad es endémica. La migración de personas infectadas por *Trypanosoma cruzi*, plantea un problema de salud pública incluso en países en los que no hay transmisión vectorial del parásito, como Canadá y Estados Unidos, donde han comunicado casos de transmisión de *Trypanosoma cruzi* por productos sanguíneos. El riesgo de transmisión del parásito por una transfusión de una unidad de 500 mL de sangre total infectada, oscila entre 12% y 20%.

Congénita

La enfermedad de Chagas congénita en algún modo está limitada a las zonas rurales, pero también se notifica cada vez con mayor frecuencia

en ciudades donde no hay transmisión vectorial, a las que han migrado desde el campo numerosas mujeres infectadas en edad de procrear. Se han notificado casos de enfermedad de Chagas congénita en Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Guatemala, Honduras, Paraguay, Uruguay y Venezuela. El riesgo de transmisión varía según la cepa de *Trypanosoma cruzi*, la parasitemia de la madre, la existencia de lesiones en la placenta y la región geográfica. El riesgo de transmisión se ha estimado en un promedio de 5%.

Transplante de órganos

La transmisión por transplante de órganos de donantes infectados, se ha reportado principalmente en casos de transplante de riñón. Los trasplantes de corazón, médula ósea y páncreas de donantes vivos y muertos también son posibles causas de transmisión de la enfermedad de Chagas; se han notificado casos en Argentina, Brasil, Chile y Venezuela.

Accidental

Se ha notificado la transmisión accidental de la enfermedad de Chagas humana en varias situaciones, como en laboratorios y hospitales. Se han registrado más de 70 casos bien documentados en técnicos, médicos e investigadores al manipular diferentes tipos de materiales contaminados, como excretas de triatominos, cultivos de parásitos y sangre infectada de seres humanos y animales.

Oral

En diversas epidemias que han tenido lugar en Brasil, Colombia y México se ha documentado la transmisión oral de la enfermedad de Chagas, tras la ingestión de alimentos contaminados con triatominos infectados o sus excretas. La transmisión oral de *Trypanosoma cruzi* ha sido ampliamente documentada en la Amazonía brasilera, en donde los habitantes locales consumen jugo de frutos de palmeras y al cosecharlos, accidentalmente se procesan también triatominos silvestres infectados, de manera tal que el jugo de los frutos se contamina con las heces infectadas de los insectos vectores.

Ciclos de transmisión

Estudios recientes indican que en la naturaleza se pueden encontrar al menos dos grupos principales de poblaciones de *Trypanosoma cruzi*. El primero está estrechamente vinculado con el ciclo doméstico y produce infecciones y alta morbilidad en los seres humanos. El segundo está asociado con el ciclo silvestre y provoca infecciones más leves y menor morbilidad en los seres humanos. Existen algunas pruebas de que la distribución de estas poblaciones de parásitos, se relaciona con la distribución y otras características de las especies vectoras, y de que esto tiene importantes consecuencias epidemiológicas en la enfermedad de Chagas humana.

Hay tres ciclos de transmisión de *Trypanosoma cruzi* en los que interviene el vector.

Ciclo doméstico

Perpetúa la infección en seres humanos. Se presenta en viviendas rurales o periurbanas de mala calidad, con paredes de bahareque o adobe y techos de material vegetal (Figura 3). Los principales reservorios del parásito son los seres humanos, los perros y una enorme gama de animales peridomésticos, especialmente el *Didelphis marsupialis* que juega un papel epidemiológico muy importante en la transmisión del parásito. Los insectos vectores domiciliados viven y se multiplican en grietas de las paredes, agujeros del techo, debajo y detrás de los muebles o de los cuadros y en los anexos peridomiciliarios tales como gallineros, pilas de leña y arrumes de piedras o ladrillos. Es el caso del *Triatoma infestans*, principal vector domiciliado en los países del Cono Sur del continente, del *Rhodnius prolixus* y del *Triatoma dimidiata* en los países andinos y centroamericanos, y del *Triatoma barberi* en México.

Ciclo peridoméstico

Interviene una gran variedad de mamíferos como roedores, marsupiales y perros, que entran y salen libremente de las viviendas, y

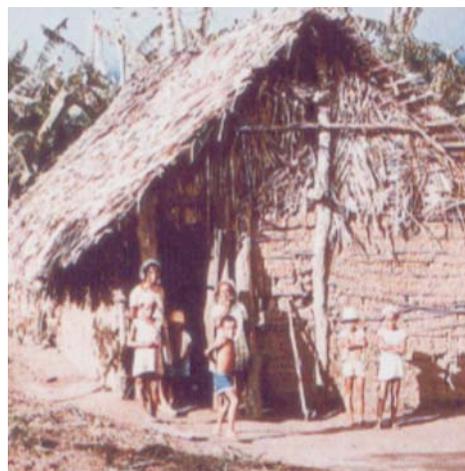


Figura 3. Aspecto típico de una vivienda rural de mala calidad con paredes de bahareque o adobe y techos de material vegetal donde muy frecuentemente se encuentran los vectores domiciliados que transmiten el parásito a los humanos.

triatomas selváticos atraídos a las casas por la luz y el alimento. Este ciclo sirve de nexo entre los ciclos doméstico y selvático. Estudios recientes llevados a cabo en Centro América y los países andinos, han demostrado una enorme capacidad de desplazamiento de algunos insectos vectores como el *Triatoma dimidiata* en el peridomicilio de vastas regiones endémicas.

Ciclo selvático

A lo largo de la mayor parte del continente latinoamericano se han descubierto más de 180 especies o subespecies de pequeños mamíferos salvajes, terrestres o arbóreos, pertenecientes a siete órdenes y 25 familias, que son infectados de forma natural por el *Trypanosoma cruzi*. Intervienen triatominos selváticos que se infectan y a su vez infectan a roedores, marsupiales y otros animales salvajes, tales como armadillos y muchas especies de roedores. Varias especies de triatominos conforman el ciclo silvestre del *Trypanosoma cruzi*, tales como *Panstrongylus geniculatus*, *Rhodnius colombiensis*, *Rhodnius brethesi*, *Rhodnius robustus* y *Rhodnius pallescens*, para mencionar algunos.

Ciclo de vida del parásito

En condiciones naturales un triatomino infectado se alimenta de sangre y defeca simultáneamente, depositando con las heces formas infectantes (tripomastigotes metacíclicos) del parásito (A). Las heces contaminadas pueden ser llevadas a la conjuntiva ocasionando la principal manifestación de puerta de entrada, el signo de Romaña (B). Las formas infectantes también pueden penetrar al torrente circulatorio por otras vías, como las heridas en la piel, o por vía oral. El parásito presenta un especial tropismo por el tejido miocárdico, penetrando dentro de sus células para formar los típicos nidos de amastigotes (C). Cuando los amastigotes intracelulares se liberan y pasan al torrente sanguíneo de huéspedes o reservorios (D), se convierten en tripomastigotes infectantes que circulan en la sangre y pueden ser ingeridos por un insecto vector no infectado, en donde se diferencian y se multiplican en su tracto digestivo (E 1 = Tripomastigote, E2 = Epimastigote, E3 = Tripomastigote metacíclico) hasta dar origen a las formas infectantes (E3), completando así el ciclo (Figura 4). El vector se vuelve infectante a los 30 a 40 días después de haber ingerido sangre infectada. La infección persiste en el intestino del triatómino durante toda su vida.

El futuro de la enfermedad de Chagas

El mayor riesgo es el que muestran las tendencias actuales de los programas de control en los diferentes países con logros y alcances obtenidos. Si bien es cierto que en la década pasada los programas de lucha contra la enfermedad ejecutados en varios países endémicos, obtuvieron resultados muy positivos dando como resultado un descenso dramático en la incidencia de la enfermedad de Chagas en América Latina, aún en México, en los países de la región andina y en Centro América hay de 8 a 10 millones de personas infectadas por el parásito y 25 millones siguen en riesgo de contraerla, lo cual destaca la necesidad de ampliar las estrategias de

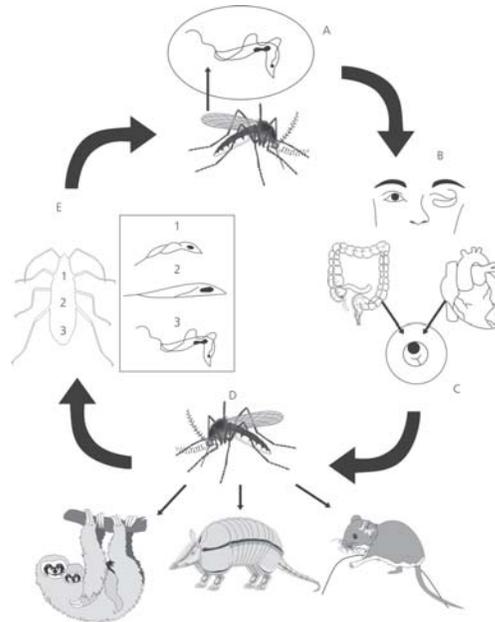


Figura 4. Ciclo de vida del *Trypanosoma cruzi*.

lucha contra la enfermedad. Existe una gran variedad de insectos triatominos vectores del parásito que presentan diferente comportamiento biológico, lo cual hace necesario plantear nuevas estrategias de control vectorial, especialmente si se tienen en cuenta aquellas especies que se encuentran en el domicilio, en el peridomicilio y en ambientes silvestres. En la actualidad no existe una vacuna contra el agente causal de la enfermedad y los medicamentos disponibles son parcialmente eficaces y causan efectos secundarios al ser administrados. El proyecto de genoma de *T. cruzi* ya se ha completado (<http://www.dbbm.fiocruz.br/TcruziDB/index.html>), lo cual permitirá la identificación y validación de nuevos fármacos. De igual manera, se podrán desarrollar indicadores de diagnóstico temprano, que permitan pronosticar la evolución de la enfermedad en el paciente infectado, especialmente en aquellos que se encuentran en la fase indeterminada.

La vía de transmisión transfusional está controlada en la mayoría de los países del continente, sin embargo todavía representa un serio problema de transmisión especialmente en aquellos países en donde aún no existe una obligatoriedad en el tamizaje a nivel de bancos de sangre, al igual que en países no endémicos, pero que por la afluencia de migrantes de áreas endémicas deben establecer medidas de control.

Recientemente se ha creado la «Iniciativa amazónica», en la cual se reconoce a la enfermedad de Chagas como un problema emergente que debe ser monitoreado de manera adecuada por todos los países que integran la cuenca del Amazonas. En el futuro inmediato es importante mantener un proceso de control y vigilancia permanente y manejar con cautela los datos epidemiológicos.

De igual manera, se requiere también de nuevas moléculas candidatas a vacunas y un mayor esfuerzo en el esclarecimiento de mecanismos relacionados con invasión celular, respuesta inmune y patogénesis de la enfermedad. En 1926, el mismo Carlos Chagas escribió esta frase, aún vigente, sobre el futuro de la enfermedad que lleva su nombre: *«No debe pasar mucho tiempo antes de que empecemos a corregir los métodos, llenando los vacíos y sobrepasando los límites, para obtener finalmente, aplicando el raciocinio inductivo y manteniendo el compromiso con nuestras gentes, la meta de una gran ciencia, una ciencia bella, que debe considerarse como arte en defensa de la vida».*

Estado del arte de la enfermedad de Chagas en Colombia y estrategias de control

El estimativo de prevalencia de la infección por *Trypanosoma cruzi* en Colombia es de 1 ' 300.000 habitantes y de 3 ' 000.000 de individuos bajo riesgo de adquirir la infección de acuerdo con la distribución geográfica de los insectos vectores¹⁻³.

Colombia comenzó oficialmente el programa de prevención y control de la enfermedad de Chagas en 1996, teniendo en cuenta que en años anteriores se adelantaron medidas importantes de control, como por ejemplo el tamizaje obligatorio a todas las unidades transfusionales en bancos de sangre a nivel nacional, decreto que se promulgó en 1995. Hoy en día la cobertura del tamizaje a nivel nacional en bancos de sangre, es del 100% y el estimativo de prevalencia en donantes a nivel nacional es del 2,1%. En la «Iniciativa de los Países Andinos» para el control y la eliminación vectorial de la enfermedad de Chagas, convocada por la Organización Mundial de la Salud y el Ministerio de Salud de Colombia y la Universidad de los Andes -CIMPAT- se adquirió el compromiso de lograr esta meta para el año 2010²⁻⁵.

El programa de control vectorial ha avanzado de manera ordenada y cuidadosa. La fase exploratoria se realizó durante el período 1998-2000 y comprendió la realización de encuestas entomológicas y caracterización de 41.971 viviendas en 3.375 veredas de 539 municipios en 15 departamentos. Simultáneamente, se adelantó una encuesta seroepidemiológica en 51.482 escolares que fueron diagnosticados en escuelas de 1.424 veredas^{5,6}.

La fase exploratoria terminó en el 2000 y los indicadores de riesgo se manejaron de tal manera que se elaboró una herramienta que ofrece a las autoridades de salud una clara visión de prioridades de acción de control por municipio, estratificando las áreas en alto, mediano y bajo riesgo.

Después de realizar las encuestas serológicas y entomológicas a nivel nacional, se cuenta hoy en día con datos confiables acerca de la distribución de los vectores, índices de infestación domiciliar e índices de prevalencia de infección en escolares en las áreas comprometidas.

Los resultados de la encuesta entomológica confirmaron que los principales vectores adaptados a hábitats humanos en su orden de importancia como vectores de la tripanosomiasis americana son: *Rhodnius prolixus*, *Triatoma dimidiata*, *Triatoma venosa* y *Triatoma maculata*.

Las áreas geográficas más comprometidas son Arauca, Boyacá, Cundinamarca, Santander, Norte de Santander, Casanare y Meta.

Con los datos que se obtuvieron se establecieron índices de acción de intervención y control a nivel municipal, dando prioridad a las acciones en municipios de alto riesgo.

El programa de prevención y control se fundamenta en la interrupción de la transmisión transfusional, la disminución de la transmisión vectorial, la reforma de vivienda rural y el tratamiento etiológico a niños infectados.

La fase operativa para el control de la transmisión vectorial aplicando diversas estrategias, ya ha comenzado de manera tímida desde mediados del 2000 en los departamentos de Boyacá, Casanare, Santander, Norte de Santander y Arauca^{5,6}. Otras áreas endémicas aún no comienzan sus acciones debido al severo ajuste fiscal de la nación y a la delicada situación de orden público en donde se ve comprometida la integridad personal de los funcionarios. De igual manera, el nuevo Ministerio de Protección Social (fusión de los anteriores Ministerios de Salud y Trabajo y Seguridad Social), ha perjudicado en gran medida las acciones de control de las enfermedades de transmisión por vectores en general, por falta de una adecuada coordinación y definición de políticas claras al respecto. En la actualidad hay una total falta de orientación de políticas a nivel central y, por ende, a nivel municipal y más aun a nivel veredal, donde verdaderamente el problema de salud es más severo.

Es inconcebible y éticamente inaceptable que teniendo todas las herramientas disponibles para ensamblar un adecuado y eficaz programa de control vectorial en el país, no se estén tomando las debidas acciones por parte de las autoridades de salud. Por otra parte, los programas de mejoramiento de vivienda están amparados por un decreto que destina fondos para mejora de vivienda rural a municipios de alto riesgo epidemiológico relacionado con la calidad de la vivienda certificado por el Servicio de Salud.

Los primeros ensayos piloto se han realizado en municipios del departamento de Santander y posteriormente se han extendido a otros departamentos como Boyacá y Casanare. Se estima que a la fecha se han beneficiado un número mayor a las 1.500 viviendas con el programa de mejoramiento.

De nuevo aquí se presenta un caso muy claro de falta de coordinación del nivel central con los niveles departamentales y municipales para acceder de manera eficaz y adecuada a los fondos disponibles.

El mejoramiento de la vivienda rural tiene, entonces, particular importancia para prevenir la transmisión de la enfermedad de Chagas, sin olvidar la necesidad de hacer una cuidadosa documentación de las experiencias ya realizadas, utilizando, con el rigor necesario, las herramientas epidemiológicas adecuadas, lo cual es fundamental para orientar procesos semejantes en las demás regiones chagásicas del país. De ahí los siguientes aspectos:

- Estratificación y focalización de riesgos para la selección de las veredas y/o viviendas prioritarias a ser beneficiadas con el plan de mejoramiento.
- Determinación de factores de riesgo relativos al comportamiento de las distintas especies de triatominos y de su papel en el diseño de las soluciones de vivienda.
- Determinación de líneas de base serológicas y entomológicas.
- Diseño e implementación de un sistema de vigilancia entomológica altamente costo- efectivo.
- Evaluación de impacto (comparación con líneas de base).
- Documentación de la experiencia desde el punto de vista epidemiológico para su replicación en el resto del país.

En relación con el tratamiento etiológico en niños crónicamente infectados ya existen directrices para el diagnóstico, manejo y tratamiento de la enfermedad de Chagas. El Ministerio de la

Protección Social a través del Instituto Nacional de Salud (INS) es el encargado de la distribución gratuita del medicamento benznidazol en el país.

El CIMPAT, conjuntamente con el INS, La Fundación Clínica Abood Shaio y el Instituto de Salud de Boyacá han liderado una primera experiencia de tratamiento controlado en 61 niños infectados en tres municipios de Boyacá. Este programa piloto terminó con resultados muy alentadores en el mes de marzo de 2003. Se busca que en la aplicación de este protocolo validado, se adopte la conducta terapéutica por el sistema de salud y su aplicación en otras áreas endémicas del país.

Como ya se mencionó antes, el control de la transmisión de la enfermedad de Chagas requiere acciones integradas y por lo tanto el hecho de tratar a escolares obliga a los municipios a fumigar las viviendas de los jóvenes infectados con el ánimo de evitar reinfecciones, cumpliéndose de esta manera una doble finalidad en el programa integrado de control.

No obstante, a diferencia de países como Chile y Uruguay donde los triatomíneos están estrictamente domiciliados, las características de las especies que transmiten la enfermedad en Colombia determinan que en extensas regiones del país exista un riesgo permanente de reinfestación de las viviendas, algunas veces a pesar de la realización de acciones de rociado con insecticidas de acción residual. Esto implica la necesidad de establecer acciones de vigilancia epidemiológica muy bien definidas.

Por último, es importante mencionar que los estudios de genética poblacional y biología de los vectores han demostrado que las poblaciones silvestres del género *Rhodnius* (*Rhodnius colombiensis* y *Rhodnius pallescens*), no constituyen un riesgo epidemiológico de importancia para evitar tomar acciones decisivas en el control de la transmisión vectorial por *Rhodnius prolixus*, *Triatoma dimidiata*, *Triatoma venosa* y *Triatoma maculata*, principales vectores de la enfermedad de Chagas en Colombia, teniendo además en cuenta su alto grado de domiciliación.

Bibliografía

1. Guhl F. Estado actual del control de la enfermedad de Chagas en Colombia. En: Guhl F, Jaramillo C. Editores. Curso-taller control de tripanosomiasis americana y leishmaniasis: aspectos biológicos, genéticos y moleculares. Santafé de Bogotá: Corcas Editores; 1998. p. 47-81.
2. Guhl F. Estado actual del control de la enfermedad de Chagas en Colombia. Medicina (Buenos Aires) 1999; 59 (Supl. II): 103-116.
3. Guhl F. El problema de la enfermedad de Chagas en Colombia: retos y perspectivas. Editor invitado. Postgraduate Medicine 1999; 5 (12): 7-8.
4. Guhl F. Progresos en la interrupción de la transmisión de la enfermedad de Chagas en Colombia. Medicina 2000; 22: 2 (53): 96-105.
5. Padilla JC, Guhl F, Soto J, Álvarez G. Diagnóstico y terapéutica de las enfermedades transmitidas por vectores en Colombia. Santafé de Bogotá: Sociedad Colombiana de Parasitología y Medicina Tropical; 1999. p. 128.
6. TDR. Chile and Brazil to be certified free of transmission of Chagas disease. TDR News 1999; 59: 10.
7. TDR. Uruguay declared free of Chagas disease transmission. TDR News 1998; 56: 6.
8. WHO Control of Chagas disease. WHO Technical Report Series. 902. Second report of the WHO Expert Committee, Geneva; 2002.

Etiología, fisiopatología e inmunología de la enfermedad de Chagas

◆ Clímaco de J. Pérez, MD.; Alejandro Orjuela, MD.
Diego I. Vanegas, MD.; Juan de J. Montenegro, MD.

Etiología

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana, es una afección parasitaria hística y hemática, cuyo agente etiológico es el *Trypanosoma cruzi*, protozoo flagelado de la familia *Trypanosomatidae*, de la superclase *Mastigophora* y del orden *Kinetoplastida*. El microorganismo es alargado, fusiforme y de aproximadamente 20 micras de longitud; posee un núcleo grande cerca de la parte central y a lo largo de su cuerpo tiene una membrana ondulante bordeada por un flagelo que se inicia en el cinetoplasto y que sale del parásito. El centroblasto está localizado en la región subterminal de la parte posterior del protozoo y está formado por la unión del cuerpo parabasal y el blefaroplasto; el tamaño notoriamente grande del cinetoplasto, constituye una de las principales características morfológicas que lo diferencian de otras especies de tripanosoma. Los parásitos presentan marcado pleomorfismo; se conocen formas anchas, delgadas e intermedias. Se cree que las formas anchas son las que se desarrollan en el vector mientras que las delgadas se degeneran. También se considera que las cepas con predominio de formas delgadas son más virulentas^{1,2}.

Esta enfermedad es transmitida por unas 120 especies de Triatomíneos (Chinches) (Figura 1), los cuales son hemípteros, estrictamente hematófagos de la familia *Reduviidae*, subfamilia *triatominae* y géneros *rhodnius*, *triatoma* y *panstrongylus*, conocidos con nombres diferentes según el país: pitos, chinches besadores o besucones; chiribicos en Colombia; barbeiros, en Brasil; vinchucas, en Chile y Argentina; chipos, en Venezuela entre otros.

Los chinches viven tanto en el ambiente extra como intradomiciliario del hombre; los más comunes son: *Triatoma infestans*, principal vector desde la línea ecuatorial hacia el Sur, y *Rhodnius prolixus* y *Triatoma dimidiata* al norte de la línea ecuatorial. En Colombia se ha descrito el *Rhodnius colombianensis* entre otros *Rhodnius*, como una especie propia de vectores. Además se han descrito los vectores *Dimidiata capitata*, *Rhodnius pallescens*, *Panstrongylus geniculatus* entre otros. El tamaño de los adultos varía entre 1,5 y 2 cm de longitud y el color es variable según las especies. La cabeza es alargada y termina en una probóscide recta que durante el reposo se



Figura 1. Adulto de *Rhodnius prolixus*.
Cortesía Grupo de Entomología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia.

dobra en ángulo agudo contra la parte ventral del cuerpo, que se extiende en el momento de la picadura. Posee un par de ojos prominentes, por delante de los cuales emergen un par de antenas, cuyo punto de implantación sirve para la diferenciación de los géneros. El tórax es quitinoso y su segmento anterior o pronoto tiene forma de escudo. Las alas son dobles y se mantienen dobladas sobre el dorso y pocas especies no tienen alas; en general los triatóminos son más caminadores que voladores. El abdomen puede tener pigmentación de colores vistosos que ayudan a la clasificación. Se reproducen mediante huevos y hacen una metamorfosis incompleta pasando por cinco estados antes de llegar a adulto. Cada paso de un estado a otro se hace mudando el exoesqueleto, lo cual ocurre después de una comida completa de sangre. Para que haya un buen desarrollo de los huevos y posteriormente crecimiento de las ninfas, es necesario que exista alimentación, temperatura y humedad adecuadas. El ciclo evolutivo completo varía con las especies y por lo general dura entre 84 y 134 días. La longevidad del insecto cambia también con la especie y se relaciona directamente con la ca-

pacidad de ayuno, la cual para los adultos y las ninfas puede ser de varios meses. Si se cuenta a partir del huevo, la vida oscila entre 300 a 350 días. Una hembra puede poner entre 1.200 y 1.400 huevos. Tanto los machos como las hembras se alimentan mediante la ingestión de sangre en cantidad que puede llegar hasta 8 a 9 veces su propio peso. Es mayor la capacidad de ingestión de las hembras que la de los machos. La picadura es indolora y se efectúa principalmente en la noche. Al picar inyectan saliva que en algunas personas desencadena reacción alérgica. Durante la comida se producen deyecciones del vector y durante el rascado ingresa el parásito al torrente sanguíneo^{2,3}.

Ciclo vital

Los huéspedes definitivos son los animales vertebrados y el hombre. Entre los animales domésticos están el perro y el gato; entre los silvestres figuran armadillos, zarigüeyas, murciélagos y ratas comunes. Pocos primates están infectados en condiciones naturales y las aves son refractarias a la infección. El vector se infecta al picar y chupar la sangre de los huéspedes definitivos con tripomastigotes sanguíneos,



Figura 2. Tripomastigote metacíclico de *Trypanosoma cruzi* en extendido de sangre periférica de un paciente con fase aguda de enfermedad de Chagas. Se observa una forma en S, con cinetoplasto, núcleo central y flagelo. Coloración de Giemsa, 1000 X.
Cortesía Grupo de Parasitología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia.

que sufre transformación en el tubo digestivo hacia epimastigote en su porción media y hacia tripomastigotes metacíclicos en la porción final; estos son los infectantes para el huésped vertebrado. Al ingerir los tripomastigotes el vector se torna infectante en el transcurso de 20 días y permanece infectante toda su vida, que es de un año aproximadamente. Al picar al hombre o a los animales, el vector deyecta y con el rascado o las manos en mucosas le es posible al parásito penetrar las barreras naturales. Una vez ingresa al organismo en forma de tripomastigote metacíclico es fagocitado por los macrófagos en cuyo citoplasma sufre la transformación hacia amastigote llamado, por tanto, intracelular. Nuevamente vuelven a un estadio de tripomastigote, se rompe la célula y llegan a la circulación sanguínea (Figura 2) y linfática para luego ingresar a diferentes órganos en los cuales de nuevo se transforman en amastigotes. Esta etapa coincide con la fase aguda de la enfermedad que dura 10 a 15 días aproximadamente cuya principal característica es la parasitemia elevada².

Fisiopatología

Fase aguda

Primera etapa en la cual los amastigotes de *Trypanosoma cruzi* se reproducen dentro de las células y las destruyen (Figura 3). Los parásitos libres invaden otras células que también se rompen y causan reacción inflamatoria con infiltrado de diferentes tipos de leucocitos. La lesión inflamatoria localizada en la puerta de entrada, es visible como un chancro de inoculación y se conoce con el nombre de chagoma. La inflamación se extiende a los ganglios regionales, se bloquean los canales linfáticos y se produce edema local. Cuando compromete el párpado se cono-

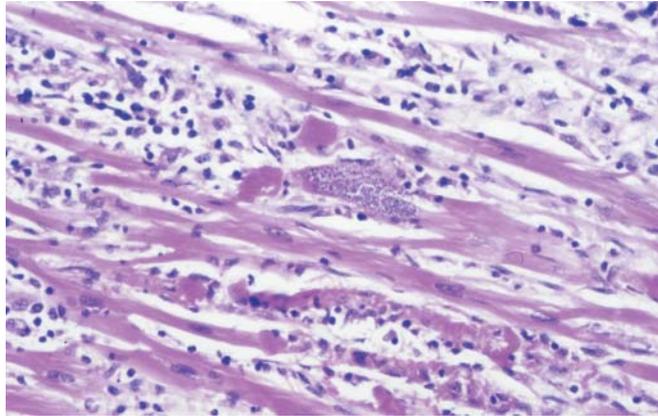


Figura 3. Corte de miocardio de paciente joven que falleció a consecuencia de una miocarditis chagásica aguda. Se observa una miocarditis difusa, severa, con infiltrado linfocitario y plasmocitario, edema y severa destrucción de fibras. En el centro se observa una fibra miocárdica con abundantes amastigotes en su interior. Coloración de hematoxilina-eosina, 400 X. Cortesía Grupo de Patología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia.

ce como el signo de Romana. Posteriormente, se encuentran parásitos intracelulares en otros ganglios linfáticos y órganos como bazo, médula ósea, corazón, tubo digestivo, suprarrenales, cerebro, ocasionalmente ovarios, testículos y tiroides. Los histiocitos fijos, células musculares, células adiposas, células gliales y en general las células del sistema reticuloendotelial sufren destrucción debido al crecimiento y multiplicación de los parásitos. A pesar de esto el índice de mortalidad en la fase aguda es bajo, cerca del 10%. Las muertes ocurren principalmente por miocarditis, meningoencefalitis y otras complicaciones como bronconeumonía⁴.

Fase crónica

Indeterminada

Después de la fase aguda ocurre una respuesta inmune que provoca disminución de la parasitemia y mantiene la infección en algunos focos selectivos. Este período va desde el final de la fase aguda hasta la aparición de los primeros síntomas de la fase crónica. Es llamado latente o indeterminado con una duración media de 10 años. En esta fase el paciente es asinto-

mático a pesar de las alteraciones que se presentan en los plexos parasimpáticos del corazón y del tubo digestivo. Hay poca parasitemia y parásitos en tejidos.

Crónica propiamente dicha

Se caracteriza por una reducida parasitemia y lesiones típicas en corazón y tubo digestivo. Durante ésta la patología más importante es la cardiopatía chagásica. Inicialmente hay compromiso de las cavidades derechas con miocarditis y desintegración de las fibras miocárdicas. Los nidos de parásitos generan un infiltrado mononuclear que favorece la liberación de antígenos y sustancias tóxicas que causan edema intersticial. También se producen autoanticuerpos contra el endocardio, los vasos sanguíneos y el intersticio del músculo estriado.

La inflamación alcanza el subendocardio, el tejido adiposo del epicardio y los ganglios nerviosos. A nivel del tejido de conducción también se pueden encontrar nidos de parásitos, edema e infiltrado. Al microscopio se observan fibras miocárdicas hipertrofiadas, tumefactas y vacuolizadas. Los parásitos se encuentran en los cortes histológicos aproximadamente en el 30% de los casos. Existe además fibrosis e infiltrado, con predominio de células mononucleadas. El sistema de conducción del corazón, principalmente la rama derecha del haz de His, también se encuentra alterado, con fibrosis e infiltrado linfocitario, del mismo⁵⁻⁷.

Inmunología

Al iniciarse la infección puede existir parasitemia notoria y respuesta inmune de predominio tipo I, que dura varias semanas; luego decrece la parasitemia y se mantiene la respuesta inmune.

Varios estudios han demostrado que la población predominante de células inflamatorias en el tejido cardíaco de pacientes crónicos, es la de los linfocitos T CD8+ (relación 1:3 con respecto a los linfocitos T CD4).

Por su parte, hay evidencias de las citoquinas dominantes *in situ*, tanto en la fase aguda, como

durante la fase crónica de la miocarditis producidas contra el *Trypanosoma cruzi* y que contribuyen al intenso reclutamiento de células T activadas, CD8+ (en humanos y en ratones) son: el factor de necrosis tumoral alfa, el interferón gamma y las quimocinas inducidas por el interferón gamma^{8,9}.

Las citoquinas proinflamatorias, principalmente el factor de necrosis tumoral alfa y el interferón gamma, desempeñan un papel fundamental en el control del parasitismo tisular durante la infección por *Trypanosoma cruzi*. En modelos experimentales se ha podido establecer al corazón y al sistema nervioso central como los principales sitios de reactivación de la infección por *Trypanosoma cruzi* (16). Las quimiocinas afectan muchos otros fenómenos inmunológicos y juegan un papel importante en la regulación inmune, mediando la activación leucocitaria, la coestimulación y la diferenciación durante las respuestas inmunes innata o adaptativa.

Los macrófagos humanos *in vitro* infectados con *Trypanosoma cruzi* y los cardiomiocitos, responden a quimiocinas incrementando la captación de *Trypanosoma cruzi*, aumentando la producción de óxido nítrico y controlando la replicación del parásito.

La predominancia de células T CD8+ en el miocardio de individuos infectados con *Trypanosoma cruzi*, apuntan a que múltiples moléculas IFN- γ inducibles estén presentes en el tejido inflamado y contribuyan a la génesis y mantenimiento de la miocarditis inducida por *Trypanosoma cruzi*^{8,9}. La falla cardíaca parece ser causada por efecto de una función inmune alterada. La falla cardíaca chagásica causa disturbios hemodinámicos, hidroelectrolíticos, hormonales y autonómicos que también pueden modificar la producción de citoquinas^{10,11}.

Datos experimentales y clínicos dan soporte al concepto de que eventos isquémicos transitorios causados por disturbios funcionales del flujo sanguíneo coronario, hacen parte de un mecanismo patogénico relevante en la cardiomiopatía crónica por Chagas. De hecho, el dolor torácico precordial atípico es una queja frecuen-

te e incapacitante en los pacientes chagásicos, que usualmente se confunde con un evento coronario agudo con arteriografía coronaria normal. Este concepto se basa primariamente en hallazgos histopatológicos que muestran lesiones en arterias coronarias pequeñas, acompañadas de un infiltrado mononuclear inflamatorio asociado a fibrosis intersticial reactiva y a necrosis miocitolítica. La miocitolisis es una forma particular de degeneración celular aparentemente relacionada con hipoxia secundaria a episodios isquémicos repetitivos de baja intensidad. Además se han demostrado áreas con disminución de la vascularización, lo que se ha denominado decapilarización mesenquimal-reativa¹².

Se ha reportado una agregación plaquetaria anormal en pequeños vasos coronarios epicárdicos e intramurales. En humanos, estudios de perfusión con gammagrafía con Talio-201 muestran una marcada heterogeneidad en la distribución del radiotrazador, que mejora significativamente después de un tratamiento prolongado con dipiridamol. Los estudios en reposo y estrés, con frecuencia evidencian defectos sugestivos de compromiso vascular. Muchos de estos trastornos de perfusión no se acompañan de trastornos en el movimiento de la pared ventricular correspondiente. Otros estudios que buscan respuestas a la acetilcolina y a la adenosina, han demostrado respuesta paradójica, la cual indica disfunción endotelial como responsable de una capacidad de vasodilatación coronaria anormal. En este sentido probablemente los disturbios funcionales en la regulación del flujo coronario, pueden reflejar de forma secundaria una acción de sustancias vasoactivas producidas por el infiltrado inflamatorio, como citokinas y tromboxano A2 liberado en la agregación plaquetaria¹².

Finalmente, en necropsias se ha demostrado una despoblación neuronal cardíaca intensa en pacientes con cardiopatía chagásica. También hay parasitismo neuronal con periganglionitis y anomalías degenerativas en las células de Schwann. Parecen ser más susceptibles las estructuras nerviosas parasimpáticas, que las

simpáticas. La destrucción neuronal se relaciona con una reacción inmuno-inflamatoria por presencia del parásito en el músculo vecino a los ganglios neuronales. La disfunción parasimpática se demuestra a través de una respuesta cronotrópica alterada. El imbalance autonómico puede conducir a cardiomiopatía inducida por catecolaminas¹³⁻¹⁵.

Bibliografía

1. Kirchoff L. Chagas disease. En: Tratado de patología infecciosa. Mandel; 2005. p. 3157-3164.
2. Botero D, Restrepo M. Parasitosis humanas. 4a. Edición. Editorial Corporación de Investigaciones Biológicas (CIB); 2003.
3. Angulo V, Tarazona Z, Vega A. Leishmaniosis, Chagas y Malaria. Guías de práctica clínica basada en la evidencia. Proyecto ISS-ASCOFAME; 1998.
4. Lugones H. Chagas aguda. Situación actual. 1st. Virtual Congress of Cardiology, Argentina; 2002.
5. Consenso Argentino de Enfermedad de Chagas. Rev Arg Cardiol 2002; 70 (supl 1): 1-87.
6. Tentori M, Segura E, Hayes D. Arrhythmia management in Chagas' disease. Armonk, NY: Futura Publishing Co. inc; 2000.
7. Andrade Z. Patología da doença de Chagas. In: Brener Z, Andrade Z, Barral-Netto M. *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. Rio de Janeiro, Brazil 2000: 201-30.
8. Cunha E. Immunopathogenic aspects of Chagas heart disease or understanding the pathogenesis of Chagas disease cardiomyopathy towards the end of the millenium. 1st. Virtual Congress of Cardiology, Argentina; 2002.
9. Lannes J. *Trypanosoma cruzi*-elicited CD8+ T cell-mediated myocarditis: chemokine receptors and adhesion molecules as potential therapeutics targets to control chronic inflammation? 1st. Virtual Congress of Cardiology, Argentina; 2002.
10. Muniz-Junqueira I, Aires R, Mota L, Junqueira L. Increased phagocytic capacity in Chagas disease patients with heart failure. 1st. Virtual Congress of Cardiology, Argentina; 2002.
11. Herrera R, Díaz E, Pérez R, Chain S, et al. Estado protrombótico en estadios tempranos de la Enfermedad de Chagas crónica. Rev Esp Cardiol 2003; 56 (4): 377-82.
12. Simoes M. Microvascular disturbances in Chagas heart disease. 1st. Virtual Congress of Cardiology, Argentina; 2002.
13. Marin-Neto J. Autonomic nervous system derangements. 1st. virtual congress of cardiology, Argentina; 2002.
14. Sterin-Borda L, Borda E. Inmunopatología de la miocardiopatía chagásica. Anticuerpos contra neurorreceptores autonómicos como marcadores de disfunción cardíaca. 1st Virtual Congress of Cardiology, Argentina; 2002.
15. Iosa D. Disautonomía en la enfermedad de Chagas. 1st. Virtual Congress of Cardiology, Argentina; 2002.
16. Freilij H. Aids and Chagas disease. 1st. Virtual Congress of Cardiology, Argentina; 2002.

Histopatología de la enfermedad de Chagas

◆ Felipe Arboleda, MD.; Humberto Quintana, MD.

La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas, conocida desde hace ya una centuria, produce una serie de cambios histopatológicos en varios órganos, pero en este capítulo se hará énfasis en su manifestación cardiovascular.

Después de la infestación del parásito por parte del triatoma, que es la ruta más frecuente (aunque se han descrito casos de transmisión transplantaria, en accidentes de laboratorio o por donación de órganos o productos sanguíneos en donantes infectados), se produce la fase aguda de la enfermedad, que en muchos casos puede pasar desapercibida o no detectar sus cambios porque no hay una sospecha clínica fuerte.

Una vez se ha producido la inoculación del parásito, se presentan los conocidos cambios a nivel de la piel o las mucosas, de las cuales la más afectada es la conjuntiva con cambios inflamatorios agudos, quemosis y edema peri-orbitario, combinación conocida como signo de Romaña, que puede estar acompañado por la presencia de linfadenopatía preauricular que aparece generalmente dos semanas después de la exposición.

En el sitio de la inoculación, a nivel dérmico, se produce un nódulo inflamatorio transitorio (chagoma), con predominio de infiltrado monocitario, que contiene los parásitos, los cuales posteriormente son liberados en forma de amastigotes que circulan por vía hematógena a los diferentes órganos. Contrario a lo que ocurre en la leishmaniasis visceral en la que éste tiene predilección por el reticuloendotelio, en este caso y en la fase aguda, afecta el músculo cardíaco, produciendo una miocarditis aguda que ocasionalmente puede ser fatal¹. También puede invadir el sistema nervioso central y provocar meningoencefalitis. Durante la diseminación hematógena es posible hacer el diagnóstico mediante la visualización del parásito con coloraciones básicas como Wright-Giemsa o por test biológicos como el xenodiagnóstico^{1, 2}.

Después de la infestación muchos pacientes pueden permanecer asintomáticos por largos períodos, lo cual se conoce como fase o período indeterminado de la enfermedad de Chagas, en donde los test serológicos son positivos, pero no hay síntomas. Estudios longitudinales demuestran que

entre el 70% al 80% de los pacientes que cursan la etapa indeterminada de la enfermedad, evolucionan en forma benigna sin evidencia de daño miocárdico o digestivo³.

El uso de la biopsia endomiocárdica es de carácter académico e investigativo para la comprensión de la patogenia mediante el uso de técnicas de inmunohistoquímica y microscopía electrónica, pero no hay consenso sobre su empleo en el período indeterminado.

Alrededor del 10% al 30% de los pacientes desarrollan la fase crónica de la enfermedad y esto puede ocurrir años o a veces décadas después de la infección inicial. El diagnóstico se basa en los test serológicos, por ejemplo: hemaglutinación indirecta, fijación de complemento, IFI y ELISA. Más recientemente se han implementado pruebas de PCR específico del kinetoplasto del *Trypanosoma cruzi* o la detección del ADN nuclear del parásito⁴.

La fase crónica tiene como principal órgano de choque el corazón y allí produce miocarditis que usualmente evoluciona hacia cardiomiopatía dilatada¹.

Desde el punto de vista macroscópico el hallazgo constante es la cardiomegalia, generalmente biventricular, con un miocardio blando y pálido que se correlaciona con los estudios paraclínicos (electrocardiograma, imágenes, ecocardiograma) y que puede estar acompañada por efusión pericárdica por compromiso inflamatorio. Otro hallazgo muy significativo es la presencia de aneurisma, usualmente de localización apical, en el ventrículo izquierdo, cuya patogenia no es clara, por lo que se proponen mecanismos como isquemia, inflamación, desbalance autonómico o herniación a través de los puentes del ápex. Se pueden

encontrar trombos murales en dichos aneurismas, que eventualmente causan fenómenos embólicos. Generalmente, no se halla compromiso microscópico valvular como tampoco de las arterias coronarias principales.

Los cambios histopatológicos están representados por el infiltrado inflamatorio focal o difuso, separando las fibras y compuesto por linfocitos, células plasmáticas y ocasionales eosinófilos asociado a fibrosis intersticial (Figura 1). Los amastigotes son difíciles y a veces imposibles de identificar con la microscopía de luz, pero las técnicas de inmunofluorescencia permiten una mayor posibilidad de visualización⁴. Ocasionalmente, dichos amastigotes se acumulan en las miofibras y producen lo que se denomina «pseudokuiste». A nivel del intersticio se encuentra edema y fibrosis, más notorio hacia el ápex.

La densidad del infiltrado inflamatorio no explica por sí misma la patogenia del daño miocárdico y es por esto que se ha postulado el mecanismo de autoinmunidad⁹ generada contra antígenos del parásito, que activan y reconocen a los receptores cardiovasculares del huésped. También se ha descrito la producción de citoquinas pro-inflamatorias y óxido nítrico en el

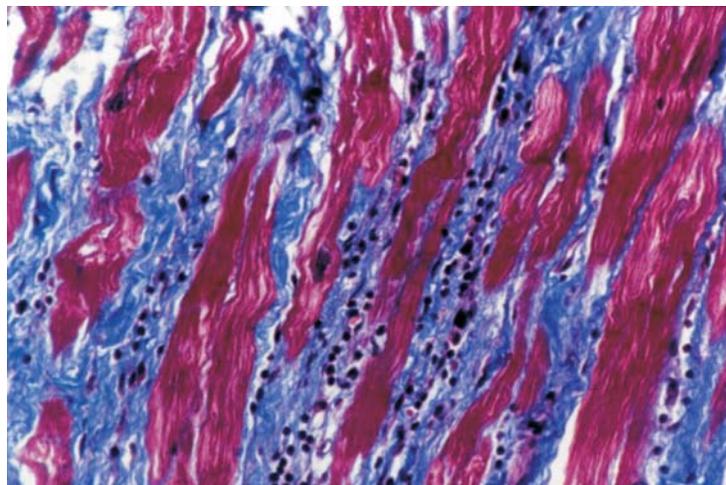


Figura 1. Corte histológico en tinción de tricrómico de Masson en paciente con diagnóstico de cardiomiopatía de Chagas que muestra marcada fibrosis y extensa inflamación crónica por infiltrado linfocitario.

miocardio, que pueden exacerbar el daño miocítico afectando la función cardíaca. En pacientes con cardiopatía chagásica se ha observado un aumento del factor de necrosis tumoral alfa⁶, que deprime la función miocárdica, pero también se ha encontrado que el aumento de estas citoquinas y del óxido nítrico puede tener una acción «tripanosomicida», por lo que se plantea que un desbalance en estos efectos puede ser el causante del daño celular.

El compromiso miocárdico en la cardiomiopatía de Chagas se ha estudiado en 26 regiones, con histopatología con coloraciones estándar e inmunohistoquímica, demostrándose compromiso en todas las regiones, pero la cantidad de antígeno detectado varía ostensiblemente. Las regiones que indicaron mayor antigenicidad fueron la región inferior del *septum* atrial, la porción basal y apical del *septum* interventricular y las regiones postero-basales y lateral periapical del ventrículo izquierdo. La pared posterior de la aurícula derecha y la basal posterior del ventrículo izquierdo, mostraron mayor intensidad de la inflamación. Esta no correlación entre regiones con mayor infiltrado y antigenicidad, sugiere la presencia de mecanismos autoinmunes o de hipersensibilidad.

La evaluación de biopsias endomiocárdicas de pacientes con cardiopatía chagásica terminal que han sido sometidos a trasplante cardíaco y su comparación con las de pacientes con trasplante por otra causa, demuestran que no existen diferencias en lo que se relaciona con la aparición de efecto *Quilty* (infiltrado en capa de linfocitos a nivel endocárdico, asociado a terapias antirrechazo), desarrollo de fibrosis e isquemia, observándose mayor evidencia en los pacientes chagásicos de rechazo grados 3 y 4 lo cual sugiere mayor susceptibilidad. La composición del infiltrado linfocítico mediante la marcación con CD4/CD8, muestra similitud en ambos grupos⁸.

Los estudios histopatológicos del sistema de conducción señalan mayor grado de infiltrado linfocítico y fibrosis a nivel del segmento trabecular de la rama derecha en 87,5% de los pacientes con bloqueo de rama derecha, mien-

tras que en los pacientes con bloqueo de rama izquierda sólo se evidencia un 50% de infiltrado significativo^{9, 11, 12}.

En el síndrome chagásico el compromiso visceral se caracteriza por megavisceras, especialmente por compromiso de esófago y colon que se manifiesta por disfagia, aspiración y/o regurgitación, en el compromiso esofágico, y severa constipación, en el colónico. Otras mega pueden incluir bronquiectasias y compromiso gástrico, duodenal, vesicular y ureteral. La causa de estas dilataciones se atribuye a la invasión, destrucción y disminución de las células ganglionares de la pared visceral.

Bibliografía

1. Parada H, Carrasco HA, Anez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas disease: a clinical, parasitological and histopathology study. *Int J Cardiol* 1997; 60 (1): 49-54.
2. Lack EE, Filie A. American tripanosomiasis. In: *Pathology of Infectious Diseases*. Stanford, Conn: Appleton & Lange; 1997. p. 1297-1304.
3. De rosa MA, et al. Período indeterminado de la enfermedad de Chagas. *Rev Arg Cardiol* 2002; 70 (supl 1).
4. Chandler FW, Watts JC. Immunofluorescence as an adjunct to the histopathology diagnosis of Chagas disease. *J Clin Microbiol* 1988; 26 (3): 567-9.
5. Ferrari I. Patogenia de la miocardiopatía chagásica: autoinmunidad y citoquinas. *Rev Arg Cardiol* 2000; 68.
6. Postan MY et al. Efecto de la IL-1b y del TNF- α sobre la multiplicación intracelular del *T. cruzi* en cultivo de miocitos cardíacos. *Rev Arg Cardiol* 2000; 68: 827-830.
7. Palomino SA, Aiello VD, Higuchi ML. Systemic mapping of hearts from chronic chagasic patients: the association between the occurrence of histopathological lesions and *Trypanosome cruzi* antigens. *Ann Trop Med Parasitol* 2000; 94 (6): 571-9.
8. De Souza MM, Franco M, et al. Comparative histopathology of endomyocardial biopsies in chagasic and non-chagasic heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20 (5): 534-43.
9. Rocha A, Lima JL, Silva Z, Heredia RA, Lopes ER. The histopathology of the trabecular section of the right branch of the bundle of His in chronic patients with a right bundle-branch block. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63 (2): 97-100.
10. Rocha A, da Cunha JA et al. Chronic Chagas cardiopathy causing congestive heart failure in childhood: a clinical and histopathology study of a case with emphasis on the lesions of intracardiac conduction and autonomic nervous systems. *Rev Soc Bras Med Trop* 1993; 26 (4): 243-9.
11. Mieli J, Storino RA, et al. Histopathology of specialized and ordinary myocardium and nerves in chronic Chagas disease, with morphometric study of inflammation and fibrosis. *Cardiology* 1991; 36 (2): 107-15.
12. Molina HA, Mieli J et al. Histopathology of the heart conducting system in experimental Chagas disease in mice. *Trans R Soc Med Hyg* 1988; 82 (2): 241-6.

Diagnóstico de la enfermedad de Chagas

Diagnóstico serológico, xenodiagnóstico, hemocultivo, reacción en cadena de la polimerasa y examen directo

◆ Alejandro O. Luquetti, MD.

Introducción

En general, el diagnóstico de una enfermedad infecciosa se apoya en informaciones epidemiológicas, clínicas y de laboratorio, formando un triángulo. En la infección por *Trypanosoma cruzi*, se aplica lo mismo¹.

Los datos epidemiológicos incluyen no sólo la procedencia, sino también la existencia de hermanos o padres u otros familiares con la infección. Donde hay mapas de la existencia de triatominos, se puede sospechar de la presencia de infectados. En áreas en donde se han hecho efectivas las medidas de control, el nacimiento del paciente antes del rociado indica el valor de este antecedente; pero si ha nacido después de la aplicación de insecticidas, no tiene la misma utilidad. Estos datos se aplican para la transmisión vectorial. Para la transmisión por transfusiones o transplante de órganos, deberá hacerse la pregunta específica. En la modalidad congénita, deberá averiguarse la procedencia de la madre. La profesión puede ser de utilidad en casos de transmisión por accidente de laboratorio o por vía oral, que suele suceder en brotes epidémicos².

El segundo dato clínico es útil en la fase crónica sintomática, en particular cuando existe bloqueo completo de rama derecha del haz de His en el electrocardiograma, que en Brasil tiene un valor predictivo superior al 95%, o el megaesófago (superior al 90%) o de megacolon (superior a 98%). En los asintomáticos, en fase crónica, forma indeterminada, este vértice del triángulo tiene menos valor. En estos pacientes en particular, debe buscarse apoyo casi que exclusivamente en los datos obtenidos por el laboratorio, los que deberán ser confiables, para no etiquetar de forma errónea al no chagásico como si lo fuera y al infectado como normal².

El diagnóstico de laboratorio depende de la fase de la enfermedad². Si se sospecha fase aguda, deben preferirse los exámenes parasitológicos, pues el parásito, por definición, es fácilmente detectable. Cuando se trata de confirmar o excluir un individuo con sospecha de fase crónica (la mayoría de los casos), se deben preferir los exámenes serológicos, que son más

sensibles, rápidos, económicos y reproducibles. En circunstancias excepcionales, como la confirmación parasitológica de un caso de serología dudosa o la investigación del efecto tripanosomicida de un nuevo fármaco, se procede a exámenes parasitológicos de multiplicación², que a partir de escasos parásitos, promueven su reproducción (hemocultivo o xenodiagnóstico) o la replicación de ácidos nucleicos (ADN o ARN) con sondas apropiadas como en la reacción en cadena de polimerasa (polymerase chain reaction o PCR). Estos tres tipos de exámenes parasitológicos por multiplicación, que no se emplean en la rutina diagnóstica, tienen en común las dificultades técnicas, su realización exclusiva en servicios de investigación y la imposibilidad de adquirirlos en el mercado, pues no se comercializan. Por otro lado, son dispensables en la mayoría de las situaciones clínicas, que permiten identificar al material llegado al laboratorio, como perteneciente a un individuo posiblemente infectado o no².

Exámenes empleados para el diagnóstico de la fase aguda de la infección por *Trypanosoma cruzi*

Sospecha clínica

Aplica en todo caso en donde existan evidencias de transmisión activa de *Trypanosoma cruzi* en la región de procedencia, en particular si hay descripción reciente de signo de Romaña o diagnóstico de Chagas agudo. El signo más constante es la fiebre, en general baja³.

Examen directo

Se deben buscar parásitos en sangre periférica en fresco, entre portaobjeto y cubreobjeto de 22 x 22 mm, examinando inmediatamente, antes de que se seque la gota de sangre, cogida sin anticoagulante, del pulpejo del dedo o del lóbulo de la oreja o de la planta del pie en recién nacidos. Para obtener una monocapa de hematíes que permita observar los rápidos movimientos del parásito refringente entre las células sanguíneas, se

recomienda colocar 5 μ L de sangre en el centro de la preparación, deslizar el cubreobjeto y apretarlo contra el portaobjeto con la extremidad roma de una esferográfica. Una vez visualizado el parásito, se confirma el diagnóstico, sin necesidad de practicar otros exámenes².

Técnicas de concentración

Consisten en artificios para visualizar el parásito cuando no es rápidamente visible en la gota a fresco. Los más utilizados son el microhematocrito y la técnica de Strout^{4,5}.

El primero, se emplea en recién nacidos, cuando se dispone de poca sangre; consiste en obtener uno o más capilares heparinizados, con sangre, y someterlos a centrifugación en la microcentrífuga apropiada para microhematocrito. En la interfase entre el empaquetado de hematíes y el plasma, se encuentra una capa de leucocitos, en la que se observan los movimientos del flagelado, con el auxilio del microscopio con ocular de 10 x y objetiva de 40 aumentos. Alternativamente, se podrá cortar con sierra el capilar en la interfase y poner el contenido como si fuese examen en fresco, como ya se describió. Esta última maniobra deberá hacerse con protección facial (máscara que cubra ojos, nariz y boca) para evitar una contaminación por accidente de laboratorio^{6,7}, pues con frecuencia salpica en los ojos, a veces de forma inadvertida.

El otro método de concentración, llamado técnica de Strout, y utilizado también para otros hemoflagelados⁵, consiste en la colecta de sangre (mínimo 3,0 mL) sin anticoagulante, dejando el tubo a 37°C durante dos horas, para la debida formación y retracción del coágulo. Si existen parásitos, migrarán para fuera del coágulo. El suero exudado se transfiere a otro tubo, el que se centrifuga suavemente (5 min a 50 g, aproximadamente 400 rpm), de lo cual queda un sobrenadante más claro, que se transfiere a un segundo tubo y se somete a centrifugación, ahora intensa (10 min a 400 g, aprox. 2.000 rpm). El sobrenadante, constituido por suero límpido, se despreja y se hace una preparación a fresco, como ya se explicó, resuspendiendo la última gota del sedimento.

Resultados

Con el examen a fresco se logra detectar parásitos en el 85% de los casos en fase aguda. Con los métodos de concentración, ese porcentaje se eleva a más del 95%, desde que no hayan transcurrido más de 30 días del inicio de los síntomas². Entre los 30 y 60 días del inicio de la fiebre, la positividad es menor y depende de la repetición de estos exámenes, así como de su realización en picos febriles. Después de los 60 días, no se considera fase aguda, y es prácticamente imposible encontrar parásitos sea por examen a fresco o por técnicas de concentración. En esta fase, ya crónica, existen anticuerpos que podrán detectarse sin mayores dificultades².

Características de la fase aguda por mecanismo no vectorial

En el mecanismo por transfusión de hemoderivados o de trasplante, el receptor ya está enfermo (pues necesitó transfusión), por lo que la parasitemia suele ser extremadamente elevada, y por motivos que no son bien claros, puede manifestarse de manera tardía (hasta 120 días después de la transfusión)⁸.

En la transmisión vertical (madre a hijo) la existencia de parásitos es variable y depende del momento de la transmisión, que puede incluso ser durante el parto⁹. Es más seguro hacer el diagnóstico serológico después del sexto u octavo mes de vida¹⁰. En la transmisión oral, existen parásitos a fresco. En la reactivación por inmunosupresión debida al SIDA o a otras circunstancias, la parasitemia es muy elevada, se detecta con facilidad y puede encontrarse incluso en el líquido céfalo-raquídeo. Sólo en los casos mencionados con elevada parasitemia, es posible observar parásitos en láminas coloreadas por Giemsa, como en el conteo diferencial de leucocitos, por lo que no se sugiere el frotis de sangre periférica como primera opción para el diagnóstico de fase aguda². La gota espesa, recomendada en la investigación de plasmodios, también puede utilizarse, pero requiere experiencia, pues puede alterarse la morfología del *Trypanosoma cruzi*.

Empleo de métodos serológicos en la fase aguda

Para el diagnóstico por laboratorio de la fase aguda de tripanosomiasis americana, puede usarse como segunda opción, en el caso de exámenes parasitológicos persistentemente negativos, pero en donde hay fuerte sospecha clínica. La cinética de IgM en fase aguda permite observar su presencia en títulos bajos, a partir de los 15 a 20 días, aumentando los mismos entre los 30 y 60, para declinar posteriormente. En los congénitos existe consenso en no usarlo, pues su presencia es inconstante⁹.

Los métodos parasitológicos de multiplicación se usan raramente en la fase aguda, pues el resultado del xenodiagnóstico y el hemocultivo se obtiene cuando el paciente ya está en la fase crónica. Por otro lado, el acceso a estos métodos se reduce a pocos centros en el mundo, la mayoría en Argentina, Brasil, Paraguay, Chile, Bolivia, Colombia, Venezuela y México¹¹.

Exámenes empleados para el diagnóstico de la fase crónica de la infección por *Trypanosoma cruzi*

Exámenes serológicos

Así como se indica la búsqueda del parásito durante la fase aguda, se recomienda la serología para el diagnóstico durante la fase crónica, que envuelve la mayoría de las situaciones del día a día. Siendo el *Trypanosoma cruzi* un protozooario extremadamente antigénico, se espera que pocos meses después de la infección exista una respuesta inmune humoral eficaz para controlar el aumento de la parasitemia, lo que se consigue en general por medio de anticuerpos llamados líticos, con auxilio de las enzimas del complemento sérico. Estos y otros anticuerpos sintetizados contra diferentes componentes del parásito, sirven de forma indirecta para el diagnóstico. Así, hay anticuerpos contra diferentes antígenos del *Trypanosoma cruzi*, de superficie, somáticos, de excreción, y que pertenecen a diferentes clases (IgG, IgA, IgM) y subclases^{2,12}. Los más frecuen-

tes y en mayor concentración, pertenecen a la clase IgG, subclases IgG1 e IgG3. Una pequeña proporción de infectados en la fase crónica, tiene también anticuerpos de clase IgM (5% a 10%)¹³ y una menor todavía, IgA, detectables por inmunofluorescencia indirecta (IFI). Estos métodos de detección son los convencionales, en donde, además de la IFI¹⁴, se incluyen la hemoaglutinación indirecta (HAI)¹⁵, con hematíes sensibilizados, y el test inmunoenzimático de ELISA¹⁶. Antiguamente se utilizaba el test de fijación de complemento, descrito por Guerreiro y Machado en 1913¹⁷, que no se emplea más por su complejidad, así como también la aglutinación directa con 2ME^{18, 19}, ambos en desuso. Todos ellos emplean antígenos no purificados del parásito, existen en diversidad de marcas en el mercado de América Latina, hay suficiente experiencia en todos estos países con su empleo, así como evaluaciones de calidad de la mayoría²⁰, y se conocen como tests o técnicas convencionales para el diagnóstico serológico de la infección por *Trypanosoma cruzi*. Su desempeño es aceptable en la mayoría de los casos, pues es posible diagnosticar más del 95% de los infectados. Debido a que la especificidad no es del 100%, existen reacciones cruzadas, en particular con algunos casos de calazar (leishmaniasis visceral) en aquellas regiones en donde ambas infecciones se superponen²¹. En la tentativa de mejorar la especificidad de las técnicas convencionales, se estudiaron y publicaron resultados de diferentes antígenos purificados^{22, 23}, seguidos de antígenos recombinantes²⁴ y de péptidos sintéticos²⁵, que en general pueden mejorar el desempeño en cuanto a la especificidad, perdiendo a veces en la sensibilidad. Estas técnicas llamadas no-convencionales, pueden ser pruebas rápidas, con resultados similares a las convencionales, algunas de gran simplicidad²⁶. Otras más complejas no se encuentran comercializadas, por lo que su empleo es más restringido a servicios universitarios y de investigación²⁷. Los rápidos emplean en general soportes diferentes que permiten una rápida migración del suero para el punto de la reacción, en pocos minutos²⁸. Existe dificultad en cuantificar estas reacciones, por lo que su empleo en seguimiento de tratados es limitado.

Las pruebas serológicas convencionales permiten hacer el diagnóstico en diferentes circunstancias, como el diagnóstico de caso clínico, la exclusión del donante de sangre o de órganos, la confirmación de la madre infectada y el seguimiento en su niño a los 6 u 8 meses de edad. En el diagnóstico de casos es necesario emplear técnicas de buena especificidad para evitar los falsos positivos, como la HAI combinada con otro test convencional². En cambio, en la exclusión de donantes de sangre, se exigen pruebas de elevada sensibilidad, como la ELISA, en detrimento de la especificidad; con esa medida se obtiene un hemoderivado seguro en relación con la posibilidad de transmisión del parásito, pero no todos los excluidos son necesariamente infectados, por lo que un servicio especializado debe confirmarlos².

También es posible realizar encuestas seroepidemiológicas con los test serológicos, en extensas áreas y en países enteros, así como verificar años después si las medidas de control han sido efectivas, en especial confirmando la serología en aquellos niños nacidos después del rociado y la eliminación de los chinches intradomiciliarios. Estas investigaciones se realizan con muestras obtenidas en papel de filtro^{29, 30} utilizando IFI y ELISA.

Otra aplicación de la serología es en la conducción de pacientes tratados con medicamentos tripanosomicidas, verificando cada año, durante lustros, una posible disminución progresiva del título de anticuerpos. Al negativizarse la serología, es decir, al encontrarse al infectado como antes de infectarse, se dice que se ha curado. Eso se logra en los niños que han recibido el tratamiento antes del año de edad y en dos terceras partes en niños prepúberes, resultados que se vuelven visibles en general después de 10 años de instaurada la terapéutica. En una cuarta parte de los crónicos, se logra la cura, que es ostensible en nuestra región después de 20 años de haber usado benznidazol^{31, 32}.

Para un correcto diagnóstico, especialistas de la Organización Mundial de la Salud reunidos en diversas oportunidades, recomiendan el empleo

de dos técnicas serológicas de diferentes principios, por ejemplo IFI y ELISA¹¹. Con el perfeccionamiento obtenido en algunos kits comerciales, así como el entrenamiento al que se han sometido innumerables técnicos en América Latina³³, es posible tener un resultado de calidad, situación impensable hace dos décadas. Teniendo en cuenta estos avances, los mismos especialistas de la Organización Mundial de la Salud, permiten hoy en día, solamente en servicios de hemoterapia, realizar un solo test serológico, que debe ser ELISA por su elevada sensibilidad, desde que, además del control de los insumos y de los programas de educación continuada, exista un control externo de calidad¹¹.

Exámenes parasitológicos

Se utilizan en forma excepcional en la fase crónica de la enfermedad debido a la habitual baja parasitemia. Se indican cuando hay dudas diagnósticas, después de haber hecho los exámenes serológicos discutidos anteriormente; en otras circunstancias, cuando se requiere el aislamiento del parásito, en especial en situaciones de investigación^{34,35}. Debe resaltarse que se obtienen resultados parasitológicos positivos en menos de la mitad de los infectados, dependiendo de la edad y de la región geográfica considerada. En los extremos de la vida (niños y ancianos) la parasitemia suele ser más elevada².

Con el objetivo de visualizar parásitos en número muy bajo, es necesario buscar su reproducción *in vitro*, lo que se logra con métodos de multiplicación, en general engorrosos y complejos. En la práctica, sólo se realizan en centros de investigación ya que no se encuentran disponibles para compra en el mercado. Se emplean habitualmente tres métodos diferentes: xenodiagnóstico, hemocultivo y amplificación por biología molecular, por medio de la reacción en cadena de la polimerasa o *polymerase chain reaction*, PCR.

Xenodiagnóstico

Consiste en la aplicación al paciente, de cuatro cajitas de cartón o plástico, cada una de las cuales contiene 10 ninfas de triatominos vivos,

en general de tercer estadio, en ayuno de 10 a 15 días. Éstos son procreados en el laboratorio. Al cabo de 30 minutos, se retiran las cajitas y se examinan las heces de los triatominos a los 30 y 60 días³⁶⁻³⁸. Hoy en día se emplea con más frecuencia el xenodiagnóstico artificial, tomando sangre heparinizada del paciente y ofreciéndola a los triatominos por medio de un aparato especial, con la sangre caliente, para convertirse en la alimentación de los insectos a través de un preservativo³⁹.

Hemocultivo

Es necesario emplear gran cantidad de sangre, en general de 30 mL, acondicionada en red de frío, con procesamiento inmediato de la muestra, que es sometida a centrifugación para la retirada del plasma que contiene los anticuerpos del paciente, en general deletéreos para el *Trypanosoma cruzi*^{40,41}. La siembra se hace habitualmente con medio LIT (infusión de hígado y triptosa) de preparación compleja. Se siembran varios tubos que se examinan cada mes, hasta completar 5 a 6 meses⁴².

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

A partir de la sangre del paciente, se busca la amplificación de ADN o ARN específico del *Trypanosoma cruzi*, para lo que se deben poseer sondas apropiadas^{43,44}. La colecta debe realizarse con guanidina-EDTA, para preservar intactos los ácidos nucleicos. Es de mayor sensibilidad que las anteriores, y por ello es necesario procesar la muestra en ambientes separados, por la posibilidad de contaminación⁴⁵. Se requieren más estudios para su correcta padronización, pues se han verificado resultados falsos-positivos en algunos estudios⁴².

Conclusiones

El diagnóstico de la infección por *Trypanosoma cruzi* depende de la fase de la enfermedad. Si se sospecha fase aguda, deben preferirse los exámenes parasitológicos, dada la constante presencia del parásito en esa etapa. Dentro de ellos, el más económico es la visuali-

zación a fresco del parásito, entre portaobjeto y cubreobjeto. Si la búsqueda es infructuosa y persiste la sospecha clínica, pueden efectuarse técnicas de concentración. En la fase más frecuente, crónica, los parásitos son escasos, por lo que está indicada la búsqueda de anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi*, lo que se logra por medio de test llamados convencionales, siendo los más comunes el inmunoenzimático (ELISA), la IFI y la HAI. Con el empleo de dos de ellos es posible hacer el diagnóstico correcto por la presencia o ausencia de infección, en más del 95% de los casos. Existen test no convencionales, algunos de los cuales ya están disponibles en el mercado, que han demostrado su utilidad, en particular los test rápidos. Un pequeño número de sueros puede generar dudas en cuanto a la presencia o no de anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi*, lo que demanda el diagnóstico correcto por centros de referencia y/o el empleo de métodos parasitológicos de multiplicación.

Bibliografía

1. Ferreira AW, Ávila SLM. Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
2. Luquetti AO, Rassi A. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. In: Brener Z, Andrade ZA, Barral-Neto M (eds) *Trypanosoma cruzi* e Doença de Chagas, 2nd. Edition. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 344-378.
3. Rassi A, Rassi Jr. A, Rassi GG. Fase aguda. In: Brener Z, Andrade ZA, Barral-Neto M (eds) *Trypanosoma cruzi* e Doença de Chagas, 2nd. Edition. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 231-245.
4. Freilij H, Altchek. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *J Clin Inf Dis* 1995; 21: 551-555.
5. Strout RG. A method for concentrating hemoflagellates. *J Parasit* 1962; 48: 100.
6. Brener Z. Laboratory-acquired Chagas' disease: an endemic disease among parasitologists? In: *Genes and Antigens of Parasites: a laboratory manual*. Fundação Oswaldo Cruz; 1984. p. 3-9.
7. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Gerência Técnica de Chagas. Normas de Segurança para infecções acidentais como *Trypanosoma cruzi*, agente causador da doença de Chagas. *Rev Patol Trop* 1997; 26: 129-130.
8. Rassi A, Luquetti AO, Rassi Jr A, Rassi SG, Rassi AG. Chagas disease—clinical features. In: Wendel, S., Brener, Z., Camargo, M.E., Rassi, A. (Ed.) *Chagas Disease (American Trypanosomiasis)*, its impact on Transfusion and Clinical Medicine, São Paulo: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 1992. p. 81-101.
9. Luquetti AO, Dias JCP, Prata AR. Diagnóstico y tratamiento de la infección congénita por *Trypanosoma cruzi* en Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38 (supl. II): 27-28.
10. Luquetti AO, Castro AM. Capítulo 6. Diagnóstico sorológico da doença de Chagas. In: *Clínica e Terapêutica da doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clínico geral*. Rio de Janeiro: Ed.J.C.P. Dias & J.R.Coura. Editora Fiocruz; 1997. p. 99-113.
11. Organización Mundial de la Salud. Control de la enfermedad de Chagas. Informe Técnico No. 905, Ginebra; 2002.
12. Schmuñis GA. A resposta imune-humoral na infecção humana recente pelo *Trypanosoma cruzi*. *Rev Patol Trop* 1991; 20: 51-146.
13. Luquetti AO, Tavares SBN, Oliveira RA, Oliveira EC, Vaz MGM, Rassi A. Presença de anticorpos específicos da classe IgM nas diferentes formas clínicas da fase crônica da doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* 1996; 29 (Supl. I): 134-135.
14. Camargo ME. Fluorescent antibody test for the diagnosis of american trypanosomiasis. Technical modification employing preserved culture forms of *Trypanosoma cruzi* in a slide test. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1966; 8: 227-234.
15. Cerisola JA, Chaben MF, Lazari JO. Test de hemoaglutinação para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. *Prensa Med Arg* 1962; 49: 1761-1767.
16. Voller A, Draper C, Bidwell DE, Bartlett A. A microplate enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for Chagas disease. *Lancet* 1975; 1: 426-429.
17. Guerreiro C, Machado A. Da reação de Bordet e Gengou na moléstia de Carlos Chagas como elemento diagnóstico. *Brasil Med* 1913; 27: 225-226.
18. Peralta JM, Magalhães TCr, Abreu L, Manigot DA, Luquetti A, Dias JCP. The direct agglutination test for chronic Chagas's disease. The effect of pre-treatment of test samples with 2-mercaptoethanol. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1981; 75: 695-698.
19. Luquetti AO. Megaesófago e anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi*. *Rev Goiana Med* 1987; 33: 1-16.
20. Saéz-Alquizar A, Luquetti AO, Pereira JB, Moreira EF, Gadelha MFS, Garcia-Zapata MT. Estudo multicêntrico: avaliação do desempenho de conjuntos diagnósticos de hemaglutinação indireta, disponíveis no Brasil, para o diagnóstico sorológico da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. *Rev Patol Trop* 1997; 26: 343-374.
21. Malchiodi EL, Chiaramonte MG, Taranto NJ, Zwirner NW, Margni RA. Cross-reactivity studies and differential serodiagnosis of human infections caused by *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* spp; use of immunoblotting and ELISA with a purified antigen (Ag16386). *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 417-423.
22. Schechter M, Stevens AF, Luquetti AO, Snary D, Allen AK, Miles MA. Prevalence of antibodies to 72-Kilodalton glycoprotein (GP72) in patients with Chagas' disease and further evidence of Zymodeme-Associated expression of GP72 carbohydrate epitopes. *Infection and Immunity* 1986; 53: 547-552.
23. Mendes RP, Hoshino-Shimizu S, Silva AMM, Mota I, Heredia RAG, Luquetti AO, Leser PG. Serological diagnosis of Chagas' disease: a potential confirmatory assay using preserved protein antigens of *Trypanosoma cruzi*. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1829-1834.
24. Moncayo A, Luquetti AO. Multicentre double blind study for evaluation of *Trypanosoma cruzi* defined antigens as diagnostic reagents. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1990; 85: 489-495.
25. Silveira JF, Umezawa ES, Luquetti AO. Chagas disease: recombinant *Trypanosoma cruzi* antigens for serological diagnosis. *Trends Parasitol* 2001; 17: 286-291.
26. Rabelo A, Luquetti AO, Moreira EF, Gadelha MF, Santos JA, Melo L, Schwind P. Serodiagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection using the new particle gel immunoassay—ID-PaGIA Chagas. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94: 77-82.

27. Martins Filho OA, Eloi-Santos SM, Carvalho AT, Oliveira RC, Rassi A, Luquetti AO, et al. Double-blind study to evaluate flow cytometry analysis of anti-live trypomastigote antibodies for monitoring treatment efficacy in cases of human Chagas disease. *Clin Diag Lab Immunol* 2002; 9: 1107-1113.
28. Luquetti AO, Ponce C, Ponce E, Esfandiari J, Schijman A, Revollo S, et al. Chagas' disease diagnosis: a multicentric evaluation of Chagas Stat-Pak, a rapid immunochromatographic assay with recombinant proteins of *Trypanosoma cruzi*. *Diag Microbiol Infect Disease* 2003; 46: 265-271.
29. Zicker F, Smith PG, Luquetti AO, Oliveira OS. Mass screening for *Trypanosoma cruzi* infections using the immunofluorescence, ELISA and haemagglutination tests on serum samples and on blood eluates from filter-paper. *Bull World Health Org* 1990; 68: 465-471.
30. Andrade AL, Zicker F, Luquetti AO, Oliveira RM, Silva SA, Souza JM, et al. Surveillance of *Trypanosoma cruzi* transmission by serological screening of schoolchildren. *Bull World Health Organization* 1992; 70: 625-629.
31. Luquetti AO, Rassi A. Tratamiento específico de la enfermedad de Chagas en la fase crónica: Criterios de cura convencionales: xenodiagnóstico, hemocultivo y serología. *Rev Pat Trop* 1998; 27 (supl): 37-51.
32. Rassi A, Luquetti AO. Specific treatment for *Trypanosoma cruzi* infection (Chagas disease). In: Tyler KM, Miles MA (Eds.) *American trypanosomiasis*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2003. p. 117-125.
33. Ministério da Saúde, Coordenação de DST/AIDS e COSAH. *Telelab No. 11. Doença de Chagas – Triagem e diagnóstico sorológico em unidades hemoterápicas e laboratórios de saúde pública*. Brasília, Manual; 1998. p. 75.
34. Luquetti AO, Miles MA, Rassi A, de Rezende JM, de Souza AA, Povoas MM, Rodrigues I. *Trypanosoma cruzi*: zymodemes associated with acute and chronic Chagas' disease in central Brazil. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1986; 80: 462-470.
35. Oliveira EC, Stefani MM, Luquetti AO, Vêncio EF, Moreira MA, Souza C, Rezende JM. *Trypanosoma cruzi* and experimental Chagas' disease: characterization of a stock isolated from a patient with associated digestive and cardiac form. *Rev Soc Bras Med Trop* 1993; 26: 25-33.
36. Brumpt E. Le xenodiagnostic. Application au diagnostic de quelques infections parasitaires et en particulier a la Trypanosomose de Chagas. *Bull Soc Pat Exot* 1914; 7: 706-710.
37. Cerisola JA, Rohwedder R, Segura EL, Del Prado CE, Álvarez M, Martini GJ. El xenodiagnóstico. *Imp Inst Nac Invest Cardiovasc* 1974: 157.
38. Castro CN. Estudo longitudinal da parasitemia na doença de Chagas e sua correlação com a evolução clínica. *Rev Patol Trop* 1995; 24: 323-432.
39. Pineda JP, Luquetti A, Castro C. Comparação entre o xenodiagnóstico clássico e artificial na fase crônica da doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998; 31: 473-480.
40. Basso B, Moretti ER. Detección del *Trypanosoma cruzi* por hemocultivo en pacientes con enfermedad de Chagas crónica. *Medicina* 1984; 44: 41-47.
41. Luz ZMP, Coutinho MG, Cançado JR, Krettli AU. Hemocultura: técnica sensível na detecção do *Trypanosoma cruzi* em pacientes chagásicos na fase crônica da doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994; 27: 143-148.
42. Castro AM, Luquetti AO, Rassi A, Rassi GG, Chiari E Galvão LMC. Blood culture and polymerase chain reaction for the diagnosis of the chronic phase of human infection with *Trypanosoma cruzi*. *Parasitological Research* 2002; 88: 894-900.
43. Ashall F, Yip-Chuck DAM, Luquetti AO, Miles MA. Radiolabeled total parasite DNA probe specifically detects *Trypanosoma cruzi* in mammalian blood. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 576-578.
44. Moser DR, Kirchhoff L, Donnelson JE. Detection of *Trypanosoma cruzi* by DNA amplification using the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1477-1482.
45. Galvão LMC, Chiari E, Macedo AM, Luquetti AO, Silva AS, Andrade AL. PCR assay for monitoring *Trypanosoma cruzi* parasitemia in childhood after specific chemotherapy. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5066-5070.

Enfermedad de Chagas aguda

Rubén S. Nicholls, MD., MSc.

La fase aguda de la enfermedad de Chagas suele iniciar entre 4 y 10 días después de ocurrida la infección, la cual es asintomática por lo menos en el 90% de los casos^{1,2} y se caracteriza por parasitemia circulante detectable en sangre periférica.

Cuando ocurren manifestaciones clínicas estas pueden ser locales, en el sitio por donde ocurre la penetración del parásito al cuerpo, y sistémicas, de intensidad variable, que pueden cambiar desde un síndrome febril de intensidad leve a moderada, hasta miocarditis aguda severa con pericarditis o meningoencefalitis que suele ser de curso fatal.

Manifestaciones locales: signos de puerta de entrada

Las manifestaciones locales, también conocidas como signos de puerta de entrada, incluyen el chagoma de inoculación y el signo de Romaña.

El chagoma se ha descrito como una pápula que puede llegar a medir algunos centímetros de diámetro, es eritematosa, dura, indolora o leve-



Figura 1. Signo de Romaña en niña con fase aguda de la enfermedad de Chagas. Nótese el edema bpalpebral unilateral. Fotografía: Dr. D. Minter; Brasil 1991. Tomada de: WHO/TDR/UNICEF, UNDP. Con autorización del TDR.

mente dolorosa; está rodeada por edema que se acompaña de adenopatía satélite y en ocasiones puede llegar a ulcerarse. Se puede localizar en cualquier parte del cuerpo pero ocurre especialmente en las partes de la piel que quedan expuestas durante el sueño¹.

El signo de Romaña es el edema bpalpebral unilateral, indoloro, de inicio generalmente súbito, con coloración rojiza de los párpados, congestión conjuntival y adenopatía satélite, usualmente adenopatía preauricular, que ocurre como consecuencia de la deposición de las heces infectadas con tripomastigotes metacíclicos de los triatominos en la conjuntiva ocular o muy cerca de ella, usualmente durante el sueño lo cual, por la irritación causada por la picadura, hace que los pacientes inconcientemente se froten sus párpados facilitando la penetración del parásito a través de la mucosa conjuntival^{1,3} (Figura 1).

Manifestaciones generales

Las manifestaciones sistémicas de la fase aguda suelen aparecer entre la segunda y la tercera semana después de la infección^{1, 3}. En las formas sintomáticas la fiebre es común, aparece temprano y se acompaña de otros síntomas como malestar general, cefalea, astenia y pérdida del apetito. La fiebre puede ser continua o intermitente y no presenta un patrón característico^{1, 3}.

Además de estos síntomas, pueden presentarse también adenopatías generalizadas, hepatomegalia y esplenomegalia de intensidad leve o moderada, y edema subcutáneo de intensidad variable, que puede ser generalizado o localizarse en el rostro o en las extremidades inferiores, y no se relaciona con insuficiencia cardíaca¹⁻³.

Manifestaciones cardíacas

Las manifestaciones corresponden a una miocarditis aguda difusa, la cual generalmente se acompaña de pericarditis serosa y de cierto grado de endocarditis. La miocarditis puede llevar a insuficiencia cardíaca global, con manifestaciones similares a las encontradas en la insuficiencia cardíaca por otras causas^{1, 3}.

En 1999 se presentó un brote de miocarditis chagásica aguda en el municipio de Guamal, departamento de Magdalena en Colombia, que afectó a 15 personas, 5 de las cuales fallecieron⁴. El caso índice correspondió a un hombre joven, de 21 años de edad, quien presentó una enfermedad de un mes de evolución caracterizada por fiebre, mialgias, artralgias y disnea de esfuerzo, quien al examen físico tenía taquicardia, ruidos cardíacos velados, hepatomegalia y esplenomegalia. La radiografía simple de

tórax mostró gran cardiomegalia y en el electrocardiograma se encontraron taquicardia sinusal, bajo voltaje generalizado, trastornos de la conducción (bloqueo A-V de primer grado, bloqueos de rama) y alteraciones de la repolarización. El paciente falleció como consecuencia de taponamiento cardíaco y taquicardia ventricular.

En la autopsia se encontró pericarditis con abundante líquido pericárdico, y aumento global del tamaño del corazón. El estudio histopatológico reveló miocarditis severa difusa con infiltrado linfocitario y plasmocitario, edema y severa destrucción de fibras, con frecuente penetración por nidos de amastigotes en muchas fibras cardíacas (Figura 2). Además, se encontró edema pulmonar severo, neumonitis intersticial y proliferación bacteriana cocoide incipiente. En otros órganos vitales el hallazgo común fue la congestión generalizada.

La frecuencia de presentación de síntomas en los 15 pacientes fue: fiebre en el 100% de los casos, hepatomegalia en 14 (93%), esplenomegalia en 8 (53%) y signos de falla cardíaca y cardiomegalia en 6 (40%). En ninguno de los pacientes se observaron signos de puerta de entrada⁴.

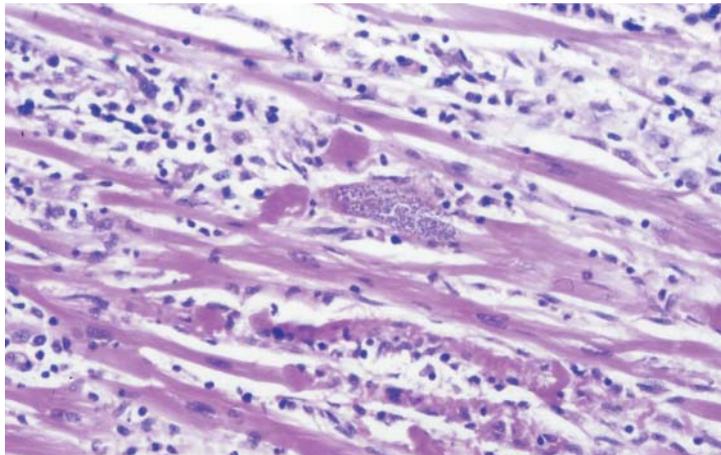


Figura 2. Corte de miocardio de un paciente joven que falleció a consecuencia de una miocarditis chagásica aguda. Se observa miocarditis difusa, severa, con infiltrado linfocitario y plasmocitario, edema y severa destrucción de fibras. En el centro se observa una fibra miocárdica con abundantes amastigotes en su interior. Coloración de hematoxilina-eosina, 400 X. Cortesía Grupo de Patología, Instituto Nacional de Salud, Colombia.

En 1999 Añez y colaboradores⁵, describieron las características clínicas de 59 casos de Chagas agudo que ocurrieron a lo largo de varios años en Venezuela. En esta serie se destaca como síntoma más frecuente la fiebre persistente, presente en 50 de 59 casos estudiados (85%); en 28 casos (48%) se encontraron signos de puerta de entrada, en 27 casos signo de Romaña, en 30 pacientes (51%) debilidad, en 28 (48%) cefalea y en 10 (17%) signos de falla cardíaca. Nueve pacientes asintomáticos se detectaron mediante búsqueda activa y hallazgo de tripomastigotes

circulantes en sangre periférica en los convivientes de pacientes sintomáticos.

Se ha descrito la meningoencefalitis chagásica aguda, forma poco frecuente que ocurre principalmente en lactantes y en niños menores de dos años de edad, que suele ser fatal. Sus manifestaciones clínicas son idénticas a las de la meningoencefalitis de otras etiologías, incluyendo convulsiones generalizadas. Su diagnóstico se realiza mediante el hallazgo de tripomastigotes metacíclicos en el examen directo de líquido cefalorraquídeo¹.

Diagnóstico

Debe considerarse la posibilidad diagnóstica de la fase aguda de enfermedad de Chagas en personas de cualquier grupo de edad procedentes de zonas endémicas de transmisión que consulten por un síndrome febril, en especial si son niños, adolescentes o adultos jóvenes. Es muy probable que la mayoría de los casos agudos de enfermedad de Chagas no se diagnostiquen debido a que no se incluye esta posibilidad en el diagnóstico diferencial del síndrome febril. Mu-

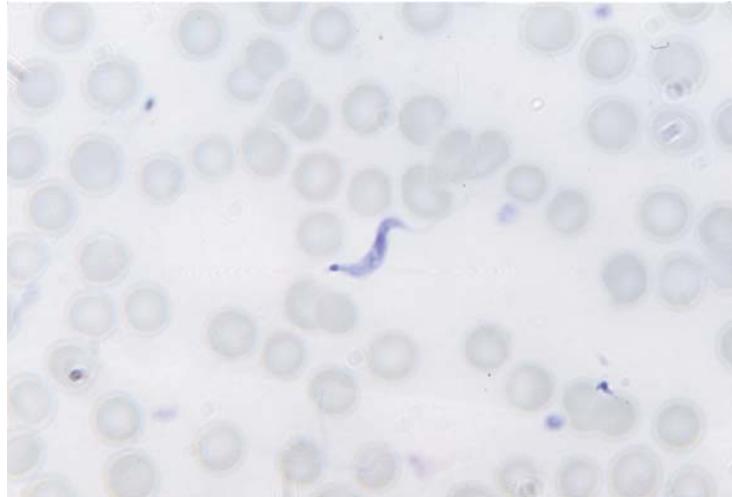


Figura 3. Tripomastigote metacíclico de *Trypanosoma cruzi* en extendido de sangre periférica de un paciente con fase aguda de enfermedad de Chagas. Se observa una forma en S, con núcleo central, cinetoplasto en el extremo inferior izquierdo y flagelo en el extremo superior derecho. Coloración de Giemsa, 1000 X. Cortesía Grupo de Parasitología, Instituto Nacional de Salud.

chos de los casos leves pueden diagnosticarse como síndromes febriles de etiología viral que ceden sin tratamiento específico al cabo de algunas semanas.

El diagnóstico de la fase aguda de la enfermedad de Chagas se confirma mediante el hallazgo de tripomastigotes en líquidos corporales^{6,7}. Generalmente se hace en muestras de sangre periférica, ya sea mediante el examen microscópico en fresco de una gota de sangre entre lámina y laminita que permite observar los tripomastigotes móviles, o en preparaciones teñidas como extendido de sangre periférica (Figura 3) o gota gruesa. Los tripomastigotes metacíclicos, móviles, también se pueden observar en el examen en fresco de líquido pericárdico o de líquido cefalorraquídeo. También pueden emplearse métodos de concentración como el método de Strout o el microhematocrito con examen de la capa de glóbulos blancos. La sensibilidad del examen directo de sangre fresca oscila entre 80% y 90%, mientras la sensibilidad del extendido y de la gota gruesa está entre 60% y 70%, y la del método de Strout y el microhematocrito con examen de capa de glóbulos blancos es de 90% a 100%^{6,7}.

Pueden emplearse métodos indirectos como intentar el aislamiento del parásito en hemocultivo en medio LIT o BHI, xenodiagnóstico artificial empleando triatomíneos (*Rhodnius prolixus*) que han sido criados en laboratorio, libres de infección por *Trypanosoma cruzi*, o la reacción en cadena de la polimerasa, que permite detectar ADN del parásito a partir de muestras de sangre de pacientes infectados, mediante amplificación con iniciadores específicos⁶. Sin embargo, por su complejidad, en la actualidad el uso de estos métodos se limita a laboratorios de referencia o de investigación.

Post-mortem el diagnóstico se establece mediante la observación de abundantes nidos o pseudoquistes de amastigotes que invaden y destruyen las fibras miocárdicas, y se acompañan de infiltrados inflamatorios linfocitarios y plasmocitarios⁴ (Figura 2).

Aunque las pruebas serológicas para detección de anticuerpos IgG (inmunofluorescencia indirecta -IFI-, ensayo inmunoenzimático -Elisa- y hemoaglutinación indirecta -HAI-) suelen ser positivas en pacientes con sintomatología aguda de la enfermedad de Chagas, ante la sospecha clínica de un caso agudo siempre debe buscarse la confirmación mediante el hallazgo de formas parasitarias (tripomastigotes metacíclicos).

En el cuadro hemático suele hallarse leucocitosis entre leve y moderada, aunque en ocasiones se encuentra leucopenia. La fórmula diferencial puede mostrar neutropenia, linfocitosis, plasmocitosis y eosinofilia. La velocidad de sedimentación globular puede estar ligeramente aumentada¹.

Tratamiento

El tratamiento antiparasitario siempre se indica en la fase aguda de la enfermedad de Chagas en todos los casos, aún en los asintomáticos. Se ha demostrado la eficacia de los compuestos nifurtimox y benznidazol para eliminar tanto las formas circulantes del parásito como las formas tisulares en la fase aguda de la enfermedad. La dosis recomendada de benznidazol es de 5 a 10 mg/kg de peso/día durante 60 días, mientras que la de nifurtimox es de 8 a 10 mg/kg/día durante 60 días^{1,7}.

La alta eficacia del tratamiento antiparasitario en esta fase, resalta la importancia de efectuar una búsqueda activa de casos infectados asintomáticos entre los convivientes de los casos sintomáticos confirmados.

Evolución

La fase aguda clínicamente evidente, se presenta por lo general en niños menores de 10 años y en su mayoría con formas benignas, con una tasa de mortalidad entre 2% y 8%¹.

En las formas leves o moderadas de la enfermedad, los síntomas generales así como la miocarditis suelen desaparecer, aun en ausencia de tratamiento antiparasitario, en un período de 6 a 10 semanas después del inicio de los síntomas. Sin embargo, en las formas graves de miocarditis intensa, el paciente puede fallecer como consecuencia de taponamiento cardíaco, trastornos en el sistema de conducción, taquicardia ventricular o insuficiencia cardíaca severa. La probabilidad de muerte parece estar en relación con la edad y es mayor en niños que en adolescentes y adultos^{1,2}.

Bibliografía

1. Rassi A, Rassi Junior A, Rassi GG. Capítulo 13. Fase aguda. En: Brener Z, Andrade ZA, Barral-Netto M. Editores. *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Segunda edición. Río de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 229-245.
2. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de enfermedad de Chagas. *Rev Arg Cardiol* 2002; 70 (Suppl 1): 13-39.
3. Yachelini P, Manzur S, Manzur R, Lugones H, Barbieri G. Enfermedad de chagas aguda (ECHA), formas de presentación, 1.480 casos, en Santiago del Estero. Tercer Congreso Internacional de Cardiología por Internet. Sep 1 a Nov 30 de 2003. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/tcvc/llave/tl293/tl293.pdf>.
4. Cáceres D, Nicholls RS, Corredor A, Gualdrón L, Slait E, Dib J, et al. Investigación de un brote de síndrome febril con miocarditis aguda en Guamal, Magdalena, 7 a 11 de junio de 1999. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional (IQEN) 1999; 4: 170-8.
5. Añez N, Carrasco H, Parada H, Crisante G, Rojas A, González N, et al. Acute Chagas' disease in western Venezuela: a clinical, seroparasitologic, and epidemiologic study. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 215-22.
6. Guhl F, Nicholls RS. Manual de procedimientos para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Bogotá D.C.: Quebecor Impresores; 2001. p. 20-24.
7. Organización Mundial de la Salud (OMS). El Control de la enfermedad de Chagas. Serie de informes técnicos No. 811. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza; 1991.

Enfermedad de Chagas en la población pediátrica

◆ Claudia X. Vargas, MD.

En América Latina, la enfermedad de Chagas es un problema mayor de salud pública ya que existen cerca de 16 a 18 millones de pacientes infectados y casi 100 millones en riesgo de infección, dentro de los cuales el grupo de menores de edad ocupa un lugar importante.

La enfermedad chagásica aguda puede ocurrir a cualquier edad, sin embargo la mayoría de los casos se detectan antes de los 15 años, con mayor frecuencia entre el primero y los cinco años de vida. Además de la reacción local, la congestión vascular y la linfadenitis regional, en estos pacientes se puede presentar fiebre, polilinfadenopatía, hepatomegalia y esplenomegalia, los cuales se acompañan de vómito, diarrea y anorexia.

El registro electrocardiográfico puede mostrar los signos de compromiso cardíaco en la fase aguda de la enfermedad:

- ◆ Taquicardia sinusal
- ◆ Bloqueo aurículo-ventricular de primer grado
- ◆ Disminución del voltaje del QRS
- ◆ Cambios en la onda «T»

Estas anomalías cardíacas desaparecen de forma espontánea en la mayoría de los casos después de cuatro a ocho semanas, sin aparentes secuelas; sin embargo en un porcentaje bajo de pacientes pediátricos, menos del 3% de los casos agudos y principalmente en pacientes menores de tres años, la miocarditis puede tener un curso fatal. Se han descrito porcentajes de mortalidad entre 2% y 7% durante la fase aguda de la enfermedad, los cuales corresponden a los porcentajes más altos en la población pediátrica¹.

Durante esta fase otros pacientes pueden desarrollar meningoencefalitis con fiebre, convulsiones y pérdida de la conciencia, esta complicación neurológica severa asociada con una mortalidad hasta del 50% es rara y ocurre con más frecuencia en el segundo o tercer año de vida².

Según el estudio realizado por el Dr. Añez en Venezuela, el 38% de los pacientes referidos en la fase aguda, correspondió a niños entre 0 y 10 años. En la figura 1 se muestra la distribución por grupos de edad de la fase aguda y la fase crónica de la enfermedad³.

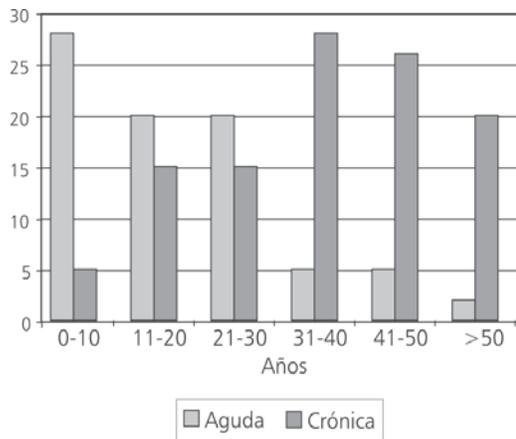


Figura 1. Distribución por grupos de edad de la fase aguda y crónica de la enfermedad de Chagas.

En áreas endémicas la infección por *Trypanosoma cruzi* ocurre en etapas tempranas de la vida; la prevalencia de seropositividad incrementa con la edad, hasta la quinta década de la vida. Las alteraciones electrocardiográficas usualmente constituyen la primera evidencia clínica de progresión de la enfermedad, pero rara vez se detecta el comienzo de estas anomalías ya que los pacientes tienden a ser asintomáticos y el compromiso cardíaco suele descubrirse sólo en la edad adulta. Según el estudio realizado en el estado de Goiás en Brasil, los hallazgos electrocardiográficos tempranos indican una prevalencia de 10,7% para niños seropositivos y 8,9% para niñas seropositivas; el bloqueo completo de la rama derecha del haz de His, el cual sugiere cardiopatía chagásica con gran precisión, se encontró en 6,4% de los niños seropositivos y únicamente en 0,3% de los seronegativos. A diferencia de la población adulta, los niños no presentaron latidos ectópicos ventriculares⁴.

Respecto a la cardiopatía chagásica crónica, no se han encontrado hallazgos patológicos diferentes en los pacientes adolescentes frente a los adultos. Manifestaciones clínicas de la enfermedad como insuficiencia cardíaca congestiva, tromboembolismo pulmonar, muerte súbita y

hallazgos tanto radiológicos como electrocardiográficos y anatomopatológicos que muestran un compromiso miocárdico severo, son similares en adultos y en niños con cardiopatía chagásica crónica. Sin embargo, en adolescentes la enfermedad presenta ciertas peculiaridades como rápida evolución con mortalidad más temprana, dificultad diagnóstica debido a la presencia de insuficiencia mitral significativa y baja frecuencia de presentación del bloqueo de la rama derecha del haz de His (11%)⁵.

El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno en las primeras décadas de la vida, permite curar y prevenir la enfermedad, y así mejorar el pronóstico y la calidad de vida.

Debido a los esfuerzos que se han llevado a cabo en el control de vectores en varios países, la transmisión a través de insectos, la principal vía epidemiológica de la infección, está disminuyendo en países como Brasil, Uruguay, Chile y Argentina. No obstante, hoy en día la transmisión congénita parece ser más importante; por ejemplo, en Argentina, los casos congénitos son casi diez veces más frecuentes que los casos agudos por transmisión del vector.

El primer registro de infección congénita por *Trypanosoma cruzi* fue realizado por Carlos Chagas en 1911 (dos años después de la descripción inicial de la enfermedad), quien observó dos recién nacidos con crisis convulsivas que fallecieron a los seis y ocho días de vida, y cuyas autopsias revelaron la presencia del parásito. Debieron pasar cerca de 40 años para que Dao, en Venezuela, describiera el hallazgo del *Trypanosoma cruzi* en sangre, en un recién nacido de dos días de vida. Posteriormente, se hicieron descripciones de casos en otros países basados en pacientes que presentaban importantes manifestaciones clínicas, lo que permitió asumir que la enfermedad de Chagas congénita producía morbilidad considerable.

En la década de los 70, Bittencourt y colaboradores, demostraron el hallazgo del *Trypanosoma cruzi* en la anatomía patológica de fetos y mortinatos. Al estudiar en forma prospectiva to-

dos los hijos de madres con serología positiva, se comprobó que la mayor parte de los neonatos infectados eran asintomáticos⁶.

Para que se produzca la infección transplacentaria debe existir parasitemia en la embarazada. El *Trypanosoma cruzi* genera en el huésped una infección persistente, por lo cual este parásito puede hallarse en sangre tanto en la fase aguda como en la crónica. Este hecho biológico determina que una embarazada pueda transmitir el parásito en cualquier estadio de la infección y que una madre infectada pueda dar a luz niños con infección congénita en uno o más embarazos. También se han visto niños cuyas madres adquirieron la infección por vía transplacentaria, lo que se conoce como Chagas congénito de segunda generación. La infección aguda durante la gestación aumenta el riesgo de transmisión transplacentaria. En los pocos casos publicados, se produjo en el 71% de esos embarazos; 57% de esos partos fueron prematuros.

Se han hecho algunos estudios experimentales con la intención de determinar los posibles mecanismos involucrados en la transmisión congénita, que únicamente 2% a 10% de las madres infectadas transmiten la infección a sus hijos. Poco se conoce acerca de la transmisión vertical en humanos; probablemente existen factores parasitarios como las cepas del *Trypanosoma cruzi* o la carga parasitaria de la madre gestante, así como factores del huésped como el estado inmunológico y nutricional, la historia obstétrica y la fase de la enfermedad materna durante la gestación⁷.

El *Trypanosoma cruzi* invade y se multiplica en las células de Hofbauer de la placenta; los tripomastigotes liberados posteriormente pueden invadir el embrión o el feto. Si bien se ha comprobado una relación directa entre el compromiso inflamatorio de la placenta y la morbilidad fetal, llama la atención el hallazgo de placentas parasitadas sin infección en el neonato. Así, se ha podido observar que la infección placentaria no es sinónimo de infección fetal.

El tiempo de infección puede ser un factor de riesgo para la transmisión y se encuentra comprometido del recién nacido cuando la infección ocurre en la fase temprana y no cuando ésta se presenta en el tercer trimestre. Luego de la infección el feto puede sufrir alteraciones en su viabilidad y/o en su crecimiento de acuerdo con el momento en que suceda la infección parasitaria. La enfermedad congénita puede producir aborto espontáneo, nacimiento prematuro, retardo del crecimiento intrauterino y muerte fetal.

El espectro clínico de la infección congénita es amplio y puede abarcar desde formas asintomáticas hasta formas graves. Dentro de los signos clínicos que se hallan con mayor frecuencia en los niños afectados por la enfermedad congénita, están: bajo peso al nacer, prematuridad, diferente grado de compromiso del estado general, hipotonía muscular, hepatomegalia, esplenomegalia, petequias, síndrome de dificultad respiratoria y anasarca. Según el estudio de Torrico y colaboradores, realizado en Bolivia, estos signos se encontraron en 43% a 54% de las infecciones congénitas, con un valor predictivo positivo bajo. Esto indica que son pocos los marcadores de infección congénita por *Trypanosoma cruzi* por lo que se destaca la necesidad de diagnosticar la infección por detección del parásito⁸. Incluso se han descrito calcificaciones cerebrales en el 30% de los infectados y el nacimiento de niños con signos de daño intrauterino temprano con microcefalia. En casos aislados se han observado cuadros de insuficiencia cardíaca o meningoencefalitis.

Lo más importante para establecer el diagnóstico de Chagas congénito es reconocer su existencia. Las técnicas convencionales parasitológicas y serológicas no son lo suficientemente eficientes como para proveer un diagnóstico temprano de la enfermedad, sobre todo en áreas rurales donde la enfermedad es endémica.

Como en toda enfermedad infecciosa, el diagnóstico de certeza está dado por la demostración del agente infectante; durante las primeras semanas de vida, esta infección tiene una alta

parasitemia, por lo tanto el diagnóstico de infección congénita en las primeras semanas de vida debe basarse en la búsqueda del *Trypanosoma cruzi* por medio de un método parasitológico directo: la técnica del microhematocrito. Esta técnica tiene una sensibilidad del 50% al 93% en el período perinatal. Si el resultado de este examen es negativo en las primeras semanas de vida, se debe realizar serología a los 7 y 8 meses de edad; si presenta anticuerpos específicos se considera infectado, en caso contrario se considera libre de infección. El diagnóstico en niños mayores de 8 meses de edad se confirma mediante dos técnicas serológicas diferentes. La frecuencia de transmisión congénita puede ser subestimada si el seguimiento de los niños no se hace desde el nacimiento hasta los 6 y 8 meses de edad.

El aclaramiento parasitario tiene un seguimiento más rápido por la técnica de polimerasa de reacción en cadena (PCR), que por métodos serológicos. Esto permite un tratamiento efectivo más temprano, ya que en niños menores de 6 meses de edad, la sensibilidad del examen es del 100% y la especificidad del 97,8%. Según el estudio de Russomando y colaboradores, hecho en Paraguay, la incidencia de transmisión congénita es del 3% cuando se realiza examen

microscópico directo el día del nacimiento o pocos días después; cuando se realiza un seguimiento serológico a 6 meses, la incidencia de transmisión congénita se eleva al 10%. Esta misma tasa de incidencia se obtuvo cuando la muestra del primer día de vida se examinó por PCR⁹.

En la figura 2 se esquematiza la metodología a seguir para el diagnóstico del Chagas congénito.

Los medicamentos usados para el tratamiento de la infección en la edad pediátrica que han demostrado probable eficacia son nifurtimox y benznidazol:

1. Nifurtimox: para el tratamiento durante los primeros meses de vida se han propuesto diferentes esquemas terapéuticos. En Argentina se obtuvieron buenos resultados terapéuticos al utilizar 15 mg/kg/día durante 60 a 90 días. Con este medicamento la eficacia del tratamiento varía entre 35% y 80%¹⁰.
2. Benznidazol: se administra a una dosis de 5 a 7 mg/kg/día durante 30 a 60 días. La respuesta terapéutica se evalúa con microhematocrito, el cual suele negativizarse en el 100% de los casos en tres semanas. Los efectos adversos más frecuentes son exantema, polineuropatía, depresión de la médula ósea y molestias gastrointestinales^{11,12}.

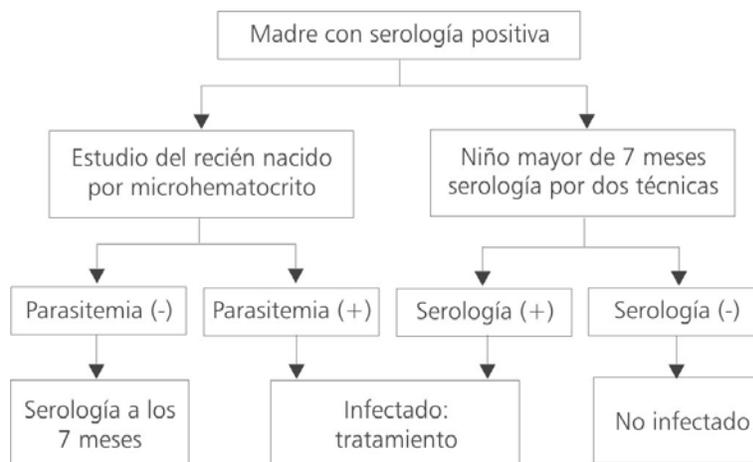


Figura 2. Esquema de la metodología a seguir para el diagnóstico de Chagas congénito.

Si un niño inicia el tratamiento con microhematocrito positivo, se recomienda realizar nuevos microhematocritos a partir de los 15 días de iniciada la medicación. Su negativización se observa generalmente alrededor de la segunda a tercera semana de tratamiento. En caso de que la parasitemia persista o sea positiva, se deberán tener en cuenta las siguientes posibilidades: inadecuada administración del medicamento (baja dosis), rechazo de la medicación (vómitos) o presencia de una cepa resistente al tratamiento.

Finalizado el tratamiento se deben realizar controles serológicos cada seis meses hasta obtener dos resultados negativos consecutivos. El criterio actual de curación es la negativización de la serología en los controles post tratamiento. La negativización del microhematocrito sólo demuestra adecuada respuesta parasiticida.

No se ha demostrado la presencia de parásitos en la leche materna de mujeres chagásicas, por lo tanto la lactancia no debe suspenderse a menos que existan heridas sangrantes en el pezón¹³.

El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno en las primeras décadas de la vida, permiten curar y prevenir la ocurrencia de la enfermedad, así como mejorar el pronóstico y la calidad de vida.

Bibliografía

1. Pinto AY, Da Silva SA, Da Costa V. Emerging acute Chagas disease in amazonian Brasil: case reports with serious cardiac involvement. *Bra J Infect Diseases* 2004; 8 (6): 454-460.
2. Control of Chagas disease. World Health Organization. Second report of the WHO Expert Committee. Geneva; 2002.
3. Añez N, Crisante G, Rojas A. Update on Chagas disease in Venezuela – A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Río de Janeiro* 2004; 99 (8): 781-787.
4. Sampaio Sgambatti de Andrade AL, Zicker F, Rassi A et al. Early electrocardiographic abnormalities in *Trypanosoma cruzi*-seropositive children. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59 (4): 530-534.
5. Correa de Araujo R, Bestetti RB, Godoy RA, Oliveira JS. Chronic Chagas' heart disease in children and adolescents: a clinicopathologic study. *Int J Cardiol* 1985; 9 (4): 439-455.
6. Freilij H, Biancardi M. Enfermedad de Chagas congénito. Segundo Simposio Internacional de Enfermedad de Chagas en Internet. Federación Argentina de Cardiología. Septiembre 2002. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/fec/chagas2>
7. Moretti E, Basso B, Castro I, et al. Chagas' disease: study of congenital transmission in cases of acute maternal infection. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38 (1): 53-55.
8. Torrico F, Alonso Vega C, Suárez E, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenital infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70 (2): 201-209.
9. Russomando G, De Tomassone MM, De Guillén I, et al. Treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and followed up by the polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59(3):487-491.
10. Solari A, Ortiz S, Soto A, et al. Treatment of *Trypanosoma cruzi*-infected children with nifurtimox: a 3 year follow up by PCR. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2001; 48: 515-519.
11. Contreras S, Fernández MR, Agüero F, et al. Enfermedad de Chagas-Mazza congénita en Salta. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999; 32 (6): 633-636.
12. Sossa S, Segura EL, Ruiz AM, et al. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59 (4): 526-529.
13. Bittencourt AL, Sadigursky M, Da Silva AA, et al. Evaluation of Chagas' disease transmission through breast feeding. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998; 83 (1): 37-39.

Manifestaciones digestivas de la enfermedad de Chagas

◆ Andrés Montoya, MD.; Reynaldo A. Rincón, MD.;
Pedro A. Nieves, MD.; Heinz O. Ibañez, MD.; Guillermo Plata, MD.

Epidemiología

El compromiso digestivo en la enfermedad de Chagas, ha sido detectado con una frecuencia variable según la región geográfica donde se estudie. Predomina en la parte central y austral de Sur América, en donde el megaesófago puede variar entre el 3% hasta el 10% en las poblaciones chagásicas no seleccionadas correspondiendo a la colopatía en una frecuencia menor. Los casos diagnosticados de enfermedad de Chagas con compromiso digestivo en Venezuela, Colombia y Centro América son casi inexistentes¹. Estas diferencias se pueden atribuir a las diferentes cepas de *Trypanosoma cruzi*, las cuales probablemente pueden inducir lesiones en el sistema nervioso autónomo de manera irregular e imprevisible, tanto desde el punto de vista cuantitativo como de localización, por lo que en las áreas de alta prevalencia de la enfermedad, sólo una parte de los individuos infectados desarrollarán manifestaciones digestivas. Se han considerado otros factores patogénicos de manera especulativa para explicar las diferencias regionales, unos relacionados con el huésped, como el estado nutricional o la resistencia natural a la infección, y otros relacionados con el vector².

A pesar de la poca frecuencia de las manifestaciones digestivas y de que éstas no sean tan significativas como las manifestaciones cardíacas, traen un gran sufrimiento a los afectados y producen desnutrición en los casos de megaesófago avanzado, deterioro en la calidad de vida por el estreñimiento severo, así como muerte en pacientes con megacolon o por la ocurrencia ocasional de vólvulos.

Existen variaciones regionales en cuanto a la asociación de gastropatía con cardiopatía chagásica crónica, en proporciones que varían desde el 20% al 60%. Por otro lado, la asociación de megacolon con megaesófago en el mismo paciente, es muy frecuente, en particular en los grupos de edad más avanzada.

Fisiopatogenia

Con relación a la fisiopatogenia que lleva a la dilatación de los órganos del aparato digestivo con alteración variable del tránsito normal, se conoce que existe un compromiso parasitario de las células de la cápsula de los ganglios de Auerbach y Meissner, de las células de Schwann y de células musculares lisas y estriadas. Todo esto conduce a una denervación neurovegetativa comprobada por Koberle en 1959.

El mecanismo por el cual se produce el daño neuronal en el tracto digestivo no es claro aún. Al parecer la respuesta celular inflamatoria y humoral generadas por la presencia del *Trypanosoma cruzi* en estas áreas, puede ser un factor determinante en las áreas anatómicas comprometidas^{3,4}. La denervación segmentaria de las porciones del tracto digestivo afectadas, las torna hipersensibles a estímulos colinérgicos y el resultado final del daño de los plexos entéricos, es una importante dismotilidad con generación de «megas» en los órganos que manejan nutrientes más espesos donde la dependencia de la peristalsis para el flujo de los jugos intestinales es mayor (por ejemplo: esófago, colon, duodeno).

Los «megas» se observan especialmente en adultos, cuando se presume que la pérdida fisiológica de neuronas en un plexo ya dañado, alcanza niveles críticos apareciendo severa alteración de la peristalsis y mayor dilatación de los órganos.

El megaesófago es la patología más frecuente, a la cual le sigue en frecuencia el megacolon; sin embargo, existen formas leves de disfunción digestiva en un gran porcentaje de los pacientes que no muestran patología manifiesta en los estudios del aparato digestivo habituales y que, por tanto, se subdiagnostican.

Existen distintas etapas que conducen a la dilatación comenzando con un alargamiento de la víscera (Dolico) con complicaciones como fecaloma, impactación fecal y vólvulo del sigmoides. No obstante las formas leves de la disfunción digestiva, se caracterizan por constipación lentamente progresiva que conduce a la

dilatación. Los estudios radiológicos sólo evidencian visceromegalias importantes, sin tener presente que la denervación de los plexos del tubo digestivo, ocasiona trastornos de la absorción, motilidad y secreción que pueden alcanzar distintos grados, de acuerdo con la magnitud del compromiso.

Manifestaciones esofágicas

La disfagia es la manifestación principal del compromiso esofágico y es usualmente progresiva para sólidos y líquidos. A ésta le siguen la regurgitación de predominio nocturno que a veces puede ser de magnitudes importantes con riesgo de broncoaspiración, y la pérdida progresiva de peso que lleva a la desnutrición. El trastorno funcional es mejor detectado por estudios funcionales como la fluoroscopia al deglutir bario o con la manometría esofágica. Esta alteración puede asemejarse a la que se encuentra en pacientes con acalasia clásica, lo que plantea el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Chagas si el paciente tiene antecedentes de residencia en una zona endémica para la enfermedad. Las características radiológicas usuales son aperistalsis, dilatación esofágica con formación de nivel hidroaéreo en su tercio medio y apertura mínima del esfínter esofágico inferior con configuración en «pico de pájaro». Las características manométricas definidas son la aperistalsis y la relajación incompleta del esfínter esofágico inferior; también puede encontrarse presión elevada a nivel intraesofágico y en el esfínter esofágico inferior.

Megacolon

La presencia de megacolon se relaciona con la enfermedad de Chagas cuando éste se manifiesta después de los 30 años (el megacolon no chagásico, usualmente es de origen congénito o por enfermedad de Hirschprung) sin predominio por el género masculino y asociado con el antecedente de residencia en una zona endémica. En esta situación el diagnóstico se debe confirmar con la detección de dos serologías positivas por técnicas diferentes contra *Trypanosoma cruzi*.

El síntoma predominante del megacolon es la constipación de difícil manejo, generalmente progresiva, que puede alcanzar hasta semanas entre cada deposición, llegando a ser refractaria a laxantes y enemas. Muchos de los pacientes evidencian fecalomas en la ampolla rectal o en el colon izquierdo o sigmoideo. Los pacientes con megarrecto pueden presentar pseudoincontinencia por rebosamiento. Algunos acuden con cuadro abdominal agudo como complicación de su megacolon, presentando vólvulos o perforación por decúbito sobre planos óseos por la distensión inducida por los fecalomas grandes y crónicos.

La evaluación diagnóstica se realiza por etapas, comenzando con la historia clínica y el examen físico; se interrogará acerca de cambios en el hábito intestinal, medicación y antecedentes epidemiológicos para Chagas. Todos estos pacientes deben tener un examen proctológico con rectosigmoidoscopia y un colon por enema que permite excluir otras causas orgánicas de obstrucción.

Los estudios de laboratorio deben incluir serología para Chagas, pruebas de función tiroidea, calcio iónico y glucemia para descartar hipotiroidismo, hipercalcemia y diabetes.

El siguiente paso es documentar el reflejo recto-anal inhibitorio mediante manometría anorrectal, que permitirá diferenciar entre megacolon idiopático y agangliónico. El tiempo de tránsito colónico permite medir de manera objetiva todo el colon y por segmentos, ya que identifica pacientes con tránsito colónico normal o lento¹.

El objetivo del tratamiento es vaciar el colon y mejorar la constipación. Para esto se usan agentes que aumentan el volumen de las heces y grandes cantidades de líquido, así como también laxantes salinos que tienen como meta estimular el deseo evacuatorio.

Fecalomas: son concreciones de materia fecal que se ubican en la bolsa megacolónica. Pueden alcanzar grandes dimensiones y a veces llegar a ser pétreas y con calcificaciones. La evacuación se hace con enemas de Murphy e incluso con maniobras manuales o instrumentales bajo anestesia.

Vólvulo: corresponde a un asa sigmoidea larga y móvil con un pie de meso estrecho; son las condiciones para la volvulación que puede ser de 90°, 180° ó 360° constituyendo el cuadro de una obstrucción intestinal baja. Ésta puede ceder espontáneamente y reproducirse con alguna regularidad (vólvulo recurrente). Una radiografía simple de abdomen confirma el diagnóstico. En estos casos se debe intentar la devolvulación bajo visión directa con colonoscopia.

La presencia de signos de irritación peritoneal que sugieran perforación o la visualización en la endoscopia de cambios isquémicos de las mucosas o la imposibilidad de efectuar una devolvulación, son situaciones que obligan a una laparotomía, con resección del segmento afectado, respetando en lo posible la mayor parte del colon y practicándose una colostomía tipo Hartmann.

En cuanto al manejo definitivo, en caso de fallo al tratamiento médico, la conducta es quirúrgica, y ésta pretende la eliminación de la mayor cantidad posible de los segmentos disfuncionales, conservando una defecación espontánea, una longitud de intestino distal suficiente para resguardar la función sensitiva del recto con continencia anal y manteniendo la potencia sexual. Este procedimiento se asocia a índices bajos de recidiva y morbimortalidad.

Enteropatía chagásica

La enteropatía chagásica varía en su expresión clínica desde la ausencia de síntomas constituyéndose en un hallazgo incidental en exámenes radiológicos por otras causas, hasta la presentación de expresiones clínicas que se han agrupado en tres síndromes: síndrome dispéptico, pseudo-obstrucción intestinal y sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. En el síndrome dispéptico los pacientes con megas del intestino delgado, sólo presentan síntomas de llenura post-prandial persistente, malestar leve a moderado en epigastrio con dolor leve a moderado post-prandial¹; la presencia de diarrea crónica o recurrente alternando con pe-

ríodos de estreñimiento leves a moderados, sugiere la presencia de sobrecrecimiento bacteriano, que puede asociarse a síndrome de mala absorción. En estos casos debe considerarse la práctica de coproscópico y coprocultivos o de estudios de medicina nuclear. Casi siempre es válido realizar un tratamiento de prueba con antibióticos, fundamentado en la clínica y el coproscópico¹.

Las manifestaciones clínicas de pseudo-obstrucción ocurren luego del desarrollo de dilataciones importantes en uno o más segmentos anatómicos del intestino delgado, las cuales se confirman con estudios radiológicos de vías digestivas altas y tránsito intestinal por ingestión, permitiendo la identificación de megaduodeno, megayeyuno, megaíleo o dilatación total del intestino delgado. Estos hallazgos requieren, en forma obligatoria, de un diagnóstico diferencial con obstrucción intestinal de origen mecánico.

Con respecto al manejo, en los pacientes con sintomatología dispéptica, el tratamiento se basa en ajustes alimentarios que incluyen evitar alimentos con sustancias grasas o irritantes para la

mucosa. Se recomienda el fraccionamiento de las porciones y un especial cuidado en la masticación. En esta entidad no hay evidencia de la eficacia de los medicamentos proquinéticos; sin embargo, la metoclopramida y la domperidona, pueden ser útiles⁵.

El manejo quirúrgico se reserva para casos pseudo-obstructivos, con pérdida de peso y deterioro de la calidad de vida en pacientes en quienes el manejo médico ha fallado. Generalmente, se utiliza la resección del segmento comprometido basado en los hallazgos radiológicos.

Bibliografía

1. Meneghelli UG. Chagasic enteropathy. *Rev Soc Bra Med Trop* 2004; 37 (39): 252-260.
2. Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO. Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (6).
3. Madrid AM, Quera R. Artículo de Investigación. Alteraciones motoras gastrointestinales en la enfermedad de Chagas. *Rev Med Chile* 2004; 132.
4. Federación Argentina de Cardiología. Primer simposio virtual de enfermedad de Chagas. Mesa redonda: Chagas digestivo. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/fec/chagas/>.
5. Hani A. Guía de manejo en gastroenterología: acalasia. *Rev Col Gastroenterol* 2002; 17 (1).

Cardiomiopatía chagásica

◆ *Fernando Rosas, MD.; Felipe Guhl, MSc.; Víctor M. Velasco, MD.;
Rubén S. Nicholls, MD., MSc.; Francisco Villegas, MD.; Juan F. Betancourt, MD.;
Felipe Arboleda, MD.; Hernando Cardona, MD.; Ignacio Malabet, MD.; Juan Baena, MD.
Camilo Roa, MD.; Jaime Rodríguez, MD.; Iván Melgarejo, MD.*

La cardiomiopatía chagásica crónica es la causa más frecuente de cardiomiopatía en América Latina, ya que es la cuarta enfermedad parasitaria del continente y uno de los mayores problemas de salud pública en Colombia, donde se estima que existen 1 ' 200.000 personas infectadas, de las cuales probablemente el 25% desarrollará cardiomiopatía crónica¹⁻⁵. Las pocas series clínicas descritas en Colombia, generalmente la han asociado con falla cardíaca secundaria a cardiomiopatía dilatada^{6,7}.

El propósito de este manuscrito es presentar algunos aspectos de la patogenia de la cardiomiopatía chagásica crónica, su clasificación y presentación clínica, los indicadores de progresión y los predictores de mortalidad, así como la experiencia de diferentes investigadores en este campo en Colombia.

Patogenia

La patogenia del daño miocárdico en la cardiomiopatía chagásica crónica, se ha debatido de manera vigorosa durante décadas. La evidencia que se obtuvo a partir de modelos experimentales y del curso de la enfermedad en humanos, sugiere que existen cuatro mecanismos patogénicos que pueden explicar el desarrollo del compromiso cardíaco en la enfermedad de Chagas. Estos son: disautonomía cardíaca, disturbios microvasculares, daño miocárdico dependiente del parásito e injuria miocárdica inmunológicamente mediada (8).

Disautonomía

La presencia de disfunción autonómica en la enfermedad, data de los primeros estudios de Carlos Chagas, cuando en 1922 reportó una respuesta cronotrópica inadecuada luego de la administración de atropina en estos pacientes. Estudios histológicos posteriores han demostrado tanto en animales de experimentación como en autopsias, la existencia de parasitismo neuronal cardíaco, periganglionitis y degeneración de las células de Schwann y de las fibras nerviosas. La disminución en la población neuronal parasimpática no es específica de esta enfermedad pero es más severa y evidente en los pacientes chagásicos. Para explicar el compromiso neuronal en la

fase aguda de la enfermedad, se han invocado tres mecanismos: parasitismo directo de las neuronas, periganglionitis inflamatoria con degeneración y reacción autoinmune antineuronal.

La denervación cardíaca funcional puede evidenciarse mediante maniobras que permiten documentar una disminución de la regulación de la actividad parasimpática, como la inyección intravenosa de atropina, la inmersión facial, las maniobras de Valsalva, la prueba de mesa basculante y el monitoreo electrocardiográfico de 24 horas.

Desde el punto de vista clínico, el compromiso parasimpático en la enfermedad de Chagas, puede ser responsable, en parte, de la denervación sinoatrial y puede agravar los disturbios de la contracción por una tendencia a la depresión de la función ventricular.

Es de resaltar que la disautonomía circulatoria en la enfermedad de Chagas, difiere de la que se asocia con otras entidades que afectan el sistema nervioso autónomo (ejemplo: diabetes mellitus, amiloidosis), porque en los pacientes chagásicos no existe una anomalía vascular adrenérgica significativa que conduzca a síntomas o a la evidencia objetiva de hipotensión postural⁸⁻¹².

Disturbios microvasculares

Varias evidencias patológicas, experimentales y clínicas sugieren que las anomalías microvasculares que se observan en la enfermedad de Chagas, pueden inducir isquemia miocárdica y contribuir a la patogenia del compromiso cardíaco. En humanos y por histopatología, se ha documentado inflamación perivascular que puede ser responsable de la degeneración miocárdica encontrada en estos casos. Otros investigadores han reforzado la idea de que existen vasodilatación y vasoconstricción anormales a nivel microcirculatorio. Esta podría ser la base de la distribución focal de la necrosis y la subsecuente fibrosis intersticial reparativa que se encuentran en pacientes chagásicos similar a lo que se observa en modelos experimentales de isquemia y reperfusión.

Se estima que estos factores precipitan el desarrollo de aneurismas ventriculares en pacientes chagásicos y que sean secundarios a una sobre-estimulación simpática no compensada. Esta última hipótesis se considera como mixta desde el punto de vista fisiopatológico, porque en estos pacientes asocia el compromiso microcirculatorio con el neurogénico.

Desde un ángulo clínico, varios aspectos de la cardiomiopatía chagásica crónica sugieren la participación de la isquemia en su fisiopatología. Así, una proporción importante de pacientes (20% a 30%) manifiestan dolor precordial similar al de la angina de pecho en su localización y carácter; sin, embargo éste no tiene relación con el esfuerzo y no se alivia con los nitratos. Adicionalmente, es posible observar cambios en el segmento ST y onda T, así como ondas Q patológicas compatibles con áreas eléctricamente inactivas. Tanto en la cardiomiopatía chagásica crónica como en la enfermedad coronaria, existen alteraciones segmentarias de la contracción del ventrículo izquierdo. A pesar de que todos estos hallazgos sugieren la presencia de enfermedad coronaria, la arteriografía coronaria en pacientes chagásicos generalmente demuestra la ausencia de enfermedad obstructiva a nivel epicárdico. De igual forma, en algunos casos de pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica, es posible documentar anomalías de la perfusión con arterias coronarias angiográficamente normales, hallazgos que dan validez al concepto de una regulación del flujo miocárdico anormal a nivel microvascular. Investigaciones adicionales demostraron que las anomalías de la perfusión miocárdica en reposo, anteceden a la evidencia de las alteraciones de la contracción segmentaria del ventrículo.

Los datos que se mencionan favorecen la hipótesis de que los defectos crónicos de la perfusión miocárdica puedan contribuir a la disfunción ventricular en pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica. Pese a ello estos hallazgos no son específicos de la enfermedad y pueden observarse también en pacientes con cardiopatía dilatada de otras causas^{8, 11, 13}.

Daño miocárdico directo relacionado con la persistencia del parásito

La cardiomiopatía chagásica crónica es esencialmente una miocarditis. El proceso inflamatorio muy notable en la fase aguda, es clínicamente silencioso pero incesante en pacientes con la forma indeterminada y crónica de la enfermedad, tal como se demostró en modelos experimentales, en autopsias (pacientes chagásicos muertos por otras causas) y en biopsias. En pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica, la prevalencia de la miocarditis se correlaciona con la severidad de la falla cardíaca. La progresión clínica y la supervivencia de estos pacientes, es significativamente peor cuando se comparan con pacientes con otras formas de cardiomiopatía dilatada no inflamatorias. El mecanismo molecular que determina como se regula la interacción huésped-parásito en relación con la invasión local y la retención tisular del parásito, es motivo de investigación. Se sugiere que las variaciones en el tropismo tisular dependientes de las propiedades genéticas del parásito y del huésped, pueden explicar las diferentes formas de la enfermedad. En la fase aguda los cambios patológicos claramente se relacionan con la intensidad de la parasitemia y del parasitismo a nivel de los tejidos. En las etapas iniciales de la investigación de la fase crónica de la cardiomiopatía chagásica, se le dio poca importancia al parásito en la fisiopatología porque en las observaciones histológicas con técnicas convencionales, no era posible encontrarlo en las zonas de miocarditis crónica. A pesar de estos hallazgos, en la actualidad existe mucha evidencia que demuestra que el parásito permanece en el paciente a través de todo el proceso evolutivo de la enfermedad. Por ejemplo, la reactivación de la infección luego de un trasplante cardíaco asociado con terapia inmunosupresora en casos de cardiomiopatía chagásica crónica, resulta en la reaparición de *Trypanosoma cruzi* en sangre y tejidos. En estos casos los pacientes exhiben nuevamente la fase aguda de la enfermedad con evidencia de miocarditis en el corazón donado. De manera similar, pacientes no chagásicos sometidos a tratamientos inmunosupresores posteriores

a un trasplante (riñón, corazón, páncreas, médula ósea) de un donante seropositivo, adquirieron la infección del órgano trasplantado. Una demostración adicional de la presencia de *Trypanosoma cruzi* en pacientes crónicos, es la reactivación de la enfermedad que se observa en algunos pacientes que padecen síndrome de inmunodeficiencia adquirida, que se acompaña de meningoencefalitis, miocarditis y otras lesiones con altas cargas del parásito.

Otra prueba de la presencia del parásito en pacientes con largos estadios de la enfermedad, es el hallazgo de ADN de *Trypanosoma cruzi* mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en sangre periférica.

Igualmente, la inmunosupresión en pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica ha revelado reservorios de amastigotes en distintos órganos y tejidos incluyendo sistema nervioso central, corazón, tejido celular subcutáneo y piel, esófago, colon, hígado, médula ósea y riñones.

El mecanismo exacto por el cual el parásito causa daños en la fase crónica, es incierto. Es posible que exista una agresión directa al miocito por parte del parásito asociado a una respuesta inmune al parásito y anormal a los tejidos que precipita la inflamación crónica y la miocitólisis^{8, 14-25}.

Mecanismo inmunológico

Varios investigadores independientes demostraron que la miocarditis difusa con miocitólisis y fibrosis reparativa en pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica, es característica de una reacción de hipersensibilidad retardada, con evidencia de infiltrados inflamatorios compuestos principalmente de células mononucleares. Estos hallazgos asociados a la demostración de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en el miocardio, constituyen la primera línea de evidencia que favorece la patogénesis inmunológica en la cardiomiopatía chagásica crónica. En la actualidad se reconoce que al menos 20 antígenos de *Trypanosoma cruzi* reaccionan con diferentes estructuras biológicas a nivel miocárdico y neuronal^{8, 26-29}.

Visión de conjunto de la patogénesis del compromiso cardíaco en la enfermedad de Chagas

A pesar de las particularidades especiales en las alteraciones autonómicas y microcirculatorias que se observan en la cardiomiopatía chagásica crónica, su papel en la patogénesis es probablemente auxiliar, más que fundamental. De acuerdo con la evidencia reciente, el compromiso cardíaco en la enfermedad está relacionado de manera inexorable con un bajo grado de infección sistémica e incesante por *Trypanosoma cruzi* asociada con una reacción inmune anormal (Figura 1)⁸.

Definición de un caso

Cuando es posible demostrar la presencia de *Trypanosoma cruzi* en el corazón mediante examen patológico o cuando se confirma la infección con la demostración de *Trypanosoma cruzi* en sangre periférica, xenodiagnóstico o hemocultivo el diagnóstico es certero; sin embargo, en la fase crónica de la enfermedad la verificación patológica es rara y los otros métodos diagnósticos son insensibles o no están disponibles. Por esta razón, el diagnóstico del compromiso cardíaco

durante la enfermedad de Chagas, se basa en una combinación de aspectos epidemiológicos, serológicos y de criterios clínicos. La definición de caso clínico de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud se fundamenta en los siguientes aspectos:

1. Historia de residencia en un área endémica para la enfermedad de Chagas.
2. Dos test serológicos inequívocos positivos por técnicas diferentes para anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi*.
3. Un síndrome clínico compatible con cardiomiopatía de Chagas.
4. Ausencia de otra patología cardíaca a la que se puedan atribuir los hallazgos.

Los síndromes clínicos compatibles con la cardiomiopatía chagásica crónica incluyen: anomalías de la conducción AV, aneurismas ventriculares, alteraciones de la contracción segmentaria no atribuibles a enfermedad coronaria, cardiomiopatía dilatada con o sin compromiso segmentario de la contractilidad, arritmias ventriculares sintomáticas o una combinación de estos hallazgos¹³.

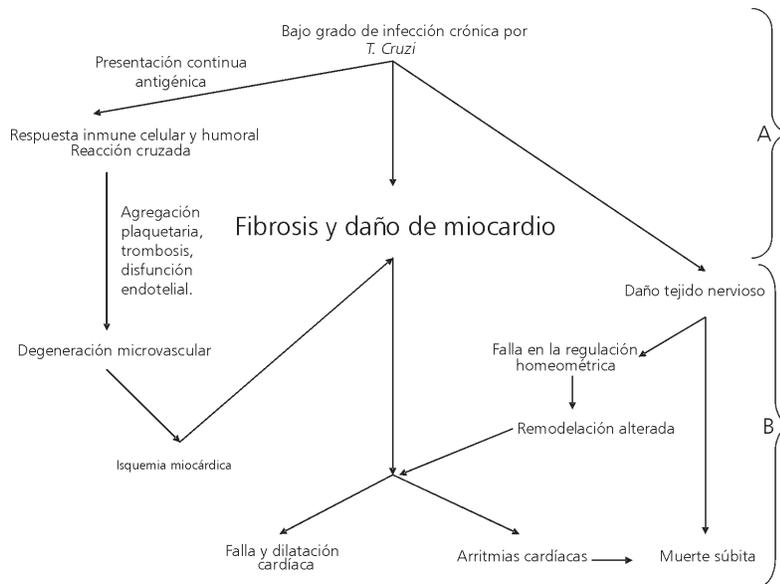


Figura 1. Visión de conjunto de la patogénesis del compromiso cardíaco en la enfermedad de Chagas.

Espectro del compromiso cardíaco en la enfermedad de Chagas

El compromiso cardíaco en la enfermedad de Chagas está presente en todos los estadios de la dolencia. En la enfermedad aguda la miocarditis clínicamente evidente se desarrolla sólo en aproximadamente el 1% de los casos y llega a ser fatal en cerca del 10% de ellos; sin embargo usualmente está presente en este estadio de forma subclínica.

Luego de la fase aguda la mayoría de las personas infectadas permanecen asintomáticas e ingresan a la fase crónica de la infección. Si el paciente permanece asintomático y no hay evidencia clínica de daño de órgano blanco, se considera que se encuentra en la fase crónica indeterminada. En estos casos suele persistir una baja parasitemia. En algunos pacientes y cuando se evalúan por más tiempo, es posible encontrar algún tipo de compromiso cardíaco en esta fase y esto es más frecuente y extenso de lo que se sugiere clínicamente. En la enfermedad de Chagas el daño miocárdico es lento y acumulativo. El porcentaje de personas infectadas que pueden desarrollar la enfermedad cardíaca, no ha sido bien definido y depende de una cuidadosa evaluación clínica. Aproximadamente, 30% a 40% de las personas infectadas desarrollarán una anomalía cardíaca detectable durante su vida, usualmente un electrocardiograma anormal, mientras que la enfermedad cardíaca sintomática se desarrollará en el 10% al 20% de los casos. De tal manera que la cardiomiopatía chagásica crónica representa solamente la punta del iceberg de la enfermedad (Figura 2)^{13, 30-34}.

Clasificación clínica de la cardiomiopatía de Chagas

Los pacientes con enfermedad de Chagas se clasifican clínicamente de acuerdo con la extensión y severidad de la cardiomiopatía. La tabla 1 describe una clasificación de la cardiomiopatía chagásica crónica que tiene en cuenta la presencia o no de manifestaciones clínicas, electrocar-

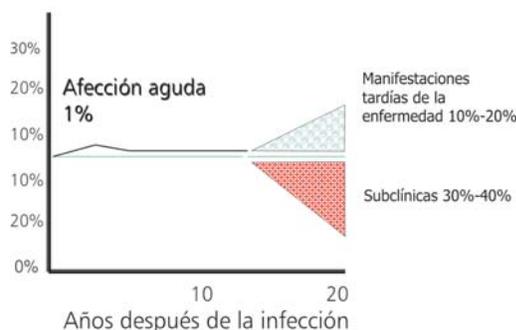


Figura 2. Historia natural de la enfermedad, Tomado de: Rosenbaum MB Prog Cardiovasc Dis 1964: 7-200.

diográficas, radiológicas, ecocardiográficas y de la función autonómica (Tabla 1)³⁵.

Otra clasificación propuesta por Kuschnir, incluye la evidencia o no de alteraciones electrocardiográficas o radiológicas y ha sido aplicada por varios autores para estratificar la progresión de la enfermedad³⁶.

Presentación clínica de la enfermedad de Chagas

La infección por *Trypanosoma cruzi* se divide en dos estadios sucesivos: agudo y crónico^{13, 34}.

Enfermedad de Chagas aguda

Usualmente se presenta en niños menores de diez años y se relaciona con la transmisión de *Trypanosoma cruzi* por parte del vector. Como se comentó en otro capítulo, en la puerta de entrada se suele encontrar enrojecimiento conjuntival, edema bpalpebral, adenopatía satélite y fiebre. Una buena proporción de pacientes pueden no tener manifestaciones agudas de la enfermedad. La mortalidad observada en casos agudos (posiblemente uno por cada mil infectados) se relaciona con falla cardíaca y/o meningitis y encefalitis. Los hallazgos electrocardiográficos más frecuentes son: taquicardia sinusal, bloqueo AV de primer grado, bajo voltaje y alteraciones de la repolarización. En la radiografía de tórax es posible encontrar cardiomegalia de gra-

Tabla 1

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA CARDIOMIOPATÍA DE CHAGAS						
ESTADO	Síntomas	ECG	Tamaño del corazón	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Movimiento anormal VI	Función autonómica
Estado I						
A B	No No	Normal Normal	Normal Normal	Normal Normal	Normal Leve (disfunción diastólica)	Normal Puede ser anormal
Estado II						
	Mínimos	Anormalidades de la conducción o CVP	Normal	Normal	Segmentaria, aquinesia o aneurismas	Puede ser anormal
Estado III						
	Falla cardíaca, arritmias, etc.	Anormalidades de conducción AV, arritmias complejas u ondas Q patológicas	Aumentado de tamaño	Reducido	Disfunción global segmentaria	Usualmente anormal

do variable. Llama la atención que los signos y síntomas que se asocian con compromiso de varios órganos, ceden de manera espontánea sin aparentes secuelas^{8, 13, 37}.

Fase crónica indeterminada

La fase crónica indeterminada se definió de acuerdo con los siguientes criterios:

1. Dos test serológicos positivos por técnicas diferentes (IgG) o demostración parasitológica.
2. Ausencia de signos y síntomas de la enfermedad.
3. Ausencia de anomalías electrocardiográficas.
4. Tamaño normal del corazón, el esófago y el colon por estudios radiológicos.

Con estos criterios e independientemente del área geográfica donde se han llevado a cabo los estudios, se estima que dos tercios de los individuos infectados por *Trypanosoma cruzi* pueden permanecer en esta condición durante la etapa productiva de sus vidas. La edad promedio de los pacientes en esta fase oscila entre los 20 y 50 años de edad y compromete aproximadamen-

te a 12 millones de personas en América Latina. Usualmente, los individuos en la fase indeterminada se identifican durante la aplicación a un trabajo o cuando se valoran durante una donación de sangre. El promedio de vida en estos casos es similar al que se observa en la población general^{13, 34}.

Cardiomiopatía chagásica crónica

La cardiomiopatía chagásica crónica es la enfermedad infecciosa endémica más letal del hemisferio occidental. En un estudio efectuado en una zona urbana de Brasil, la prevalencia de la enfermedad crónica alcanzó hasta el 18% de las personas evaluadas. Entre 245 chagásicos crónicos de esta serie, solamente a dos de ellos les fue posible recordar la infección aguda. Esta descripción se correlaciona con la premisa epidemiológica en la que por cada paciente descubierto en la fase aguda de la infección, existen 125 pacientes criptogénicos.

Las principales manifestaciones de la enfermedad cardíaca crónica son la falla cardíaca, las arritmias y el tromboembolismo. Las anomalías electrocardiográficas son evolutivas en el

tiempo y se observan con más frecuencia después de 20 años de la infección aguda. Los hallazgos electrocardiográficos más comunes son: extrasístoles ventriculares, bloqueo de rama derecha, bloqueo combinado de rama, disturbios de la conducción intraventricular y cambios de la repolarización ventricular. Estas alteraciones son más frecuentes en pacientes chagásicos que en controles. La evidencia de cardiomegalia es un signo ominoso y se asocia con pobre pronóstico. La muerte en pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica, se debe primordialmente a muerte súbita (55%-63%), progresión de la insuficiencia cardíaca (20%-25%) y complicaciones tromboembólicas (10%-15%). El tiempo promedio entre la infección aguda y el desarrollo de cardiomiopatía chagásica crónica, se estima en 28 ± 7 años. Una vez se documenta falla cardíaca, generalmente ésta progresa rápido y precipita la muerte en los siguientes cinco años. Un hallazgo común en pacientes que padecen falla cardíaca, es el infarto cerebral como consecuencia del desprendimiento de un trombo desde el ventrículo izquierdo.

Desde el punto de vista clínico y evolutivo cuando la extensión del daño miocárdico es pequeña (estados IA y IB), las anomalías ventriculares son mínimas o ausentes y el electrocardiograma es normal. Estos pacientes son asintomáticos y tienen buen pronóstico. Cuando el daño miocárdico es más avanzado (estado II), existen áreas localizadas de contracción anormal y anomalías de la conducción por lesión del sistema His-Purkinje. En dichos pacientes la función global del ventrículo izquierdo generalmente está preservada pero pueden desarrollar un bloqueo aurículo-ventricular completo que lleva al síncope. Los estudios de autopsia han encontrado que algunas veces puede ocurrir muerte súbita en este grupo de pacientes. Los pacientes en este estadio suelen ser asintomáticos pero a menudo pueden tener síntomas y signos no específicos como fatiga, debilidad, palpitaciones y dolor precordial. Este último suele ser atípico aunque en algunas ocasiones puede simular las manifestaciones de la enfermedad coronaria.

Cuando la extensión del daño miocárdico es severa (estado III), la enfermedad se manifiesta como una disfunción miocárdica que puede ser segmentaria por la presencia de un aneurisma ventricular, o puede ser global simulando cardiomiopatía dilatada. Los síntomas en estos casos son los de una falla cardíaca congestiva severa, arritmias ventriculares, tromboembolismo sistémico o bloqueo aurículo-ventricular completo^{35,38-49}.

Indicadores clínicos de progresión de la miocarditis chagásica crónica

Recientemente, Viotti y colaboradores reportaron el seguimiento de 856 pacientes chagásicos con tres pruebas serológicas reactivas anti *Trypanosoma cruzi*, estratificadas desde el punto de vista clínico de acuerdo con la presencia o no de cardiopatía sin dilatación ventricular y sin insuficiencia cardíaca. Para la valoración se incluyeron variables clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas en un análisis multivariado. Luego de un seguimiento de 8 años en pacientes con una edad promedio de 43,7 años, se identificaron las siguientes variables como predictores de progresión de la cardiopatía: edad (Hazard Ratio HR) = 1,05; intervalo de confianza (IC) del 95%, 1,02-1,07; $p < 0,001$), diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (HR= 1,06; IC del 95%, 1,04-1,09; $p < 0,001$), trastornos de la conducción intraventricular (HR = 1,85; IC del 95%, 1,02-3,36; $p = 0,04$) y evidencia de taquicardia ventricular sostenida (HR= 3,97; IC del 95%, 1,65-9,58; $p = 0,002$). El tratamiento con benznidazol redujo el riesgo de progresión de la enfermedad (HR 0,40; IC del 95%, 0,23-0,72; $p = 0,002$)⁵⁰.

Predictores de mortalidad en la cardiomiopatía chagásica crónica

En una evaluación retrospectiva efectuada en Brasil de 424 pacientes tomados de una consulta ambulatoria, se estudió la relación de posibles factores potenciales asociados con muerte, y se construyó un puntaje de riesgo. El modelo

fue validado posteriormente en 153 pacientes tomados de una comunidad separada de otro hospital. Durante un seguimiento promedio de 7,9 años, murieron 130 pacientes del grupo inicial. En ellos se identificaron seis factores pronósticos independientes y a cada uno de ellos se le asignó un puntaje proporcional a su coeficiente de regresión. Estos fueron: clase funcional III o IV (New York Heart Association) (5 puntos), evidencia de cardiomegalia en la radiografía (5 puntos), disfunción sistólica ventricular izquierda en el ecocardiograma (3 puntos), taquicardia ventricular no sostenida en el monitoreo de Holter de 24 horas (3 puntos), bajo voltaje en el electrocardiograma (2 puntos) y género masculino (2 puntos). Los autores calcularon un puntaje y definieron el riesgo así: bajo (0 a 6 puntos), intermedio (7 a 11 puntos) y alto (12 a 20 puntos). La mortalidad a 10 años en estos tres grupos fue de 10%, 44% y 84% respectivamente. La validación efectuada en el grupo de pacientes tomado de otra comunidad, se correlacionó con una mortalidad por grupos así: 9%, 37% y 85% respectivamente⁵¹.

El mismo autor evaluó entre enero de 1985 y febrero de 2006 un total de 12 artículos relevantes de pacientes en la fase crónica de la enfermedad publicados en la literatura, que incluyeron modelos de regresión pronóstica multivariada y análisis de desenlaces definidos claramente (todas las causas de mortalidad, muerte súbita y muerte cardiovascular). Los predictores de riesgo más importantes fueron: disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, clase funcional III ó IV y evidencia de cardiomegalia en la radiografía de tórax⁵².

Como predictores de mortalidad también se han descrito otras alteraciones como la dispersión del intervalo QT y la inducibilidad de taquicardia ventricular en un estudio electrofisiológico^{50, 53}.

Otras alteraciones asociadas con la cardiomiopatía chagásica

La cardiomiopatía chagásica crónica se caracteriza por la severidad de la infiltración mononuclear y la escasez de parásitos. Un estu-

dio cuantificó el factor de necrosis tumoral (TNF- α) en pacientes chagásicos, en la fase indeterminada y cardíaca crónica evolutiva, en pacientes con cardiomiopatía dilatada de otro origen y en sujetos controles. El estudio permitió documentar un aumento significativo de los valores de TNF- α en los pacientes chagásicos aún asintomáticos a pesar de que en algunos de ellos se documentó una fracción de eyección mayor al 50%. También se observó un aumento significativo en pacientes con cardiomiopatía dilatada de otra etiología.

Se ha descrito que el TNF- α induce un efecto inotrópico negativo, remodelamiento ventricular y cardiomiopatía dilatada; este último en animales de experimentación. Los resultados de este estudio sugieren que la producción de TNF- α en pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica, también puede relacionarse con la fisiopatología de la entidad⁵⁴.

Otro aspecto evaluado en pacientes chagásicos crónicos, es la cuantificación del péptido natriurético atrial, también conocido como péptido natriurético tipo B (BNP). El BNP es una herramienta útil en el diagnóstico de la disfunción ventricular sistólica y diastólica independiente de su etiología. El BNP es un péptido activo secretado por los ventrículos y sus concentraciones se incrementan de acuerdo con la severidad de la falla cardíaca basada en la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA). Un estudio evaluó la concentración de BNP en pacientes chagásicos crónicos que fueron divididos en grupos así: 1 = sin evidencia de cardiopatía estructural (donantes de sangre) y 2 = con cardiomiopatía chagásica crónica. En ellos se encontró una diferencia estadísticamente significativa que se correlacionó con la severidad de la cardiopatía así: grupo 1: $4,4 \pm 4,4$ pg/mL y grupo 2: 293 ± 460 pg/mL. Estos hallazgos sugieren que el BNP también puede utilizarse en la valoración y el seguimiento de estos pacientes⁵⁵.

Función autonómica y cardiomiopatía chagásica crónica

Morillo y colaboradores demostraron que las alteraciones en la función autonómica cardio-

vascular, se observan en 38% a 52% de los sujetos afectados con cardiopatía chagásica⁵⁶. Se cree que estas alteraciones aparecen durante la fase asintomática indeterminada de la enfermedad y pueden relacionarse con la progresión de la cardiomiopatía. La evaluación de la función autonómica cardiovascular puede ser útil para identificar de manera temprana los sujetos que eventualmente desarrollan una forma más progresiva. De la misma manera, las alteraciones severas de la función autonómica cardiovascular, pueden determinar una mayor vulnerabilidad ventricular y por ende desencadenar taquiarritmias ventriculares letales. Algunos índices como la sensibilidad barorrepleja y la dispersión del intervalo QT, pueden ayudar a identificar a los sujetos en alto riesgo de presentar este tipo de eventos. Finalmente, algunas intervenciones farmacológicas pueden reestablecer la función autonómica cardiovascular. El impacto clínico a largo plazo en estas intervenciones, es materia de investigación⁵⁷⁻⁶⁰.

La presencia de taquiarritmia ventricular maligna, es frecuente en los estadios avanzados de la enfermedad. En dichos casos con frecuencia se indica el implante de un cardiodesfibrilador y puede caracterizarse por la alta incidencia de descargas durante los primeros seis meses del seguimiento³⁶.

Cardiomiopatía de Chagas en la Fundación Clínica Abood Shaio, en Bogotá, Colombia

Luego de la descripción clásica de Ucrós en Colombia, pocos trabajos en la literatura nacional se han enfocado en esta patología^{6, 7}. Por esta razón, en este aparte se pretende describir la experiencia acumulada en la Fundación Clínica Abood Shaio, centro cardiovascular de alta complejidad.

En este estudio de carácter descriptivo, retrospectivo, se evaluó un total de 120 pacientes, entre ellos 73 mujeres (60%) con edad media de $56,7 \pm 13$ años²¹⁻⁸⁴ que cumplieron con

los criterios diagnósticos establecidos por la OMS. Por orden de frecuencia, la procedencia de las zonas endémicas fue la siguiente: Boyacá (31%), Santander (24%), Cundinamarca (17%), Tolima (9%), Meta (6%), Casanare (3%), Huila (2%) y otros (6%).

Las manifestaciones clínicas correspondieron a disnea (42%), palpitaciones (31%), dolor precordial (42%), presíncope (24%), síncope (27%) y muerte súbita recuperada (2,5%).

El 6,7% de los casos no presentó manifestaciones clínicas. Las principales manifestaciones electrocardiográficas fueron: bloqueo completo de rama derecha (40%), bloqueo aurículo-ventricular de segundo y tercer grado (29,2%), disfunción del nodo sinusal (28,3%), taquicardia ventricular (23%), fibrilación auricular (19%), hemibloqueo anterior izquierdo (17,2%), *flutter* auricular (3,3%) y bloqueo de rama izquierda (3,3%).

En 31% de los casos la radiografía de tórax fue normal. En 15,8% se observó cardiomegalia severa.

Todos los pacientes fueron sometidos a un ecocardiograma Doppler color según las normas reconocidas a nivel internacional. En él se encontró una fracción media del ventrículo izquierdo de 43,3% (SD $\pm 16,5$)¹⁰⁻⁶⁰ y del ventrículo derecho en 23,4%¹⁰⁻⁴⁰. El estudio se consideró como normal en 33,6% de los casos. Se documentaron alteraciones de la contractilidad en 42,4%, las cuales fueron de carácter global en 26,5%, de localización inferior en 7,9%, apical-inferior y anterior en 2,6%, y otras en 2,4% (Figura 3)⁶¹⁻⁶⁴. Se observó un compromiso generalizado y localizado del ventrículo derecho en un caso (0,8%) que sugirió el diagnóstico de displasia arritmogénica del ventrículo derecho (Figura 4 A-B). En el 24% de los casos se evidenció insuficiencia mitral y en el 15,2% insuficiencia tricúspide. Se observaron un total de 11 aneurismas (9,7%); 63,6% de localización apical y 36,3% de localización inferior. El 8,8% de los pacientes presentó trombos intracavitarios generalmente relacionados con aneurismas o alteraciones globales de la contractilidad (Figura 5).

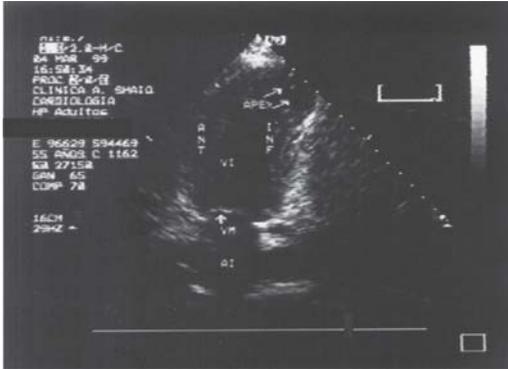


Figura 3. Aneurisma apical documentado por ecocardiograma 2-D.

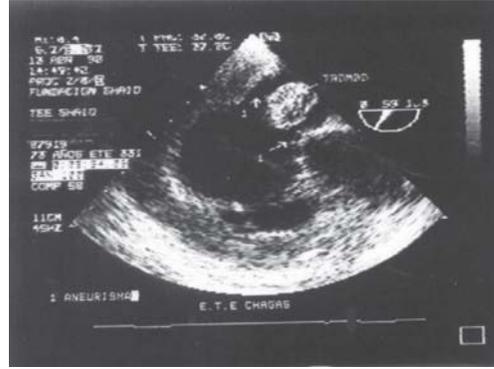
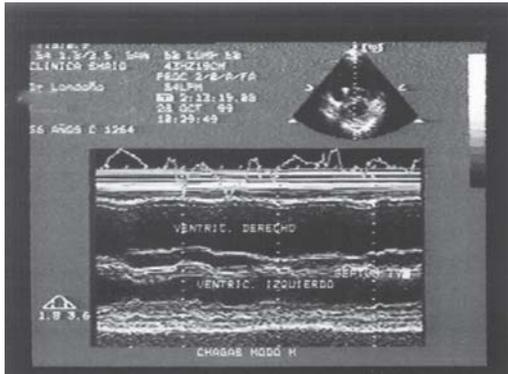
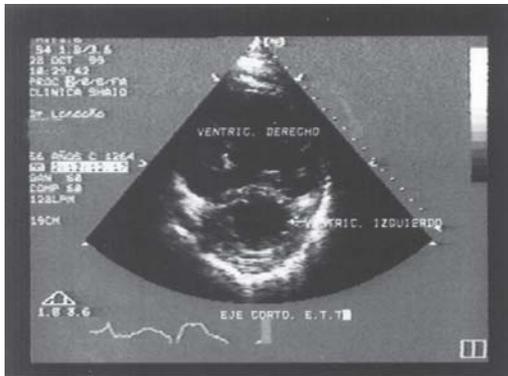


Figura 5. Ecocardiograma bidimensional que muestra aneurisma de la pared inferior con trombo intracavitario en una paciente con diagnóstico de cardiomiopatía chagásica.



A



B

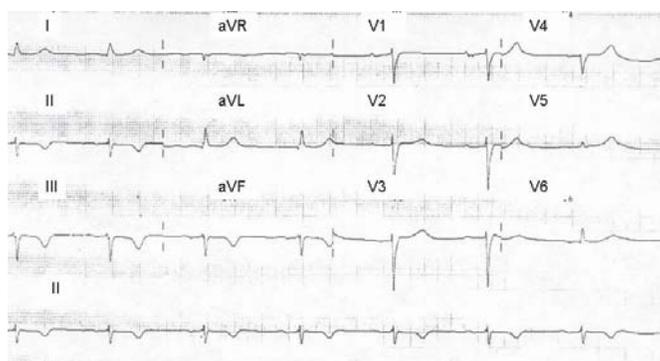
Figura 4. Ecocardiograma modo M (4A) y bidimensional (4B) de mujer de 54 años con historia de muerte súbita recuperada por taquicardia ventricular secundaria a cardiomiopatía chagásica. Nótese el aumento significativo en el tamaño del ventrículo derecho que simuló el diagnóstico de una displasia arritmogénica del ventrículo derecho.

Un total de 61 (50%) pacientes requirió el implante de un marcapaso definitivo. El 67% de este grupo correspondió al género femenino con edad media de $55,1 \pm 13,9$. Las indicaciones fueron: enfermedad del nodo sinusal (52,4%), bloqueo aurículo-ventricular de segundo y tercer grado sintomáticos (26%) y otros (fibrilación auricular con bloqueo AV o bloqueo trifascicular sintomático (21,3%). Los modos de estimulación utilizados fueron: DDD-R (39,3%), DDD (34,4%), VVI (13,1%), VVI-R (6,5%), VDD (4,9%) y AAI (1,6%).

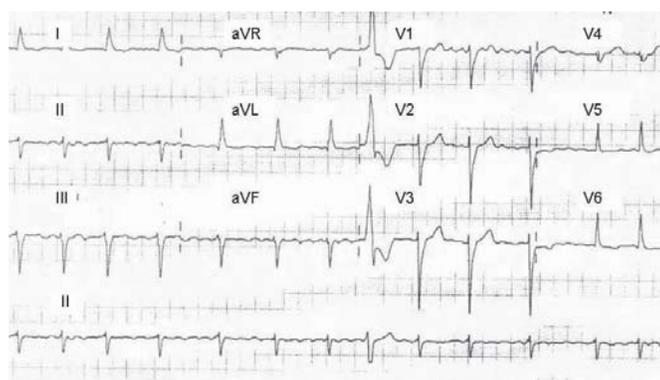
Por Holter o estudio electrofisiológico se documentó taquicardia ventricular (sostenida o no sostenida) en 19,4% de los casos (Figura 6 A-B-C). Adicionalmente, en el 10% se observó asociación con disfunción sinusal y/o bloqueo aurículo-ventricular con taquicardia ventricular (Figuras 7 A-B-C).

Ocho pacientes se sometieron a la implantación de un cardiodesfibrilador (6,6%).

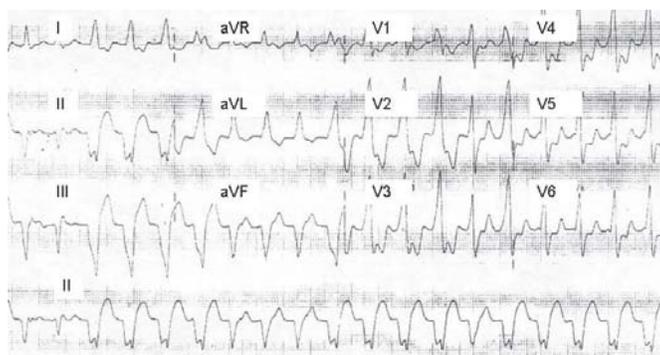
Los hallazgos anatomopatológicos que se obtuvieron por biopsia o cirugía en 10 pacientes fueron: 1 hipertrofia y/o 2 fibrosis y/o 3 infiltrado inflamatorio crónico. En ninguno de los casos se observaron parásitos (Figura 8)⁶¹⁻⁶⁴.



A



B



C

Figura 6. Secuencia electrocardiográfica en mujer de 72 años con diagnóstico de cardiomiopatía chagásica y fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 25%. Se observan bradicardia sinusal (A), fibrilación auricular (B) y taquicardia ventricular monomórfica sostenida (C).

Finalmente, en los pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica se ha estimado como poco probable la infección activa y se han invocado mecanismos de autoinmunidad o relacionados con el sistema nervioso autónomo en su desarrollo o perpetuación^{30-34, 65}. Delgado y Guhl efectuaron un estudio serológico y molecular (PCR) en un subgrupo de pacientes con diagnóstico de cardiomiopatía chagásica crónica, con el objetivo de evaluar respectivamente la sensibilidad de dos técnicas serológicas convencionales (ELISA, IFI) y de la reacción en cadena de polimerasa (PCR), en 89 pacientes que se compararon con 104 individuos considerados sanos y donantes de un banco de sangre.

Los 89 pacientes con cardiopatía se evaluaron mediante test ELISA e IFI; de ellos 69 se definieron como verdaderos de acuerdo con los criterios de la OMS. La población control quedó conformada por 101 donantes seronegativos y sin manifestaciones clínicas. La positividad por ELISA fue del 84% y por IFI del 81% en la población con cardiopatía, con una concordancia de 0,9 entre las pruebas. La amplificación de PCR en sangre y suero, alcanzó una sensibilidad de 63% en el grupo con cardiopatía. Los 101 donantes sanos fueron seronegativos por ELISA, IFI y PCR⁶⁶.

El análisis de las variables obtenidas en los pacientes evaluados en la Fundación Clínica Abood Shaio con diagnóstico de cardiomiopatía chagásica crónica, demuestra que la entidad tiene

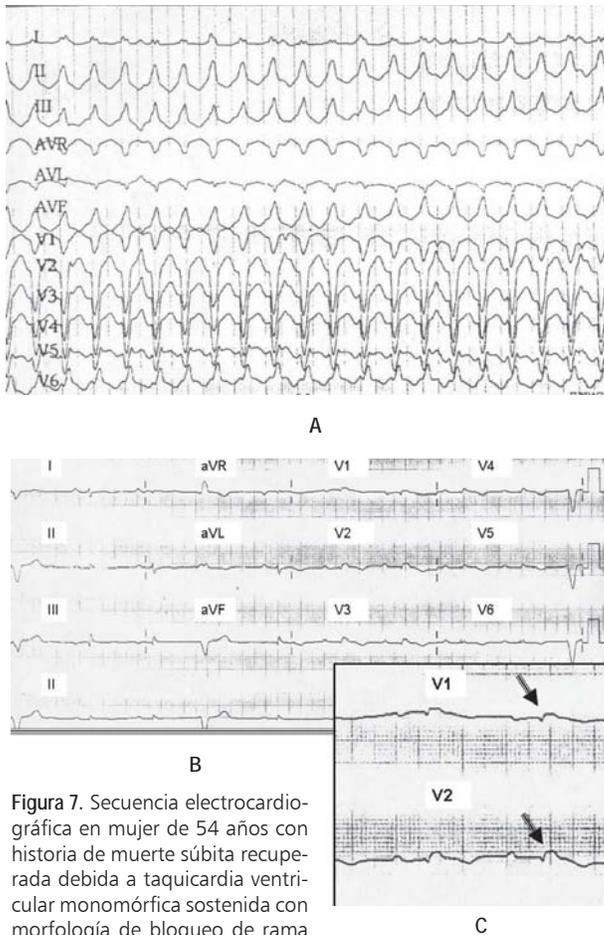


Figura 7. Secuencia electrocardiográfica en mujer de 54 años con historia de muerte súbita recuperada debida a taquicardia ventricular monomórfica sostenida con morfología de bloqueo de rama izquierda, eje inferior (A). En ritmo sinusal se encontró un bajo voltaje con extrasístoles ventriculares (B) y una onda Epsilon fue observada en las derivaciones V1 y V2 (C). En esta paciente se encontró un compromiso aislado del ventrículo derecho debido a una cardiomiopatía chagásica que simuló el diagnóstico de displasia arritmogénica del ventrículo derecho.

una forma variable de presentación que depende del estadio clínico en el que se diagnostica. El compromiso en la función ventricular izquierda no es una regla. En un paciente con antecedentes de residencia en una zona endémica y manifestaciones electrocardiográficas tales como bloqueo de rama derecha, alteraciones de la conducción aurículo-ventricular, arritmias ventriculares, disfunción sinusal, fibrilación auricular y bloqueo divisional anterior debe sospechar-

se cardiomiopatía chagásica crónica y confirmarse mediante la práctica de dos pruebas serológicas convencionales por técnicas diferentes. Desde el punto de vista ecocardiográfico, la cardiomiopatía chagásica crónica puede cursar con una función ventricular normal. Se pueden encontrar alteraciones globales o localizadas de la contractilidad, generalmente en la pared inferior y apical. También son factibles los aneurismas de localización apical y/o inferior asociados o no a trombos intracavitarios. Pueden presentarse compromisos de la válvula mitral y tricúspide. La forma de compromiso localizado en el ventrículo derecho es rara, pero debe tenerse en cuenta.

Desde el punto de vista electrofisiológico las manifestaciones relacionadas con alteraciones de la conducción AV, disfunción sinusal y arritmia ventricular de alto grado también pueden ser otra forma de presentación. En el estudio molecular (PCR), se demostró que el 63% de los pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica tenían una reacción en cadena de polimerasa positiva para *Trypanosoma cruzi* lo que sugiere la persistencia del parásito y permite plantear la alternativa de evaluar una terapia etiológica farmacológica en este subgrupo de pacientes⁶⁷⁻⁷¹.

Morbilidad de la enfermedad de Chagas en fase crónica en Colombia: detección de pacientes chagásicos en un área endémica del departamento de Boyacá

En Colombia las pocas series clínicas han sido descritas en centros de atención de tercer nivel y generalmente la asocian a falla cardíaca secundaria a una cardiomiopatía dilatada, a trastornos de conducción AV, a disfunción sinusal o a muerte súbita secundaria a una arritmia ventricular

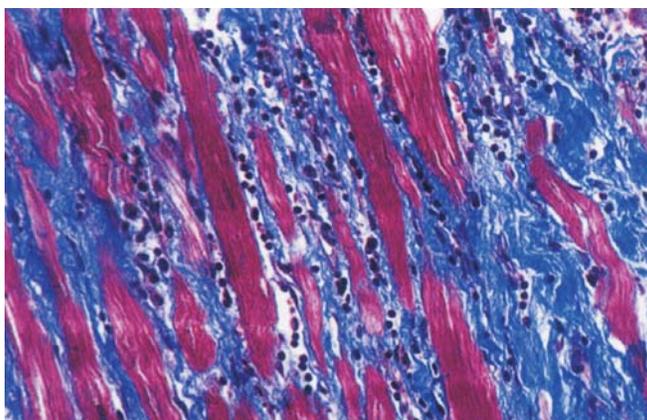


Figura 8. Corte histológico en tinción de tricrómico de Masson en paciente con diagnóstico de cardiomiopatía de Chagas que muestra marcada fibrosis y extensa inflamación crónica por infiltrado linfocitario.

de alto grado^{13, 37}. Son escasos los trabajos en los que la enfermedad se ha estudiado directamente en áreas endémicas en poblaciones no seleccionadas^{7, 61-64}.

El objetivo de este estudio fue el efectuar una caracterización desde el punto de vista clínico y electrocardiográfico de la cardiomiopatía chagásica crónica en individuos residentes en los municipios de Zetaquirá, San Eduardo y Campohermoso del Departamento de Boyacá considerados zonas de alto riesgo de transmisión del *Trypanosoma cruzi*, de acuerdo con los resultados obtenidos en el Programa Nacional de Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas y de la Cardiomiopatía Infantil, en los que se determinó una seroprevalencia por municipio de 23%, 20% y 19% respectivamente.

El estudio fue considerado como descriptivo de corte transversal, de morbilidad en una población chagásica y no chagásica no seleccionada en los municipios referidos. Los datos fueron evaluados en un grupo de 205 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Chagas de acuerdo con los criterios de definición de caso de la OMS, que fueron comparados con un grupo de 200 individuos no chagásicos de similar género y edad tomados de los mismos municipios.

En este estudio se practicó una visita domiciliaria, casa por casa, en el área urbana o en las veredas del área rural, con población concentrada. Se realizó una toma de sangre a todos los mayores de 15 años que aceptaron someterse al examen, independiente del conocimiento o no de su estado de salud. La sangre se recolectó y posteriormente se examinó en busca de anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi* mediante las técnicas de ELISA e IFI.

Los individuos seropositivos y los del grupo control, fueron sometidos a una cuidadosa evaluación clínica y electrocardiográfica.

La edad promedio de los pacientes chagásicos fue de 45 años y del grupo control de 44 años ($p = 0,4$). En el grupo de pacientes chagásicos el 58% fue de género femenino, similar edad del grupo de control ($p = 0,09$). Es de resaltar que en los dos grupos, aproximadamente el 80% de los individuos no alcanzaron un nivel de escolaridad mayor al de primaria completa.

La tabla 2 resume los hallazgos significativos del estudio en los que destacan una mayor proporción de pacientes seropositivos que tenían antecedentes de contacto con triatominos, de enfermedad de Chagas y muerte súbita en hermanos con evidencia de palpitaciones, dolor precordial, presíncope, insuficiencia mitral y bloqueo de rama derecha. La menor frecuencia de los síntomas y signos físicos así como la de hallazgos electrocardiográficos encontrados en este grupo de pacientes, comparada con la observada en otras series de pacientes tomados de centros de atención terciaria, es compatible con estados menos avanzados de la cardiomiopatía chagásica crónica⁷².

Conclusión

La cardiomiopatía chagásica crónica es la forma más frecuente de cardiomiopatía en América Latina, y allí constituye un verdadero problema

Tabla 3

HALLAZGOS RELEVANTES EN PACIENTES CHAGÁSICOS CRÓNICOS EN UN ÁREA
ENDÉMICA DEL DEPARTAMENTO DE BOYACÁ - COLOMBIA

	Seropositivos (%)	Control (%)	<i>p</i>
Contacto con triatominos	83,9	65	0-0001
Chagas en hermanos	5,4	1	0,01
Muerte súbita en hermanos	9,8	4,5	0,04
Palpitaciones	10,7	5,5	0,05
Presíncope	21,5	9	0,005
Angina	19	11,5	0,03
Insuficiencia mitral	13,5	5	0,004
BRD	14,1	7	0,01
Bloqueo bifascicular	4,4	0	0,007
Trastornos de la repolarización	22,4	12,5	0,008

BRD: bloqueo de rama derecha.

de salud pública. Afecta a personas en las etapas más productivas de sus vidas, con costos de atención generalmente significativos para los sistemas de salud. Su forma de presentación suele ser variable e incluye alteraciones de la formación o transmisión del impulso eléctrico, falla cardíaca, arritmias letales y fenómenos embólicos. La cardiomiopatía chagásica crónica debe considerarse y confirmarse mediante la asociación de un cuadro clínico compatible, antecedente de residencia en una zona endémica y documentación de dos test serológicos convencionales por técnicas diferentes, positivos contra *Trypanosoma cruzi*. Existen múltiples alternativas de tratamiento para las complicaciones de la enfermedad; sin embargo, la eficacia del tratamiento etiológico en pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica y el impacto sobre la progresión de la enfermedad y la morbimortalidad, están por definirse.

Bibliografía

- Moncayo A. World Health Statistics Quarterly. WHO 1997; 51: 318.
- Moncayo A. Progress towards the elimination of Chagas disease in Latin America. World Health Stat 1997; Q50: 195-198.
- World Health Organization. Control of Chagas disease: report of a WHO committee. World Health Organ Teach Rep Ser 1991; 81: 1-42.
- Guhl F, Restrepo M, Angulo VM, Antunes CM, Campbell-Lendrum D, et al. Lessons from a national survey of Chagas disease transmission in Colombia. Trends Parasitol 2005; 6: 259-262.
- WHO Control of Chagas disease. Second report of the WHO expert committee. WHO (905), 2002 Geneva, WHO technical report series.
- Caicedo J, Hernández M. Casos de la enfermedad de Chagas en la región de Fusagasugá, Cundinamarca. An Soc Biol Bogotá 1947; 2: 185-188.
- Ucrós H, Rocha H, Duque M. Consideraciones clínicas. Epidemiológicas, serológicas y parasitológicas sobre 141 casos de la enfermedad de Chagas. Antioquia Médica 1971; 21: 629-673.
- Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, et al. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. Circulation 2007; 115: 1109-23.
- Mott K, Hagstrom JWC. The pathologic lesions of the cardiac autonomic nervous system in chronic Chagas' myocarditis. Circulation 1965; 31: 273-286.
- Dávila DF, Inglessis G, Dávila CAM. Chagas heart disease and the autonomic nervous system. In J Cardiol 1998; 66: 123-127.
- Simoes MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. Am J Cardiol 2000; 86: 975-81.
- Marin-Neto JA, Gallo Jr L, Manco JC, Rassi A, Amorim DS. Postural reflexes in chronic Chagas heart disease heart rate and arterial pressure responses. Cardiology 1975; 60: 343-357.
- Hagar J, Rahimtoola S. Chagas heart disease. Curr Probl Cardiol 1995; 12: 826-922.
- Brener Z. Biology of *Trypanosoma cruzi*. Annu Rev Microbiol 1973; 27: 347-383.
- Bestetti RB. Role of parasites in the pathogenesis of Chagas' cardiomyopathy. Lancet 1996; 347: 913-914.
- Levin MJ. In chronic Chagas heart disease, do not forget the parasite. Parasitol Today 1996; 12: 415-416.
- Brandariz S, Schijman A, Vigliano C, Viotti R, Levin M. Role of parasites in the pathogenesis of Chagas' cardiomyopathy-reply. Lancet 1996; 347: 914-914.
- Belloti G, Bocchi EA, De Moraes AV, Higuchi ML, Barbero-Marcial M, Sosa E, et al. In vivo detection of *Trypanosoma cruzi* antigens in hearts of patient with chronic Chagas' heart disease. Am Heart J 1996; 131: 301-307.
- Mourão O, Chiari E. Comprovação parasitológica na fase crónica da doença de Chagas por hemoculturas seriadas em meio LIT. Rev Soc Bras Med Trop 1975; 5: 215-219.

20. Levin M. Molecular pathology of Chagas' disease. In: Tentori M, Segura E, Hayes D eds. Arrhythmia Management in Chagas' Disease. New York: Futura Publishing Company, Inc.; 2000. p. 19-25.
21. Mora M, Barrio A, Nasser J, Sánchez O, Marco D, Gonorazki J, et al. Contribution of the molecular biology technics at Chagas' disease. Bol Acad Nac Med B Aires 1998; 76 (1): 103-18.
22. Teixeira A, Arganaraz E, Freitas L, et al. Possible integration of *Trypanosoma cruzi* kDNA minicircles into the host cell genome by infection. Mut Res 1994; 305: 197-207.
23. Brandariz S, Schijman A, Vigliano C, Arteman P, Viotti R, Beldjord C, et al. Detection of parasite DNA in Chagas' heart disease. Lancet 1995; 346: 1370-1371.
24. Higuchi ML. Chronic chagasic cardiopathy: the product of a turbulent host-parasite relationship. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1997; 39 (1): 53-60.
25. Mocelin AO, IssaVS, Guimaraes GV, et al. The influence of aetiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe heart failure: a prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2005; 75: 869-73.
26. Hudson L. Autoimmune phenomena in chronic chagasic cardiopathy. Parasitol 1985; 1: 6-9.
27. Kalil J, Cunha-Neto E. Autoimmunity in Chagas disease cardiomyopathy: fulfilling the criteria at last? Parasitol 1996; 12: 396-399.
28. Eisen H, Petry K, Van Voorhis WC. The origin of autoimmune pathology associated with *Trypanosoma cruzi* infection. Parasitol Today 1990; 91-103.
29. Kierszenbaum F. Is there autoimmunity in Chagas' disease? Parasitol Today 1985; 1: 4-6.
30. Koberle F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. Adv Parasitol 1968; 6: 63-116.
31. Laranja F, Diaz E, Nobrega G, Miranda A. Chagas' disease: a clinical, epidemiological, and pathological study. Circulation 1956; 14: 1035-1060.
32. Prata A. Chagas' disease. Infect Dis Clin North Am 1994; 8: 61-76.
33. Andrade Z. Anatomía patología de doença de Chagas. Rev Gioana Med 1958; 4: 103-119.
34. Rosenbaum M. Chagasic myocardiopathy. Prog Cardiovasc Dis 1964; 7: 199-225.
35. Puigbo J, Giordano H, Suarez H, et al. Clinical aspects in Chagas disease. In: Modyer R, Camera M, eds. Actualizaciones en la enfermedad de Chagas. Buenos Aires; 1992. p. 27-38.
36. Kuschnir E, Sgammini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R, Brunetto J. Evaluation of cardiac function by radioisotopic angiography, in patients with chronic Chagas cardiopathy. Arq Bras Cardiol 1985; 45: 249-56.
37. Teixeira AR, Nitz N, Guimaro MC, Gomes C, Santos-Buch CA. Chagas disease. Postgrad Med J 2006; 82: 788-798.
38. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. Circulation 2007; 115: 1124-1131.
39. Barrett MP, et al. The trypanosomiasis. Lancet 2003; 362 (9394): 1469-1480.
40. Mady C, Cardóse RH, Barretto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. Circulation 1994; 90: 3098-3102.
41. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. Heart 2004; 90: 655-660.
42. Bestetti RB. Predictors of unfavourable prognosis in chronic Chagas' disease. Trop Med Int Health 2001; 6: 476-483.
43. Rassi A, Rassi SG. Sudden death in Chagas' disease. Arq Bras Cardiol 2001; 76: 86-96.
44. Marín-Neto JA, Almeida Filho OC, Pazin-Filho A, Maciel BC. Indeterminate form of Chagas' disease. Proposal of new diagnostic criteria and perspectives for early treatment of cardiomyopathy. Arq Bras Cardiol 2002; 79: 623-627.
45. Maguire JH, Hoff R, Sheriock I, Guimaraes AC, Sleight AC, Ramos NB, et al. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. Circulation 1987; 75: 1140-1145.
46. Lazzari JO, Pereira M, Antunes CM, Guimaraes A, Moncayo A, Chavez DR, et al. Diagnostic electrocardiography in epidemiological studies of Chagas' disease: multicenter evaluation of a standardized method. Rev Panam Salud Publica 1998; 4: 317-330.
47. Kuschnir E, Sgammini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R, Brunetto J. Evaluation of cardiac function by radioisotopic angiography, in patients with chronic Chagas cardiopathy. Arq Bras Cardiol 1985; 45: 249-256.
48. Andrade ZA, Andrade SG, Oliveira GB, et al. Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas' myocarditis. Am Heart J 1978; 95: 316-24.
49. Barretto AC, Mady C, Lanni BM, et al. Relationship between ventricular arrhythmia and cardiac function in Chagas disease. Arq Bras Cardiol 1995; 64 (6): 533-5.
50. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M, et al. Indicadores clínicos de la progresión de la miocarditis chagásica crónica. Rev Esp Cardiol 2005; 58: 1037-44.
51. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. N Engl J Med 2006; 355 (8): 799-808.
52. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. Circulation 2007; 115: 1101-8.
53. Salles G, Xavier S, Sousa A, et al. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. Circulation 2003; 108: 305-12.
54. Ferreira RC, Lanni BM, Abel LC, Buck P, Mady C, Kalil J, Cunha-Neto E. Increased plasma levels of tumor necrosis factor-alpha in asymptomatic/indeterminate and Chagas disease cardiomyopathy patients. Mem Inst Oswaldo Cruz 2003; 98: 407-11.
55. Melo RB, Parente GB, Victor EG. Measurement of human brain natriuretic peptide in patients with Chagas' disease. Arq Bras Cardiol 2005; 84: 137-40.
56. Morillo CA, Villar JC, Niño J. Chagasic cardiomyopathy: a unique model of cardiac autonomic dysfunction. Arch Maladies Coer 1998; 91: 100.
57. Lazzari JO. Autonomic nervous system alterations in Chagas disease. Review of the literature. In: PAHO Aci Pub Eds. Chagas and the Nervous System. Panamerican Health Organization; 1994. p. 547: 72-96.
58. Elizari M, Chiale P. Cardiac arrhythmias in Chagas heart disease. J Cardiovasc Electrophysiol 1993; 4: 596-608.

59. Machado CR, Camargos ER, Guerra LB, Moreira MC. Cardiac autonomic denervation in congestive heart failure comparison of Chagas heart disease with other dilated cardiomyopathy. *Hum Pathol.* 2000; 31: 3-10.
60. Sterin-Borda E, Sterin Borda L. Andadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 1996; 54: 149-156.
61. Rosas J, Velasco V, López J, Guhl F, Correa J, Treut G, Arboleda F et al. Variable forma de presentación de la cardiomiopatía chagásica en Colombia. *Rev Patol Trop Goias* 1998; 27: 35-36.
62. Rosas F, Velasco V, Jumbo L, Rodríguez D, Arboleda F, Jaramillo C, et al. Cardiomiopatía de Chagas. *Acta Med Colomb* 2002; 27: 26-40.
63. Rosas F, Rodríguez D, Jumbo L, Velasco V, Guhl F. The clinical spectrum of Chagas disease. *Europace* 2000; 1: D 91.
64. Rosas F, Melgarejo I, Jumbo L, Velasco V, Jaramillo C, Rodríguez D, et al. Echocardiographic features of Chagas disease. *Europace* 2000; 1: D 89.
65. Junqueira A, Chiari E, Wincker P. Comparison polymerase chain reaction with two classical parasitological methods for the diagnosis of Chagas disease in an endemic region of north-eastern Brasil. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1996; 90: 129-32.
66. Delgado P, Jaramillo P, Guhl F, Rosas F, Velas V, Rodríguez D, et al. Primer estudio clínico serológico, epidemiológico y molecular de una población de pacientes con diagnóstico presuntivo de miocardiopatía chagásica en Colombia. En: *Memorias Curso Taller Internacional de Biología. Epidemiología y Control de la Trypanosomosis americana y Leishmaniosis.* 2000. p. 54-62.
67. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 724-34.
68. Lauria-Pires L, Braga MS, Vexenat AC, Nitz N, Simoes-Barbosa A, Tinoco DL, et al. Progressive chronic Chagas heart disease ten years after treatment with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63: 111-8.
69. Simone G, et al. Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decrease cardiac alteration. *Antimicrobial Agents Chemother* 2005: 1521-1528.
70. OPS/OMS. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Conclusiones de una consulta técnica. Rio de Janeiro, Brasil; 1988.
71. Luquetti Ostermayer A. Tratamiento etiológico da doença de Chagas. Ministério da Saude, Brasil, Brasília; 1997.
72. Rosas F, Guhl F, Velasco V, Jumbo L, Jaramillo C, Rodríguez D, et al. Morbilidad de la enfermedad de Chagas en fase crónica en Colombia. Detección de pacientes chagásicos con cardiopatía en un área endémica del departamento de Boyacá. *Rev Col Cardiol* 2002; 9: 349-359.

Función autonómica y enfermedad de Chagas

◆ Carlos A. Morillo, MD., FRCPC., FACC.; Juan C. Guzmán, MD.

Generalidades

La enfermedad de Chagas constituye un problema serio de salud pública en América Latina. Cerca de 16 a 18 millones de personas están infectadas por *Trypanosoma cruzi* y más de 100 millones se encuentran en riesgo de contagio¹. La cardiomiopatía chagásica es la manifestación más frecuente de la enfermedad de Chagas y afecta a cerca de la tercera parte de la población infectada con el *Trypanosoma cruzi*. Sin embargo, su mecanismo fisiopatológico aún es materia de estudio. Después de la primo-infección (fase aguda) la enfermedad toma de dos a tres décadas en manifestarse clínicamente (fase crónica)². La anatomía patológica de la fase aguda está relacionada con las lesiones que los parásitos producen directamente en los tejidos.

En la fase crónica se ha descrito destrucción de los tejidos de conducción cardíacos, nervios autónomos cardíacos y células miocárdicas, lo cual se relaciona con arritmias y disfunción ventricular severa. Se ha planteado que la cardiomiopatía chagásica puede ser el resultado de una interacción directa entre el huésped y el parásito que desencadena una respuesta inflamatoria crónica³. Es así como, pacientes con una respuesta inmunológica eficaz pueden contrarrestar la infección permaneciendo en una fase asintomática indeterminada. Por el contrario, una respuesta inmunológica deficiente así como una parasitemia inicial elevada, llevan a un desbalance inmunológico celular y humoral que origina una respuesta exagerada e inadecuada en contra del parásito². Esta respuesta inflamatoria anormal puede ser responsable de alteraciones tempranas en la microcirculación, deformidades en la matriz celular y daño neuronal local, que llevan progresivamente al desarrollo de la cardiomiopatía chagásica. Además, existe evidencia que sugiere que la enfermedad varía en su expresión clínica de acuerdo con las diferencias en el genotipo del parásito a través de la identificación de diversos grupos enzimáticos característicos de una cepa dada². La persistencia del parásito documentada mediante la técnica de PCR, ha demostrado que los parásitos activos circulan en pacientes con cardiomiopatía chagásica. Estos hallazgos sugieren que la teoría autoinmune no es la única responsable del daño miocárdico o del sistema nervioso autónomo cardíaco.

co. Las alteraciones tempranas del sistema nervioso autónomo en sujetos con cardiomiopatía chagásica, se han estudiado con amplitud y constituyen un modelo de disautonomía progresiva cardíaca⁴⁻⁶. El mecanismo por el cual las alteraciones autonómicas contribuyen a la progresión de la cardiomiopatía chagásica, permanece como materia de intensa investigación. En este capítulo se revisan los conocimientos actuales relacionados con la cardioneuropatía chagásica.

Fisiopatología de la disautonomía chagásica: mecanismos inmunológicos

Los hallazgos patológicos descritos en la fase indeterminada de la cardiomiopatía chagásica, son difíciles de evaluar. La información disponible, procedente en parte de estudios experimentales, indica que se puede encontrar periganglionitis, reducción del número de neuronas en el sistema nervioso autónomo, especialmente parasimpático, y fibrosis focal del nodo sinusal y del sistema de conducción aurículo-ventricular². Como se mencionó anteriormente, durante el desarrollo de la cardiomiopatía chagásica se producen múltiples alteraciones inmunológicas, tanto de las respuestas humorales como de las celulares. La evidencia científica que demuestra estas alteraciones es limitada; sin embargo, en modelos experimentales se ha documentado que existen anticuerpos antimiocardio asociados a cardiomiopatía chagásica⁷, así como la presencia de infiltraciones miocárdicas de células linfomononucleares⁸, interacciones de las subpoblaciones de linfocitos circulantes⁹ y estado de inmunosupresión que podrían contribuir a la evolución crónica de la enfermedad. De otro lado, se ha demostrado la existencia de anticuerpos circulantes que se unen a receptores β -adrenérgicos y colinérgicos muscarínicos¹⁰. La interacción receptor-anticuerpo desencadena cambios en la transducción intracelular que alteran la fisiología normal del órgano blanco lo cual lleva a daño progresivo del tejido miocárdico. Además, el depósito de anticuerpos

agonistas en los receptores autonómicos, lleva a desensibilización e internación de los mismos. Así, se produce un bloqueo progresivo de receptores que conlleva la denervación autonómica total. Por otra parte, la fijación de estos anticuerpos puede tener importantes consecuencias funcionales, ya que no sólo se limitan a afectar la reserva inotrópica y cronotrópica del corazón, sino también la efectividad de los agonistas como agentes terapéuticos. En un modelo de miocarditis chagásica en murinos¹¹ se observó que los niveles elevados de inmunoglobulina sérica (IgG) contra *Trypanosoma cruzi* tenían efectos sobre la actividad simpática y parasimpática, y precedían a las alteraciones de la actividad cardíaca. Lo anterior permitiría utilizar estos anticuerpos como marcadores tempranos de la disfunción autonómica cardíaca, pero aún no existe evidencia sólida que pruebe esta hipótesis. A nivel clínico se ha demostrado que existe una asociación positiva entre la presencia de anticuerpos circulantes en los pacientes chagásicos y los síntomas de disautonomía de estos individuos, lo cual evidencia la utilidad de estos anticuerpos como marcadores del grado de cardiomiopatía¹². Se necesitan estudios prospectivos poblacionales para demostrar la utilidad de estos marcadores en la práctica clínica.

Anormalidades parasimpáticas

Las anomalías parasimpáticas de la cardiomiopatía chagásica se caracterizan principalmente por la disminución progresiva e irreversible de los reflejos cardiovagales sobre el nodo sinusal¹³. A nivel molecular, como consecuencia de la reacción de la IgG chagásica con el receptor colinérgico muscarínico, se produce la transducción de una señal intracelular que desencadena un efecto sobre el tejido miocárdico¹⁰. Entre los acontecimientos intracelulares que desencadena la unión de la IgG chagásica a los receptores colinérgicos miocárdicos se encuentran:

- a. Reducción de la contractilidad relacionada con aumento de la permeabilidad al potasio y reducción de la corriente lenta de entrada de calcio y sodio.

- b. Reducción de la formación de AMP cíclico acoplada con reducción de la proteína G inhibidora que inhibe a la adenilciclasa.
- c. Aumento del GMP cíclico por estimulación directa del sistema de guanilciclasa.
- d. Activación del recambio de fosfoinosítido¹⁰.

Se cree además, que la estimulación del recambio de fosfoinosítido por IgG chagásica es la responsable de la activación de la óxido nítrico sintasa que produce acumulación de óxido nítrico en el tejido miocárdico. La acumulación crónica de esta sustancia lleva a la formación de radicales libres que producen daño celular local¹⁴.

Disfunción cardio-vagal

Diferentes técnicas no invasivas han permitido cuantificar la función autonómica en la cardiomiopatía chagásica identificando alteraciones progresivas de la rama parasimpática del sistema nervioso autónomo. Es así como se ha demostrado una reducción progresiva de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con cardiomiopatía chagásica durante el curso clínico de la enfermedad¹⁵. Así mismo, las alteraciones en los reflejos autonómicos cuantificados mediante la maniobra de Valsalva¹⁶⁻¹⁸ y la

sensibilidad barorrefleja^{18, 19} han mostrado ser marcadores efectivos del estadio de la enfermedad en la práctica clínica. Recientemente, nuestro grupo demostró que las pruebas de función autonómica cardíacas son altamente sensibles en la identificación de cardiomiopatía chagásica temprana entre pacientes asintomáticos seropositivos a *Trypanosoma cruzi* (Figura 1)²⁰. De otro lado, se ha demostrado que la disautonomía parasimpática es un fenómeno temprano e independiente en la enfermedad de Chagas, el cual precede la disfunción ventricular izquierda^{21, 22}. Además, las alteraciones parasimpáticas provocan sobre-expresión de moléculas biológicas activas como la norepinefrina, la angiotensina II y la endotelina de manera refleja que contribuyen a la progresión de la cardiomiopatía¹³. Finalmente, se ha documentado una asociación significativa entre los anticuerpos antimuscarínicos M2 y la presencia de alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y alteraciones en la función cardiovagal, relacionadas con bradicardia extrema en pacientes con cardiomiopatía chagásica, lo cual sugiere una relación entre las alteraciones inmunológicas y el compromiso autonómico vagal de la enfermedad²³.

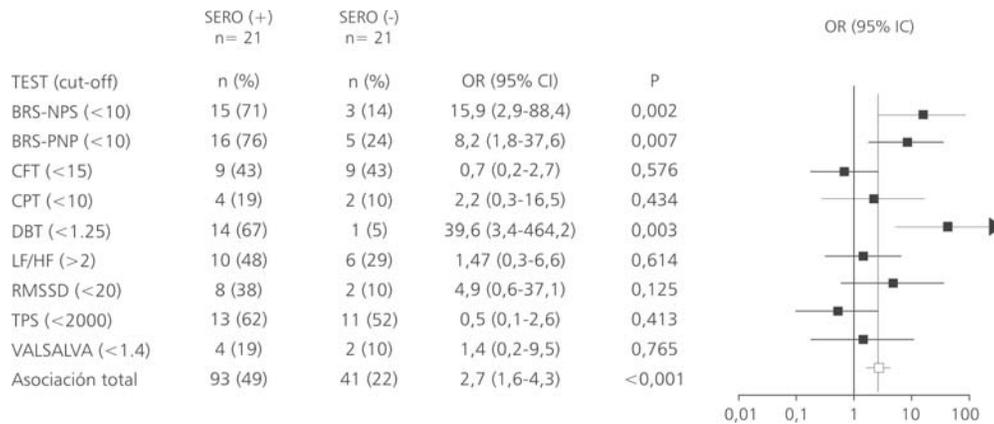


Figura 1. Pruebas de función autonómica en sujetos asintomáticos con serología positiva a *Trypanosoma cruzi*. Razón relativa (OR = odds ratio) e IC= intervalos de confianza entre pacientes asintomáticos con serología positiva a *Trypanosoma cruzi* (sero[+]) y sujetos normales seronegativos. La línea punteada indica el riesgo relativo global. BRS= sensibilidad barorrefleja; NPS= nitroprusiato de sodio; PNP= fenilefrina; CFT= prueba de frío en cara; CPT= prueba de respuesta al frío; DBT= prueba de respiración profunda controlada; LF/HR= balance simpato-vagal; RMSSD= raíz cuadrada de la varianza del intervalo RR; TPS= poder espectral total.

Disfunción simpática

Se ha postulado que los pacientes con cardiomiopatía chagásica no solamente presentan alteraciones simpáticas debido a mecanismos compensatorios secundarios a compromiso parasimpático, sino que además pueden tener disautonomía simpática primaria. Las terminaciones cardíacas y periféricas del sistema nervioso autónomo simpático, pueden estar afectadas por la respuesta inmunológica del huésped al *Trypanosoma cruzi*^{13, 24}. La existencia de anticuerpos que reaccionan contra receptores β -adrenérgicos cardíacos se ha confirmado mediante la identificación de cambios en la tensión y frecuencia de contracción del músculo cardíaco mediante la exposición a IgG chagásica en modelos animales¹⁰. Además, los efectos inotrópicos y cronotrópicos se pueden bloquear con antagonistas específicos de receptores β -adrenérgicos. Así la IgG chagásica se comporta como un simpaticomimético al activar los receptores adrenérgicos y reducir su reactividad a la noradrenalina endógena por internación de receptores en estadios tardíos de la enfermedad. Se ha documentado también que la IgG reacciona con el complejo ciclasa-receptor unido a membrana, estimulando la actividad de la adenilciclasa, la cual acelera el aumento de la contractilidad auricular¹⁰. Otra alteración inducida por los anticuerpos a través de la estimulación β_1 -adrenérgica del miocardio, es la distribución iónica dependiente de la actividad de la sodio potasio ATPasa. La inhibición de la enzima da lugar a un aumento de la concentración intracelular de calcio y a una reducción de la de potasio, lo que altera la contractilidad, conducción y generación de los potenciales de acción. La inhibición progresiva e irreversible de la enzima por mecanismos autoinmunes, lleva a alteraciones termodinámicas de la célula con retención de sodio y agua y la consecuente lesión celular¹⁰. A nivel clínico, Iosa²⁵ documentó niveles séricos de norepinefrina mayores en reposo y durante el estímulo ortostático en sujetos seropositivos con alteraciones electrocardiográficas pero sin falla cardíaca respecto a los con-

troles seronegativos. Sin embargo, en los pacientes con cardiomiopatía crónica y disfunción ventricular, los niveles fueron menores que los de aquellos con falla cardíaca no chagásica. Así mismo, se demostró que los niveles de noradrenalina se elevan en la fase indeterminada de la cardiomiopatía chagásica¹⁵.

Las alteraciones en la frecuencia cardíaca basal en presencia de una variabilidad conservada, han sido interpretadas como índice de disautonomía simpática temprana²⁶. Recientemente, nuestro laboratorio documentó alteraciones en la función vascular en pacientes seropositivos a *Trypanosoma cruzi* asintomáticos (Figura 2) mediada por un aumento en la actividad simpática mediante el uso de la técnica de pletismografía por oclusión venosa, lo cual sugiere que existe un estado hiperadrenérgico en el estadio

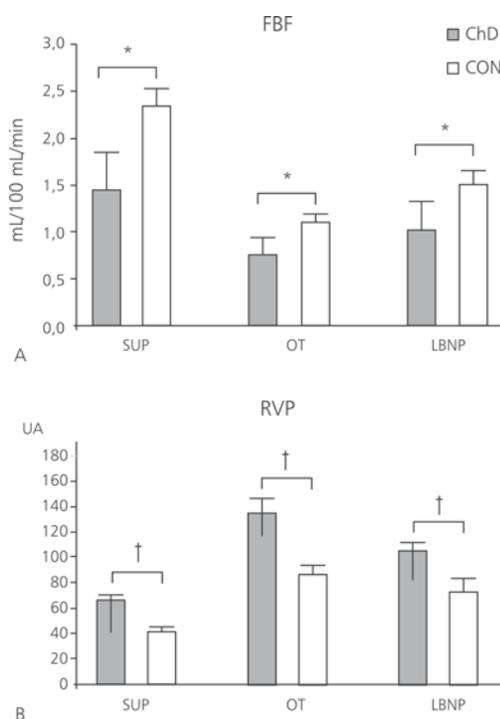


Figura 2. Dinámica vascular en pacientes asintomáticos con serología positiva a *Trypanosoma cruzi*.

temprano de la enfermedad, que contribuye al daño tisular visto en la fase tardía de la cardiomiopatía^{27, 28}.

Disautonomía y arritmias en la cardiomiopatía chagásica

Las alteraciones en la función simpática y parasimpática que se observan durante la evolución de la cardiomiopatía chagásica, están determinadas por un aumento precoz del tono

simpático asociado a denervación cardiovagal progresiva relacionada con alteraciones inmunológicas específicas. Lo anterior podría explicar por qué la muerte súbita es una de las primeras manifestaciones clínicas de los estadios tempranos de la enfermedad^{18, 29-31}. Nuestro laboratorio documentó que las alteraciones en la modulación autonómica cardiovagal, cuantificada por métodos no lineales de medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, están presentes en pacientes con cardiomiopatía

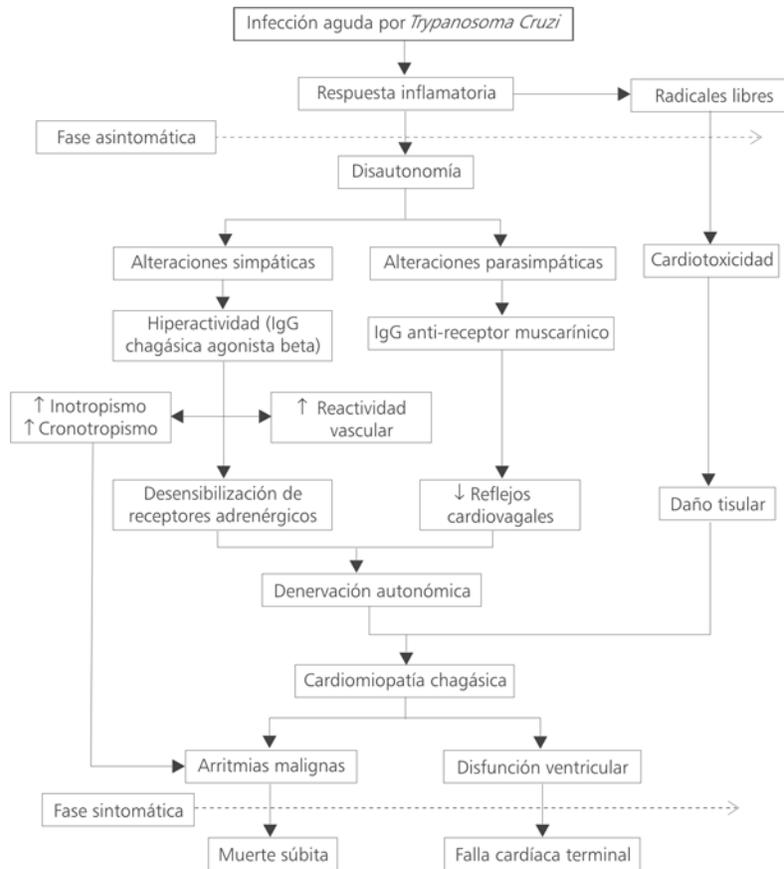


Figura 3. Fisiopatología de la disfunción autonómica en la enfermedad de Chagas.

Flujo sanguíneo en antebrazo (FBF) y resistencia vascular periférica (RVP) determinada por medio de pletismografía por oclusión venosa durante el reposo (REP), el estrés ortostático (EO) y la implementación de presión negativa en los miembros inferiores (LBNP), en pacientes asintomáticos con serología positiva a *Trypanosoma cruzi* (ChD) y controles sanos (CON). (A) El FBF fue significativamente menor en el grupo ChD que en los CON durante el reposo, el estrés ortostático y la aplicación de presión negativa en miembros inferiores (* = p<0,01). (B) ChD presentó mayor RVP comparado con los CON durante el REP, EO y LBNP.

chagásica que sobreviven a muerte súbita y que requirieron la implantación de un cardiodesfibrilador³². Tundo y colaboradores documentaron que el análisis de la adaptación de la frecuencia cardíaca a las extrasístoles ventriculares, conocido como turbulencia, es un mejor marcador de disfunción autonómica en pacientes con cardiomiopatía chagásica y disfunción ventricular con alto riesgo de presentar arritmias malignas en comparación con las medidas convencionales de medición de variabilidad de la frecuencia cardíaca^{33,34}. Desde el punto de vista clínico, las investigaciones se dirigen hacia la identificación de marcadores autonómicos que permitan determinar el riesgo de desarrollar muerte súbita en pacientes con cardiomiopatía chagásica.

Conclusiones

Estudios clínicos, inmunológicos y anatomopatológicos recientes han permitido dilucidar algunos mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones autonómicas presentes en la cardiomiopatía chagásica (Figura 3). Sin duda, las alteraciones que llevan a la neurocardiopatía chagásica juegan un papel en la progresión de la cardiomiopatía chagásica. Queda por establecer si las intervenciones farmacológicas pueden recuperar los reflejos cardíacos y tener un impacto en la evolución de la enfermedad³⁵. Finalmente, se deben realizar estudios poblacionales que permitan identificar marcadores de riesgo y progresión de la enfermedad así como estudios de intervención que permitan valorar el efecto de diferentes medicamentos que actúan en la modulación del sistema nervioso autónomo en la progresión de la cardiomiopatía chagásica.

Bibliografía

- World Health Organization. Control of Chagas disease: report of a WHO committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1991; 811: 1-42.
- Higuchi ML, Benvenuti LA, Martins Reis M, Metzger M. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments. Cardiovasc Res 2003; 60: 96-107.
- Marín-Neto JA, Simoes M, Maciel CM. Other cardiomyopathies. In: Evidenced Based Medicine. Londres: BMJ Books; 1998. p. 744-761.
- Amorim DS, Manco DS, Gallo JR, Marín-Neto JA. Chagas' heart disease as an experimental model to study cardiac autonomic function in man. Mayo Clin Proc 1982; 57:46-62.
- Iosa D, Dequattro V, Lee DD, Elkayam U, Caeiro T, Palmero H. Pathogenesis of cardiac neuro-myopathy in Chagas' disease and the role of the autonomic nervous system. Auton Nerv Syst 1990; 30: 583-7.
- Marín-Neto J. Cardiac dysautonomia and pathogenesis of Chagas' heart disease. Int J Cardiol 1998; 66: 129-31.
- Cossio PM, Diez C, Szarfman A, Kreutzer E, Candiolo B, Arana RM. Chagasic cardiopathy: demonstration of a serum globulin factor which react with endocardium and vascular structures. Circulation 1974; 49: 13-21.
- Cossio PM, Luguens R, Kreutzer E, Diez C, Segal A, Arana RM. Chagasic cardiopathy immunopathologic and morphological studies in myocardial biopsies. Am J Pathol 1977; 86: 533-538.
- Gorelik G, Borda E, Gonzalez Cappa S, Sterin-Borda L. Lymphocyte from *T. cruzi* infected mice altered heart contractility. Participation of arachidonic acid metabolites. J Mol Cell Cardiol 1982; 24: 9-20.
- Sterin-Borda L, Borda E. Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of chagasic peripheral dysautonomia. Ann NY Acad Sci 2000; 917: 273-80.
- Perez Leiros C, Goren N, Sterin-Borda L, Lustig L, Borda E. Alterations in cardiac muscarinic acetylcholine receptors in mice with autoimmune myocarditis and association with circulating muscarinic receptor related autoantibodies. Clin Aut Res 1994; 4: 249-255.
- Goin JC, Perez Leiros C, Borda E, Sterin-Borda L. Interaction of human chagasic IgG with the second extracellular loop of the human heart mAChRs. Functional and pathological implications. FASEB 1997; 10: 77-83.
- Davila DF, Donis JH, Torres A, Ferrer JA. A modified and unifying neurogenic hypothesis can explain the natural history of chronic Chagas heart disease. Int J Cardiol 2004; 96: 191-5.
- Sterin-Borda L, Perez Leiros C, Goin JC, Cremaschi G, Genaro A, Vila Echague A, et al. Participation of nitric oxide signaling system in the cardiac muscarinic cholinergic effect of human chagasic IgG. J Mol Cell Cardiol 1997; 29: 1851-1865.
- Cunha AB, Cunha DM, Pedrosa RC, Flammini F, Silva AJ, Saad EA, Kopiler DA. Norepinephrine and heart rate variability: a marker of dysautonomia in chronic Chagas cardiopathy. Rev Port Cardiol 2003; 22: 29-52.
- Odreman RO, Dávila DF, Donis JH, Torres A, Ferrer J, Inglessis I. Valsalva maneuver in chagasic patients with documented past medical history of acute chagasic myocarditis. Int J Cardiol 2004; 93: 163-7.
- Junqueira LF Jr, Soares JD. Impaired autonomic control of heart interval changes to Valsalva maneuver in Chagas' disease without overt manifestation. Auton Neurosci 2002; 97: 59-67.
- Morillo CA. Effects of Chagas' disease on cardiac autonomic reflex function. In: Tentori MC, Segura EL, Hayes DL. Arrhythmia Management in Chagas' disease. New York: Futura Publishing Co., Inc.; 2000. p. 51-65.
- Junqueira Junior LF, Gallo Junior L, Manco JC, Marín-Neto JA, Amorim DS. Subtle cardiac autonomic impairment in Chagas' disease detected by baroreflex sensitivity testing. Braz J Med Biol Res 1985; 18: 171-8.
- Villar JC, León H, Morillo CA. Cardiovascular autonomic function testing in asymptomatic *T. cruzi* carriers: a sensitive method to identify subclinical Chagas' disease. Int J Cardiol 2004; 93: 189-95.

21. Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, Rocha MO. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J* 2001; 141: 260-5.
22. Ribeiro AL, Lombardi F, Sousa MR, Lins Barros MV, Porta A, Costa Val Barros V, et al. Power-law behavior of heart rate variability in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 2002; 89: 414-8.
23. Goin JC, Borda ES, Auger S, Storino R, Sterin-Borda L. Cardiac M(2) muscarinic cholinergic receptor activation by human chagasic autoantibodies: association with bradycardia. *Heart* 1999; 82: 273-8.
24. Borda ES, Sterin-Borda L. Antiadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996; 54: 149-56.
25. Iosa D, DeQuattro V, Lee DD, Elkayam U, Palmero H. Plasma norepinephrine in Chagas' cardioneuromyopathy: a marker of progressive dysautonomia. *Am Heart J* 1989; 117: 882-7.
26. Octavio A, Rodríguez AE, Misticchio F, Marciano F, Jiménez J, Moleiro F. Perfiles circadianos de la frecuencia cardíaca y de su variabilidad instantánea en una población de pacientes con infección chagásica crónica. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 130-7.
27. Guzmán JC, León L, García R, Casas JP, Silva FA, López-Jaramillo P, et al. Vascular and autonomic dysfunction in the asymptomatic stage of Chagas' disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (suppl 1): A204.
28. Guzmán JC, León L, Casas JP, García R, Silva FA, Bermúdez JJ, et al. Disfunción autonómica vascular en la fase asintomática de la enfermedad de Chagas. *Rev Col Cardiol* 2003; 11: 105-13.
29. Marín Neto JA, Gallo L Jr, Manco JC, Rassi A, Amorim DS. Mechanisms of tachycardia on standing: studies in normal individuals and in chronic Chagas' heart patients. *Cardiovasc Res* 1980; 14: 541-50.
30. Leite LR, Fenelon G, Paes AT, de Paola AA. The impact of syncope during clinical presentation of sustained ventricular tachycardia on total and cardiac mortality in patients with chronic chagasic heart disease. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77: 439-52.
31. Díaz JO, Makikallio TH, Huikuri HV, Lopera G, Mitrani RD, Castellanos A, et al. Heart rate dynamics before the spontaneous onset of ventricular tachyarrhythmias in Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1123-5.
32. Tundo F, Lombardi F, Rocha MC, Botoni F, Schmidt G, Barros VC, et al. Heart rate turbulence and left ventricular ejection fraction in Chagas disease. *Europace* 2005; 7: 197-203.
33. Ribeiro AL, Schmidt G, Sousa MR, Lombardi F, Gomes ME, Pérez AA, et al. Heart rate turbulence in Chagas disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 406-10.
34. Moleiro F, Rodríguez AE, Misticchio F, Ruesta V, Octavio JA, Álvarez E, et al. Utilidad de la aplicación de técnicas de modelado no lineal en el análisis de electrocardiogramas de pacientes con infección chagásica. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54 (9): 1081-90.
35. Villar JC, Amado PM, Niño J, Tahvanainen KUO, Morillo CA. Efectos del metoprolol intravenoso sobre la función autonómica en pacientes seropositivos a *T. cruzi* asintomáticos: un estudio doble ciego controlado. *Rev Col Cardiol* 1999; 8: 11-18.

Ecocardiograma en enfermedad de Chagas

◆ Gina del S. Cuenca, MD.

Introducción

La enfermedad de Chagas constituye un problema de salud pública en Latinoamérica. Dentro de los criterios diagnósticos más importantes figuran: historia clínica con antecedentes epidemiológicos, dos test serológicos positivos, presentación clínica (falla cardíaca, arritmia o embolismo) y electrocardiograma anormal. Además se denotan hallazgos anormales en la estructura ventricular izquierda como lesiones cicatriciales focales o aneurismas, especialmente apicales, cambios detectables por un método no invasivo como el ecocardiograma¹.

Estimación de la forma y arquitectura ventricular

Está comprobado que en la fase crónica de la enfermedad los cambios histopatológicos dados por fibrosis hacen que los miocitos remanentes sufran variaciones de hipertrofia compensatoria, lo que lleva en algunos casos a remodelación ventricular, con pérdida de la forma elipsoide del ventrículo izquierdo y tendencia a la esfericidad y por ende, pérdida de la arquitectura normal².

Entre las lesiones ultra-estructurales que más se observan y describen son los infiltrados linfocitarios con edema de miofibrillas que llevan a un deterioro progresivo tanto de la función sistólica como de la diastólica.

Una de las características más importantes es la detección de aneurismas en autopsias en más de la mitad de los pacientes, usualmente de localización apical, pero que también pueden localizarse en la pared inferior. En ambas ubicaciones suelen tener un cuello estrecho³, y muchos de ellos aparecen en pacientes sintomáticos, lo que hace fundamental su detección. Se visualizan por ecocardiograma bidimensional, mucho más fácilmente en proyección apical de dos cámaras que en cuatro cámaras debido a que el ápex deformado se proyecta más en dirección anterior-lateral-inferior⁴. El hallazgo de un aneurisma en un ecocardiograma es importante porque se relaciona con mayor mortalidad (Chi-cuadrado= 11,5, $p < 0,001$) y puede ser una herramienta útil en estudios prospectivos⁵. Otra de las características de la deformidad del ápex lleva a pérdida de la apariencia

elipsoidal típica del ventrículo normal aún en ventrículos con volúmenes conservados.

Se han creado modelos geométricos dinámicos para explicar la formación de aneurismas, en los que se ha observado que una de las principales causas es la distribución desordenada y deletérea de fuerzas, dentro de una estructura sólida-dinámica. Este desorden se produce cuando hay disminución de la contractilidad segmentaria debido a las lesiones cicatriciales, lo que lleva a una compresión anormal en ciertas áreas rodeadas de células normales. En definitiva, este proceso se puede describir como un fenómeno elástico activado por un estrés anormal, y por eso esta se considera como una enfermedad netamente aneurismogénica.

Hasta en 20% de los pacientes se detectan alteraciones cicatriciales que se observan en el ecocardiograma como alteraciones segmentarias de la contractilidad que comprometen la pared lateral e inferior en ambos ventrículos, y que

pueden asemejarse mucho a alteraciones encontradas en la enfermedad coronaria⁶.

Otro hallazgo importante es la presencia de trombos intracavitarios, algunos de ellos con potencial embolígeno, la mayoría localizados en los sitios de aneurismas o en zonas de adelgazamiento⁷.

Menos del 10% de los pacientes pueden manifestar miocarditis en la fase aguda, con aumentos de los volúmenes ventriculares, deterioro de la función ventricular y presencia de derrame pericárdico^{8,9}.

Función diastólica

En la figura 1 se observan los diferentes patrones de disfunción que se pueden presentar.

Estos cambios en el llenado diastólico pueden ser enmascarados en reposo y hacerse evidentes, por ejemplo, con estímulos de estrés, como el ejercicio isométrico. En la enfermedad

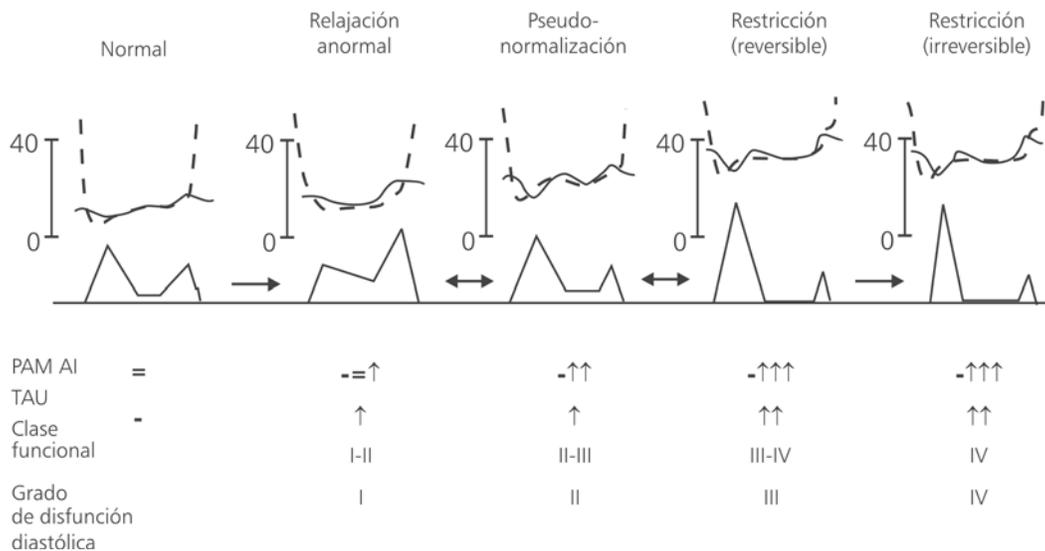


Figura 1. Mecanismos de llenado diastólico y patrón de Doppler a nivel de la válvula mitral. Función diastólica normal y subtipos de anormalidad.

PAM AI: presión arterial media de la aurícula izquierda; TAU: pendiente del tiempo constante de relajación.

de Chagas estos patrones se han encontrado hasta en 21,3% de los pacientes⁹, pero deben excluirse otras patologías como hipertensión, enfermedad coronaria, diabetes, hipotiroidismo, intolerancia a los hidratos de carbono, fiebre reumática, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, patología valvular, anemia, embarazo o trastornos hidroelectrolíticos u otra situación que pueda explicar los cambios mencionados.

Doppler tisular

El Doppler tisular es una técnica sencilla en la cual se pueden utilizar transductores de 3,5 a 4,0 MHz, ajustando los controles a un límite de Nyquist de 15 a 20 cm/seg y utilizando una mínima ganancia. El volumen de muestra se localiza en diferentes regiones del miocardio, el *septum* basal y medio, los segmentos basales y medio de la pared lateral, y los segmentos basales y mesial de la pared posterior.

El patrón de Doppler tisular se caracteriza por una onda sistólica S y dos ondas diastólicas: temprana o de llenado rápido, onda E y onda de contracción auricular, u onda A. Con esta metodología se puede estimar la función diastólica regional. La velocidad pico y la integral sistólica. Las velocidades pico Em y Am son análogas a la fracción transmitral de llenado. Se miden las velocidades pico-sistólicas tanto en pico como la integral de velocidad y el tiempo de desaceleración en milisegundos.

Estos métodos tienen la ventaja de ser reproducibles y tener un baja variabilidad inter e intraobservador con coeficientes de regresión mayores a 0,85¹¹.

En los pacientes con cardiopatía chagásica se encuentra una marcada disminución de la onda Eⁿ específicamente septal, lo que tiene alta sensibilidad y especificidad, considerándose el punto de corte en 11 cm/seg, de manera que cuando se encuentran valores reducidos, llegan a tener una sensibilidad de 97%, especificidad de 84%, valor predictivo negativo de 99% y valor predictivo

positivo de 62%⁹. El radio E/eⁿ, es el método más específico; tiene un punto de corte de 7, con valores mayores, sensibilidad del 100%, especificidad del 88%, valor predictivo positivo del 54% y valor predictivo negativo del 100%.

La enfermedad de Chagas lleva a un deterioro de la función diastólica progresiva, inicialmente en la fase de relajación y posteriormente en la distensibilidad ventricular, la cual está ligada también con el pronóstico y evolución de estos pacientes. Los principales mecanismos involucrados en este proceso no sólo son la fibrosis sino el compromiso del intersticio, del sistema autonómico, del sistema de soporte y de la integridad vascular.

El Doppler tisular ha demostrado ser de gran utilidad en el pronóstico de pacientes con diferentes patologías, entre ellas la enfermedad de Chagas¹². Además, las ondas de expansión por Doppler tisular están menos influenciadas por la precarga que el Doppler pulsado y están más relacionadas con la relajación ventricular. Una de las características más importantes de esta técnica en relación con el Doppler pulsado, es la disminución de la onda eⁿ con una relación inversamente proporcional con el deterioro de la función diastólica. De otra parte, la relación de onda E/eⁿ, da una excelente discriminación de los patrones de disfunción diastólica, correlacionándose con el aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo¹³.

Esta relación onda E/eⁿ es muy útil en enfermedad de Chagas especialmente a nivel del *septum* interventricular.

El Doppler tisular es útil en la evaluación de pacientes con Chagas pues es capaz de detectar anomalías en la función diastólica aún en pacientes cuyos flujos en venas pulmonares y en válvula mitral son normales¹⁴.

Otra utilidad importante es la detección temprana de alteraciones en la función del ventrículo derecho, en donde se observa tanto a nivel del *septum* como de la pared libre una alteración de la onda eⁿ y en el radio E/a especialmente de la pared libre, dato muy valioso pues se sabe que el compromiso del ventrículo derecho en esta patología es muy frecuente y a su vez es

una cámara de difícil evaluación por sus características anatómicas y funcionales. Estos datos podrían ser de utilidad en el futuro, sobre todo a nivel pronóstico¹⁵.

El Doppler tisular también permite el análisis temprano de disfunción sistólica de las fibras longitudinales del miocardio, aún en pacientes sin ninguna anomalía en la fracción de eyección y con electrocardiogramas normales. La alteración en estos pacientes se da ante todo a nivel de la fase de contracción isovolumétrica, fase que tiene que ver con el acople de la masa ventricular para desarrollar la fuerza necesaria para ejercer una presión necesaria que permita eyectar en el lecho vascular un volumen determinado. Para esto se necesita armonía e integridad no sólo de las fibras miocárdicas sino de los componentes de soporte en el sistema esquelético, el intersticio, el sistema de excitación-conducción, el sistema autonómico y la integridad vascular, que obviamente están alterados en esta enfermedad.

Por esto el Doppler tisular es superior a cualquiera otra metodología obtenida por ecocardiografía, para detectar cambios tempranos en la reserva contráctil aún en pacientes en fase subclínica de la enfermedad¹⁶.

Ecocardiograma estrés ejercicio y con dobutamina

La indicación principal de los estudios de estrés es la estratificación de riesgo, la evaluación preoperatoria y la determinación objetiva de la clase funcional.

La escogencia de una modalidad de estrés u otra, depende de varios factores, entre ellos la capacidad del paciente para realizar ejercicio, la masa corporal y los hallazgos del electrocardiograma de base.

El ecocardiograma estrés está concebido en el principio de que los cambios en la contractilidad nuevos o el empeoramiento en la contractilidad previa inducidos durante el ejercicio, por esencia se reflejan en nuevas alteraciones de contractilidad, llámense hipoquinesia o aquinesia.

El protocolo de ejercicio incluye un test de banda de ejercicio o bicicleta, con imágenes obtenidas en reposo y en post ejercicio inmediato dentro de los primeros dos minutos posteriores^{17,18}.

Se considera que uno de los cambios más importantes en la cardiomiopatía chagásica es el compromiso de la microvasculatura, lo que lleva a cambios isquémicos que explica muchas de las variaciones segmentarias de fibrosis encontradas en los pacientes con esta patología¹⁹.

También se ha encontrado que muchos de los pacientes con cardiopatía chagásica experimentan, como parte de su cuadro clínico, dolor torácico que puede ser anginoso y éste se debe a que las arterias coronarias presentan una disminución de la repuesta vaso-dilatadora dependiente del endotelio como ha sido comprobado al infundir acetilcolina directamente, obteniéndose una reducción del flujo coronario. Esta anomalía podría explicar no solamente los síntomas anginosos sino a su vez los trastornos segmentarios encontrados tanto en reposo como en estrés²⁰.

Adicionalmente, en el suero de los pacientes con Chagas existen anticuerpos contra los receptores beta 1 y beta 2, lo que altera la respuesta inotrópica y cronotrópica a la dobutamina, teniendo en cuenta que esta medicación es principalmente beta agonista con respuesta alfa leve.

Por esta razón se observa incompetencia cronotrópica como respuesta al estímulo con dobutamina, con respuesta plana debida a la disminución de la capacidad de los receptores beta para responder por el daño producido por los anticuerpos contra estas estructuras²¹.

En las dosis máximas se observa una respuesta plana versus una respuesta bifásica debida a diferentes mecanismos como compromiso de la microvasculatura, disfunción de los receptores beta, alteraciones en las miofibrillas y en su contenido de colágeno⁷.

Los pacientes chagásicos con ecocardiograma basal normal sin evidencia de alteraciones segmentarias o quienes tienen trastornos

segmentarios, pueden experimentar respuesta plana en la reserva contráctil, incompetencia cronotrópica y respuesta bifásica inotrópica, esta última similar a la encontrada en pacientes con enfermedad coronaria²², a pesar de tener coronarias epicárdicas sanas en las angiografías.

En cuanto a la respuesta al estímulo de atropina se ha observado una respuesta anormal, inversamente relacionada con el grado de dilatación y disfunción ventricular. En el 62% de los pacientes con respuestas anormales al estímulo atropínico, se observa hipoquinesia difusa y aumento de los volúmenes, especialmente diastólicos, con promedios entre 190 mL/m², indicando que entre más anormal es la respuesta al estímulo de atropina, mayor es el compromiso en la contractilidad y en la dilatación ventricular²³.

Bibliografía

- Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease. *Curr Probl Cardiol* 1995; 20: (12) 825-928.
- Acquatella H, Piras R. Chagas disease. *Curr Op Cardiol* 1993; 8: 463-472.
- Oliveira JSM, Mello de Oliveira JA. Apical aneurysm of Chagas heart disease. *Brit Heart J* 1981; 46: 432-45.
- Acquatella H, Mattia MT. Cases records of the Massachusetts General Hospital. A native of El Salvador with tachycardia and syncope. *N Eng J Med* 1993; 329: 488-496.
- Rodriguez-Salas LA, Klein E, Acquatella H. Echocardiographic and clinical predictors of mortality in chronic Chagas' disease. *Echocardiography* 1998; 15 (3): 271-278.
- Acquatella H, Schiller NB. M-mode and two dimensional echocardiogram in Chagas heart disease. *Circulation* 1980; 62: 787-799.
- Morris SA, Tanowitz HB. Pathophysiological insights into the cardiomyopathies of Chagas disease. *Circulation* 1990; 82: 1900-1909.
- Laranja FS, Dias E. Chagas disease: a clinical, epidemiological and pathological study. *Circulation* 1956; 14: 1035-1060.
- Rosenbaum MB. Chagas myocardiopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 1964; 7: 199-225.
- Barros MVL, Machado. Diastolic function in Chagas disease: an echo and tissue Doppler imaging study. *Eur J Echo* 2004; 5: 182-186.
- Caso P, Galderisi. Regional diastolic function in normotensive vs. hypertensive subjects; comparison using Doppler myocardial imaging. *G Ital Cardiol* 1997; 27: 901-907.
- Barros MVL, Rocha MOC, Ribeiro ALP, et al. Tissue Doppler imaging in the evaluation of the regional diastolic function in Chagas' disease. *Eur J Echocardiogr* 2001; 2: 94-9.
- Nagueh SF, Middleton KJ, Zoghbi W. Doppler Tissue imaging a non invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-33.
- Migliore RA, Adaniya ME, Tamagusuku H, Lapuente A. Assessment of diastolic function in Chagas disease with pulsed Doppler tissue imaging. *Arch Cardiol Mex* 2004; 74 (1): 31-8.
- Barros MV, Machado FS, Ribeiro AL, Da Costa Rocha MO. Detection of early right ventricular dysfunction in Chagas' disease using Doppler tissue imaging. *Am Soc Echocardiograph* 2002; 15 (10 Pt 2): 1197-201.
- Barros MV, Ribeiro AL, Machado FS, Rocha MO. Doppler tissue imaging to assess systolic function in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2003; 80 (1): 36-40, 31-5.
- Montes de Oca M, Torres SH, Loyo JG, Vazquez F, Hernandez N, Anchustegui B, et al. Exercise performance and skeletal muscles in patients with advanced Chagas disease. *Chest* 2004; 125 (4): 1306-14.
- Oliveira FP. Gas exchange during exercise in different evolutionary stages of chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol* 2000; 75 (6): 481-98.
- Torres FW, Acquatella H, Condado JA, Dinsmore R, Palacios IF. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. *Am Heart J* 1995; 129 (5): 995-1001.
- Torres FW, Acquatella H, Condado JA. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas heart disease. *Am Heart J* 1995; 129: 995-1001.
- Ferrar I, Levin MJ. Molecular mimicry between the immunodominant ribosomal protein PO of *Trypanosoma cruzi* and a functional epitope of the beta 1 adrenergic receptor. *J Exp Med* 1995; 182: 59-65.
- Acquatella H, et al. Limited contractile reserve in Chagas disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (2): 522-9.
- Davila DF, Donis JH, Navas M. Response of heart rate to atropine and left ventricular function in Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 1988; 21 (2): 143-56.

Valoración no invasiva e invasiva de la enfermedad de Chagas

Juan J. Bermúdez, MD.

El objetivo principal de la evaluación no invasiva e invasiva en los pacientes con enfermedad de Chagas, es determinar la severidad del compromiso y el pronóstico que permitan orientar la conducta más adecuada en cada caso. Para la valoración inicial se requiere una historia clínica completa, una radiografía de tórax y un electrocardiograma de 12 derivaciones. Los sujetos asintomáticos, con exámenes paraclínicos normales, no requieren más estudios; los pacientes sintomáticos o con hallazgos anormales deben estudiarse con un ecocardiograma bidimensional transtorácico para establecer la fracción de eyección. En pacientes sintomáticos por palpitaciones, angina, presíncope, síncope inexplicado y/o muerte súbita se pueden utilizar métodos complementarios como: prueba de esfuerzo, prueba de mesa basculante, monitoreo de Holter de 24 horas, electrocardiograma de señal promediada, perfusión miocárdica, cateterismo cardíaco con arteriografía coronaria, sensibilidad barorrefleja, variabilidad de la frecuencia cardíaca, imágenes de resonancia magnética, estudio electrofisiológico y hasta monitor de eventos cardíacos implantable¹.

Electrocardiograma de 12 derivaciones

Las alteraciones más comunes en un electrocardiograma de rutina son el bloqueo de rama derecha del haz de His, a menudo asociado con hemibloqueo izquierdo anterosuperior, con cambios difusos en el segmento ST y la onda T, extrasístoles ventriculares que pueden ser multifocales y polimórficas, y episodios de taquicardia ventricular no sostenida. Otros hallazgos frecuentes son ondas Q anormales, bradicardia sinusal anormal y varios grados de bloqueo aurículo-ventricular. En estadios más avanzados de la enfermedad ocurre fibrilación auricular y bajo voltaje del QRS².

Radiografía de tórax

El hallazgo radiográfico más común es la cardiomegalia con congestión pulmonar leve o ausente³. En estudios iniciales de la enfermedad puede ser normal.

Monitorización electrocardiográfica de 24 horas (Holter)

Virtualmente pueden ocurrir todos los tipos de arritmias ventriculares y auriculares incluyendo disfunción del nodo sinusal, bloqueos aurículo-ventriculares completos intermitentes y arritmias ventriculares complejas⁴.

Permite establecer la presencia de bradicardia sinusal, pausas sinusales, bloqueos de la unión AV, extrasístoles ventriculares o taquicardia ventricular. En sujetos asintomáticos con serología positiva pero sin hallazgos clínicos relevantes, el estudio es normal en el 52,4%. El 20,4% presenta extrasístoles aisladas, el 20,4% tiene dupletas o taquicardia ventricular no sostenida y el 6,7% extrasístoles frecuentes⁵. La presencia de extrasístoles ventriculares frecuentes o de taquicardia ventricular no sostenida, son predictores independientes de muerte súbita o de taquicardia ventricular sostenida.

Ecocardiograma bidimensional transtorácico

En estadios tempranos puede ser normal pero puede documentar una o más áreas de hipocinesia, acinesia o discinesia, incluyendo la más típica y patognomónica que es el aneurisma apical ventricular izquierdo. La enfermedad más avanzada se determina por la presencia de dilatación ventricular global e hipocinesia difusa, a menudo asociadas con insuficiencia mitral y tricúspide⁶.

Prueba de esfuerzo

Su utilidad es limitada para la evaluación de pacientes que consultan por dolor torácico, debido a que la mayoría presentan anomalías en el electrocardiograma basal. Sin embargo, este test puede constituir una alternativa al Holter para la detección de arritmias ventriculares relacionadas con el ejercicio. En pacientes chagásicos se puede detectar incompetencia cronotrópica de-

bido a la denervación parasimpática del nodo sinusal⁷. En un estudio que incluyó pacientes con cardiomiopatía de Chagas y extrasístoles ventriculares frecuentes (> 10/hora), se demostró mayor riesgo de muerte súbita a dos años en los pacientes que presentaron taquicardia ventricular sostenida o no sostenida durante la prueba de esfuerzo⁸.

Ventriculografía isotópica

Aunque se usa con menor frecuencia que el ecocardiograma para propósitos clínicos, la ventriculografía isotópica ha sido empleada en investigaciones con el objetivo de detectar de manera temprana el compromiso de la función biventricular. Algunos trastornos en la contractilidad segmentaria y disfunción ventricular derecha, pueden detectarse en pacientes con la forma indeterminada o digestiva aislada de la enfermedad, en quienes la función ventricular izquierda aún está preservada⁹.

Perfusión miocárdica

Los defectos de perfusión, transitorios reversibles o permanentes usualmente se detectan en pacientes con dolor torácico anginoso. Las anomalías en la perfusión ocurren en la presencia de arterias coronarias epicárdicas normales y probablemente representan anomalías de la microvasculatura coronaria o áreas de fibrosis miocárdica¹⁰.

Cateterismo cardíaco con arteriografía coronaria

Este procedimiento puede ser imperativo en pacientes sintomáticos con hallazgos electrocardiográficos o por medicina nuclear que sugieren enfermedad coronaria, para confirmar o para excluir la presencia de enfermedad obstructiva en las arterias coronarias epicárdicas. También documenta la presencia de anomalías en la contractilidad segmentaria que pueden estar acompañadas de trombosis mural.

Electrocardiograma de señal promediada

La aparición de potenciales tardíos también parece correlacionarse con el grado de disfunción miocárdica¹¹. En la cardiomiopatía por enfermedad de Chagas se ha establecido una sensibilidad entre el 78% al 87,5% con una especificidad del 58% al 70%, valor predictivo positivo del 22,5% y valor predictivo negativo del 97,8%. En un estudio en presencia de bloqueo completo de rama derecha del haz de His, al tomar la raíz cuadrada promedio de la amplitud en los últimos 40 ms (RMS 40) como anormal si es menor o igual a 14 microV, se estableció una sensibilidad de 66% con una especificidad del 52%. En la cardiomiopatía por enfermedad de Chagas, se postula que el sitio de origen de los potenciales tardíos se encuentra en los límites de los aneurismas ventriculares o en el compromiso de la microvasculatura coronaria que produce áreas pequeñas de fibrosis miocárdica¹².

Imágenes por resonancia magnética

Este método es potencialmente útil para documentar miocarditis subyacente y para proveer una precisión anatómica y funcional del compromiso cardíaco¹³.

Prueba de mesa basculante

Se indica en pacientes chagásicos con sospecha de síncope neurocardiogénico, hipotensión ortostática e hipersensibilidad del seno carotídeo.

Evaluación autonómica cardíaca

La disfunción autonómica cardíaca, sobre todo parasimpática, puede documentarse en pacientes chagásicos (incluso en aquellos con enfermedad digestiva aislada), cuya respuesta cardíaca a algunos exámenes autonómicos (incluyendo la medición de la variabilidad RR) está comprometida, en comparación con sujetos controles. Sin embargo, estas anomalías no se correlacionan con algunos de los síntomas ni causan hipotensión postural¹⁴.

Estudio electrofisiológico

Este examen se indica en casos seleccionados para evaluar la función del nodo sinusal y la conducción atrio-ventricular, cuando el origen de los síntomas permanece incierto después de la evaluación no invasiva. Aunque no hay evidencia definitiva de su beneficio, este procedimiento también es útil en los sobrevivientes de muerte cardíaca súbita y en aquellos pacientes con taquicardia ventricular sostenida para determinar el pronóstico y seleccionar el tratamiento apropiado (médico, quirúrgico o con dispositivos cardíacos implantables). En el estudio electrofisiológico se logra inducir taquicardia ventricular en pacientes sintomáticos con dupleta ventricular y taquicardia ventricular no sostenida hasta en el 95% de los casos, en el 85% con la estimulación en el ápex del ventrículo derecho y en el 15% en el tracto de salida del ventrículo derecho¹⁵.

Este estudio no tiene papel pronóstico importante porque la mayoría de pacientes tenía función ventricular izquierda conservada y había presentado taquicardia ventricular no sostenida o arritmia espontánea. La estimulación ventricular programada no indujo taquicardia ventricular sostenida en ninguno de los 72 pacientes con 400 a 1.200 extrasístoles ventriculares por hora; en el 35% de los pacientes se documentó taquicardia ventricular no sostenida durante el Holter. El promedio de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en este grupo fue del 60%. Durante un seguimiento promedio de 36 meses sólo 1 de los 72 pacientes presentó taquicardia ventricular sostenida espontánea¹⁶.

Monitor de eventos cardíacos implantable

Se indica en pacientes que persisten con síncope inexplicado a pesar de la evaluación diagnóstica no invasiva e invasiva, pero su utilidad en pacientes con cardiomiopatía por enfermedad de Chagas, aún no se ha evaluado.

Bibliografía

1. Martinelli Filho M, Sosa E, Nishioka S, et al. Clinical and electrophysiologic features of syncope in chronic Chagas heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 563-70.
2. Garzon SAC, Lorga AM, Nicolau JC. Electrocardiography in Chagas heart disease. *Sao Paulo Med J* 1995; 113: 802-13.
3. Marin-Neto JA, Simoes MV, Lima AV. Chagas heart disease. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72 (3): 264-280.
4. Cirupi CJ, Moffa PJ, Barbosa AS, et al. Holter monitoring in Chagas heart disease. *Sao Paulo Med J* 1995; 113: 835-40.
5. Rassi Jr A, Rassi SG, et al. Frecuencia e grau da extra-sístolia ventricular á electrocardiografia dinamica (sistema de Holter de 24 horas) na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1991; 57 (supl C): C134.
6. Maciel BC, Almeida-Filho OC, Schmidt A, Marin-Neto JA. Ventricular function in Chagas heart disease. *Sao Paulo Med J* 1995; 113: 814-20.
7. Simoes MV, Ayres Neto EM, Attab dos Santos JL, et al. Detecção de isquemia miocárdica em chagásicos crônicos com precordialgia atípica pelos testes de esforço e Holter. *Arq Bras Cardiol* 1993; 60: 315.
8. De paola AA, Gomes JA, Tercian AB, Miyamoto MH, Martinez EE. Ventricular tachycardia during exercise testing as a predictor of sudden death in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Br Heart J* 1995; 74 (3): 293-5.
9. Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin-Filho A, Simoes MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol* 1998; 65: 261-9.
10. Marin-Neto JA, Marzullo P, Ayres-Neto EM, et al. Myocardial perfusion disturbances detected by Te-microspheres in Chagas patients with angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 1995; 92: 1-471.
11. Carrasco-GH, Jugo D, Medina R, Castillo C, Miranda P. Electrocardiograma de alta resolución y variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes chagásicos crónicos. *Arch Inst Cardiol Méx* 1997; 67: 277-85.
12. De Moraes AP, Moffa PJ, Sosa EA, et al. Signal-averaged electrocardiogram in chronic Chagas heart disease. *Rev Paul Med* 1995; 113 (2): 851-7.
13. Kalil Filho R, de Albuquerque CP. Magnetic resonance imaging in Chagas heart disease. *Rev Paul Med* 1995; 113: 880-3.
14. Amorim DS, Marin-Neto JA. Functional alterations of the autonomic nervous system in Chagas heart disease. *Sao Paulo Med* 1995; 113: 772-83.
15. Halperin C, Rassi S. Clinical Relevance of invasive electrophysiologic studies in patients with Chagas' disease. In: Tentori MC, Segura EL, Hayes DL. Arrhythmia management in Chagas' disease, New York: Futura; 2000. p. 83-93.
16. Scanavacca M, Sosa EA. Electrophysiologic study in chronic Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J* 1995; 113: 841-50.

Disfunción sinusal y enfermedad del sistema de conducción en la enfermedad de Chagas

◆ Luis F. Pava, MD., PhD.

Introducción

La enfermedad de Chagas debe su nombre al médico brasileño Carlos Chagas (1879-1933), quien la describió por primera vez y observó que los síntomas no correspondían a la malaria. Halló, además, el patógeno causante y describió el ciclo del *Trypanosoma cruzi*, denominado así en honor a su profesor Oswaldo Cruz¹.

En este capítulo se tratará de manera breve la asociación de la enfermedad de Chagas con las bradiarritmias y su correlación patológica propuesta.

Patogénesis de la enfermedad y de las bradiarritmias en la enfermedad de Chagas

Por lo general, en la fase aguda de la enfermedad no se observan bradiarritmias (disfunción sinusal ni bloqueo aurículo-ventricular), si bien son más frecuentes en la fase crónica y evolucionada de la cardiopatía, puede presentarse disfunción sinusal o bloqueo aurículo-ventricular como síntoma principal o inicial². En ocasiones, la fase aguda produce cambios electrocardiográficos como prolongación del intervalo PR secundario a la inflamación del tejido de conducción aurículo-ventricular, cambios inespecíficos de la T y del segmento ST y disminución del voltaje de los complejos QRS³. Ya en la fase crónica, las manifestaciones electrocardiográficas más frecuentes de los enfermos afectados son el bloqueo de rama derecha, el hemibloqueo antero-superior izquierdo, las extrasístoles ventriculares y la fibrilación auricular⁴.

La patogénesis de la enfermedad se describe en detalle en el capítulo "Etiología, fisiopatología e inmunología de la enfermedad de Chagas".

De manera rutinaria se encuentran lesiones de los nervios cardíacos en pacientes con enfermedad crónica de Chagas, con evidencia de un predominio en la denervación parasimpática. Las lesiones microscópicas son lesiones difusas, con predominio de la fibrosis, particularmente del ventrículo izquierdo y se suele observar un infiltrado celular crónico compuesto de

linfocitos, células plasmáticas y a veces macrófagos. La afectación preferencial en la enfermedad de Chagas de la rama derecha y el fascículo anterior de la izquierda, pueden explicarse por la inflamación y los cambios fibróticos intensos a estos niveles, sin ser infrecuente la presencia de bloqueo bifascicular en los estadios avanzados de la enfermedad⁵.

Apoyando el daño neuronal, Villar y colaboradores encontraron daño eferente vagal en estadios precoces de la enfermedad de Chagas, en individuos asintomáticos, independientemente de si tenían o no anomalías en el electrocardiograma, evaluados mediante pruebas autonómicas⁶. El daño neuronal del sistema autonómico es bien conocido por la destrucción de los ejes de las neuronas y la desmielinización; se han encontrado toxinas neuropáticas producidas por los parásitos muertos, las cuales son las principales responsables del daño neuronal. Barreto y colaboradores compararon la histología de 38 pacientes con insuficiencia cardíaca, 16 de ellos con cardiopatía dilatada por enfermedad de Chagas y el resto con cardiomiopatía dilatada (no Chagas), en clase funcional II y III, en quienes se obtuvieron muestras de biopsia endomiocárdica. Los pacientes con enfermedad de Chagas tuvieron un patrón más fibrótico, con mayor hipertrofia de los miocitos y mayor afectación multifocal que los pacientes con cardiomiopatía idiopática, sin ser dichos hallazgos específicos de la enfermedad de Chagas⁷. De igual manera, Tostes y colaboradores encontraron que en 11 especímenes de cadáveres de pacientes chagásicos, los eventos celulares de apoptosis y la hipertrofia celular, fueron significativamente más numerosos que en los especímenes de 11 cadáveres con cardiopatía dilatada no chagásica⁸. La inmunidad se discute como única causa de la miocarditis en la enfermedad de Chagas; sin embargo no ocurre lo mismo con la existencia de homologías moleculares entre el parásito y las moléculas del huésped, como la existente entre el epítipo B13 del *Tripanosoma* y la cadena pesada de la miosina cardíaca, o aquella entre las proteínas

del ribosoma parasitario, proteínas P humanas y la función extra-celular de los receptores beta 1 humanos⁹.

Enfermedad del nodo sinusal

La afectación del nodo sinusal a largo plazo en la enfermedad de Chagas, consiste en un compromiso de las células (miocitos auriculares y células especializadas del nodo sinusal), infiltrado inflamatorio crónico de células mononucleadas, reemplazo del tejido normal por fibrosis con cicatrización y disfunción del nodo sinusal con mayor o menor expresión clínica. Según algunos autores, el diagnóstico clínico de disfunción sinusal en la enfermedad de Chagas, es muy variable, ya que ocurre en el 5% y el 10% de los afectados en fase crónica; parece que la lesión del nodo sinusal es invariable, pero para que la disfunción sea muy evidente, la destrucción de este tejido debe ser muy extensa¹⁰.

Morillo y colaboradores describieron que la inducción de bloqueo autonómico mediante la técnica descrita por Jose y Collison¹¹ aplicando 0,04 mg/kg de atropina seguida de 0,2 mg/kg de propranolol, mostraba una frecuencia cardíaca intrínseca significativamente más baja, comparada con controles. Caeiro y colaboradores¹² habían evaluado la frecuencia cardíaca intrínseca de cuatro grupos de pacientes:

1. Asintomáticos con serología positiva y electrocardiograma normal.
2. Asintomáticos con serología positiva y electrocardiograma anormal.
3. Pacientes con insuficiencia cardíaca y serología positiva.
4. Un grupo control.

La frecuencia cardíaca después del bloqueo vagal con atropina en el grupo 1 y 2, estuvo atenuada y severamente atenuada en el grupo 3 cuando la compararon con el grupo control. Resultados similares se observaron cuando se obtuvo la frecuencia cardíaca intrínseca después de la aplicación de propranolol, por lo cual los autores sugieren que no sólo existe una atenua-

ción cardiovagal expresada como falta de taquicardización con la atropina, sino también una afectación intrínseca del nodo sinusal, expresada como una frecuencia intrínseca muy baja (después de denervación) en pacientes con enfermedad de Chagas. También se ha utilizado la ecocardiografía de estrés con dobutamina, pues puede desenmascarar la incompetencia cronotrópica asintomática y permitir la evaluación de la limitada reserva contráctil en los pacientes con enfermedad sintomática¹³.

Enfermedad de la conducción aurículo-ventricular

La enfermedad del nodo aurículo-ventricular es infrecuente, de manera que el bloqueo aurículo-ventricular completo con ritmo de escape estrecho no es típico de la enfermedad de Chagas. El His se afecta de manera infrecuente, siendo el bloqueo completo una consecuencia del bloqueo intraventricular de las ramas derechas y fascículos de la izquierda, antes que del propio His. Después de la muerte súbita por taquiarritmias ventriculares, en orden de gravedad siguen la insuficiencia cardíaca y el bloqueo aurículo-ventricular. La primera rama en afectarse es la derecha; después se observa la del fascículo antero-superior de la rama izquierda. La afectación del fascículo posterior es infrecuente, pero es un marcador de gravedad de la enfermedad de la conducción. Así, con frecuencia en estadios avanzados de la enfermedad, los pacientes presentan conducción mono-fascicular, con episodios de bloqueo AV completo intermitentes como una causa más de síncope o crisis de Stokes-Adams¹⁴.

En el registro de desfibriladores colombianos del año 2000, tres centros analizaron las características de 28 pacientes con enfermedad de Chagas y de 67 pacientes con otro tipo de cardiopatía, en especial isquémica. El 32% de los pacientes chagásicos requirió estimulación de marcapasos adicional, casi todos por disfunción sinusal, frente a ninguno de los pacientes con otro tipo de cardiopatía, lo que indicó alta prevalencia de disfunción sinusal en estadios avan-

zados de la enfermedad. Finalmente, de Oliveira y colaboradores¹⁵ demostraron factores humorales (anticuerpos) causantes de bloqueo aurículo-ventricular en la enfermedad de Chagas; el experimento se desarrolló sobre corazones de conejos adultos sanos a los que se les adicionó suero de seis enfermos chagásicos con arritmias cardíacas complejas, y se observó una disminución significativa de la frecuencia cardíaca o bloqueo aurículo-ventricular variable, a diferencia de lo que ocurrió en los corazones perfundidos con suero de cuatro pacientes con enfermedad de Chagas pero asintomáticos, y de dos grupos control de 10 pacientes (síndrome de Wolff-Parkinson-White y post-quirúrgicos de ortopedia), en quienes no se observó variación de la frecuencia cardíaca. El cambio en la frecuencia cardíaca se detectó en las IgG, mediante la activación de los receptores parasimpáticos muscarínicos, cuyos efectos fueron bloqueados por la atropina.

En resumen, la enfermedad de Chagas es causante de bradiarritmias sintomáticas en pacientes con enfermedad crónica, en especial cuando la enfermedad está más avanzada. Los cambios en el nodo sinusal causantes de disfunción sinusal y de la conducción intraventricular por las ramas derecha e izquierda, causantes de diferentes grados de bloqueo aurículo-ventricular, se pueden explicar por el daño de los tejidos especializados de excito-conducción y contráctil, secundarios a la inflamación crónica seguida de fibrosis y cicatrización. Existen abundantes modelos humanos y experimentales que dan soporte al daño cardiovascular por lesión neuronal directa y autonómica, y por auto-inmunidad humoral y tisular, todo ello añadido al propio daño causado por los Tripanosomas.

Bibliografía

1. Chagas C. Procesos patojenicos da tripanosomiase americana. Mem Inst Oswaldo Cruz 1916; VIII: 5-36.
2. Bestetti RB, Cury PM, Theodoropoulos et al. *Trypanosoma cruzi* myocardial infection reactivation presenting as complete atrioventricular block in a Chagas' heart transplant recipient. Cardiovasc Pathol 2004; 13: 323-6.

3. Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A. Chagas' disease; a clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation* 1956; 14: 1035-1060.
4. Bestetti RB, Dalbo CM, Freitas QC, et al. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology* 1994; 84: 261.
5. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease. *Curr Probl Cardiol* 1995; 20: 825.
6. Villar JC, León H, Morillo CA. Cardiovascular autonomic function testing in asymptomatic *T. cruzi* carriers: a sensitive method to identify subclinical Chagas' disease. *Int J Cardiol* 2004; 93: 189-95.
7. Barreto AC, Higuchi ML, Da Luz PL et al. Comparison of histologic changes in Chagas' cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol* 1989; 52: 79-83.
8. Tostes S Jr, Bertulucci Rocha-Rodríguez D, de Araujo Pereira G, et al. Myocardocyte apoptosis in heart failure in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol* 2005; 99: 233-7.
9. Iwai LK, Juliano MA, Kalil J, et al. T-cell molecular mimicry in Chagas disease: identification and partial structural analysis of multiple cross-reactive epitopes between *Trypanosoma cruzi* B13 and cardiac myosin heavy chain. *J Autoimmun* 2005; 24: 111-117.
10. Thery C, Gosselin B, Lekieffre J, et al. Pathology of sinoatrial node. Correlations in electrocardiographic findings in 111 patients. *Am Heart J* 1977; 93: 735-740.
11. Jose AD, Collison D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res* 1970; 4: 160-167.
12. Caeiro T, Iosa D. Chronic Chagas' disease: possible mechanism of sinus bradycardia. *Can J Cardiol* 1994; 10: 765-8.
13. Acquatella H, Pérez JE, Condado JA, et al. Limited myocardial contractile reserve and chronotropic incompetence in patients with chronic Chagas' disease: assessment by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999; 3: 22.
14. Rosebaum MB, Álvarez AJ. Electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J* 1955; 50: 492-527.
15. de Oliveira SF, Pedrosa RC, Nascimento JH, et al. Sera from chronic chagasic patients with complex cardiac arrhythmias depress electrogenesis and conduction in isolated rabbit hearts. *Circulation* 1997; 96: 203-217.

Marcapasos en enfermedad de Chagas

◆ Diego A. Rodríguez, MD.

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana, fue descrita en la región de Minas Gerais (Brasil) por Carlos Chagas en 1909¹. Se trata de una zoonosis causada por el *Trypanosoma cruzi*; ésta se presenta en Centro y Sur América, donde causa importante morbilidad y mortalidad. Se estima que en la actualidad hay entre 16 y 18 millones de personas infectadas y que la mortalidad anual aproximada es de 50.000 casos con una población de riesgo de aproximadamente 100 millones de personas². En Colombia existen aproximadamente 1´200.000 personas infectadas, de las cuales el 25% desarrollará la fase crónica de la enfermedad.

Las manifestaciones electrocardiográficas en la cardiopatía chagásica crónica son variadas. En un estudio de 120 casos seleccionados de pacientes con manifestaciones eléctricas de la enfermedad, se encontró que el 40% presentaba bloqueo completo de la rama derecha del haz de His, el 57,5% bradiarritmias significativas, el 22,3% fibrilación o *flutter* auricular y el 3,3% bloqueo completo de la rama izquierda³. En otro estudio poblacional no seleccionado se observaron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de bloqueo de rama derecha (14,1%) en el grupo chagásico contra 7% en el grupo control ($p=0,019$), bloqueo bifascicular (4,4%) en el grupo chagásico, contra 0% en el grupo control ($p=0,0078$).

Las principales bradiarritmias encontradas en la cardiomiopatía chagásica sintomática son la enfermedad del nodo sinusal (29,2%) y los bloqueos aurícula-ventricular (28,3%)⁴. Las manifestaciones más comunes de estas bradiarritmias son la disnea, el presíncope y el síncope. En la mayoría de casos el diagnóstico se realiza con el electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones o con la monitorización electrocardiográfica de 24 horas (Holter); sin embargo, en algunos casos con alta sospecha clínica y sin claros hallazgos electrocardiográficos, se indica la realización de un estudio electrofisiológico^{5,6}. En el 38% de los casos de enfermedad del nodo sinusal; se encuentra síndrome de bradicardia-taquicardia y en el 70% de los casos con este síndrome hay *flutter* o fibrilación auricular. Otras manifestaciones de la enfermedad del nodo sinusal son la bradicardia sinusal, los bloqueos sino-atriales, las pausas sinusales y la respuesta cronotrópica inadecuada al ejercicio^{5,6}.

Los bloqueos AV se clasifican de acuerdo con la electrocardiografía convencional teniendo en cuenta su localización en el sistema de conducción. Los bloqueos que con mayor frecuencia se asocian a los síntomas son los de tercer grado. El pronóstico de los bloqueos en la enfermedad de Chagas

como en otras entidades, depende de la ubicación del bloqueo en el sistema de conducción AV. Aquellos que se encuentran en el nodo AV (intervalo AH prolongado), tienen un pronóstico más favorable que aquellos que se localizan en el sistema His-Purkinje (intervalo HV largo). En la serie de 120 pacientes, un total de 61 pacientes (50%) requirieron implante de marcapasos definitivo, 67% de ellos del género femenino, con una edad media de $55,1 \pm 13,9$ años⁶. Las indicaciones de implante fueron: enfermedad del nodo sinusal (52,4%), bloqueo AV de segundo y tercer grado sintomáticos (26%) y otros como fibrilación auricular con bloqueo AV o bloqueo trifascicular sintomático (21,3%). Los modos de estimulación más utilizados fueron DDD y DDDR⁷.

En los últimos años se han propuesto varias modalidades de estimulación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente en clases funcionales III y IV, refractarios al tratamiento médico y que además tengan una fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 30%, bloqueo avanzado de rama izquierda del haz de His y bloqueo AV de primer grado. La técnica más aceptada de manera global es aquella en la que se coloca un electrodo en la pared lateral del ventrículo izquierdo a través del seno coronario, otro electrodo en el ápex del ventrículo derecho y un electrodo en la aurícula derecha, con resultados alentadores desde el punto de vista de calidad de vida. Pachon y colaboradores⁷ propusieron en 1991 la técnica de dobles electrodos en el ventrículo derecho; uno ubicado hacia el *septum* interventricular, otro a nivel del ápex y el tercero en la aurícula derecha. Se incluyeron un total de 31 pacientes de los cuales 17 tenían cardiomiopatía chagásica, los que fueron asignados de manera aleatoria a estimulación convencional con dos electrodos o con tres electrodos. Se observó que los pacientes con tres electrodos tenían diferencias estadísticamente significativas en su favor con relación a los índices de calidad de vida, fracción de eyección y disminución de insuficiencia mitral⁸. Recientemente, en el registro latinoamericano de pacien-

tes que se incluyeron en el estudio CONTAK-CD (161 pacientes), 21,1% de los casos correspondían a pacientes con cardiopatía chagásica crónica. La fracción de eyección ventricular izquierda promedio de este grupo, fue de 27%. Uno de estos casos recibió el implante de un marcapasos tricameral con cardiodesfibrilador. En el análisis estadístico no se discriminaron los pacientes con cardiomiopatía chagásica.

Dentro de las complicaciones conocidas en el implante de marcapasos definitivo, se encuentra la perforación de aneurismas del *septum* interauricular con ubicación del electrodo ventricular en el ventrículo izquierdo⁹, la presencia de vena cava superior izquierda¹⁰ y la endocarditis infecciosa¹¹.

En 2004 el comité de electrofisiología de la Sociedad Colombiana de Cardiología, publicó el primer consenso de marcapasos y cardiodesfibriladores en donde se recomienda el implante de un marcapasos definitivo en pacientes con cardiopatía chagásica bajo las siguientes circunstancias¹²:

Recomendaciones para el implante de un marcapasos definitivo en pacientes con cardiopatía chagásica crónica

Clase I

Pacientes con diagnóstico de cardiopatía chagásica según criterios de la Organización Mundial de la Salud y que cursen con bradiarritmias significativas y sintomáticas. Aplican las indicaciones clase I de las recomendaciones para bloqueos AV y disfunción del nodo sinusal (Nivel de evidencia C).

Pacientes con cardiopatía chagásica crónica asociada a insuficiencia cardíaca congestiva refractaria al tratamiento médico y que cumplan las indicaciones para el implante de marcapasos tricameral (Nivel de evidencia C).

Clase II

Aplican las indicaciones clase II de las recomendaciones para bloqueos AV y disfunción del nodo sinusal (Nivel de evidencia C).

Clase III

Aplican las indicaciones clase III de las recomendaciones para bloqueos AV y disfunción del nodo sinusal (Nivel de evidencia C).

Bibliografía

1. Chagas C. Nova tripanozomia humana. Mem Inst Oswaldo Cruz 1909; 16-216.
2. Moncayo A. Progress towards the elimination of Chagas' disease in Latin America. World Health Stat 1997; Q50: 195-198.
3. Rosas F, Jumbo L, Rodríguez DA, Velasco VM. Manifestaciones electrocardiográficas de la cardiopatía de Chagas en la Fundación Clínica A. Shaio. Rev Col Cardiol 1999; 7 (6): 353.
4. Laranja F, Diaz E, Nobrega G, Miranda A. Chagas' disease: a clinical, epidemiological, and pathological study. Circulation 1956; 14: 1035-1060.
5. Benchimol CB, Krewzig R, Ginefra P, et al. A disfunção do nódulo sinusal na cardiopatia chagásica crônica. Arq Bras Cardiol 1977; 30 (5): 337-44.
6. Andrade ZA, Camara EJ, Sadigursky M, et al. Envolvimento do nódulo sinusal na doença de Chagas. Arq Bras Cardiol 1988; 50: 153-8.
7. Rodríguez DA, Jumbo L, Rosas F, Velasco VM. Marcapasos definitivos y cardiopatía de Chagas en la Fundación Clínica A. Shaio. Rev Col Cardiol 1999; 7 (6): 353.
8. Pachón JC, Pachón EI, Albornoz RN, et al. Ventricular endocardial right bifocal stimulation in the treatment of severe dilated cardiomyopathy heart failure with wide QRS. Pacing Clin Electrophysiol 2001; 24 (9 Pt 1): 1369-76.
9. Chun JK, Bode F, Wiegand UK. Left ventricular malposition of pacemaker lead in Chagas' disease. Pacing Clin Electrophysiol 2004; 27 (12): 1682-5.
10. Bestetti RB, Teno LA, Greguolo C. Superior vena cava syndrome as a complication of permanent cardiac pacemaker in a patient with Chagas' heart disease. Acta Cardiol 1993; 48 (6): 579-82.
11. Teno LA, Bestetti RB, Oliveira WM, Zanardi MC, Freitas OC, Cozac EP, et al. Tricuspid endocarditis: a rare infectious complication of cardiac pacemaker in a patient with Chagas' disease-a case report. Angiology 1993; 44 (7): 580-3.
12. Rodríguez DA. Estimulación cardíaca en cardiopatía chagásica crónica. En: Duque M. Marcapasos y cardiodesfibriladores. Medellín: Ed. Colina; 2004. p. 77-82.

Arritmias ventriculares y supraventriculares en la enfermedad de Chagas

◆ Guillermo Mora, MD.

La enfermedad de Chagas constituye, en América Latina, una importante causa de morbilidad. En Colombia se calcula que entre 700.000 y 1'200.000 personas están infectadas, un importante grupo de la población está en riesgo de contraer la infección y 20% a 30% de los infectados padecen afección cardíaca¹.

En las descripciones iniciales de Carlos Chagas sobre la enfermedad que lleva su nombre, se hace énfasis en una elevada prevalencia de disturbios del ritmo y la presencia de muerte súbita².

El sustrato anatómico de los disturbios del ritmo cardíaco en los pacientes con cardiopatía chagásica, se relaciona con la presencia de miocarditis y sus consecuencias posteriores. De esta manera, en la miocarditis chagásica crónica hay infiltrado inflamatorio linfonuclear, focos de necrosis miocítica, degeneración de células miocárdicas y fibrosis reparativa (3). Aunque el proceso es eminentemente focal, tiene una tendencia coalescente e intrínsecamente progresiva, que puede englobar extensas áreas miocárdicas³. Estas alteraciones pueden producir aumento del automatismo y condiciones que favorecen fenómenos de reentrada para el desarrollo de arritmias y muerte súbita⁴.

Las arritmias cardíacas en los pacientes con enfermedad de Chagas, al igual que en otras cardiopatías, clínicamente se manifiestan como palpitaciones, mareo, presíncope, síncope o muerte súbita; sin embargo, pueden pasar desapercibidas para el paciente⁵.

Tipos de arritmias

Arritmias ventriculares

El consenso del comité de electrofisiología de la Unión de Sociedades de Cardiología de América del Sur, dividió las arritmias ventriculares secundarias a cardiopatía chagásica crónica, en aisladas y repetitivas. Se definen como repetitivas aquellas arritmias ventriculares que suceden dos o más veces seguidas. Se consideran aisladas aquellas arritmias ventriculares que no satisfacen la anterior definición⁶.

En las diferentes formas de enfermedad de Chagas ya sea indeterminada, cardíaca, cardiodigestiva y digestiva el Holter de 24 horas muestra pre-

valencia de arritmias ventriculares aisladas en 74% a 88% de los casos⁷. Las arritmias sostenidas son mucho más frecuentes en los pacientes con las formas cardíaca y cardiodigestiva⁷.

La detección de extrasístoles ventriculares en el electrocardiograma o de taquicardia ventricular no sostenida en el Holter, se asocia con reducción en la expectativa de vida en los pacientes con enfermedad de Chagas^{8,9}. En pacientes con electrocardiograma normal o con menos de 100 extrasístoles ventriculares en 24 horas, la sobrevida a siete años es del 100%. En pacientes con taquicardia ventricular no sostenida sin cardiomegalia, la sobrevida a siete años es del 48% y si se asocia con cardiomegalia disminuye al 29%. La taquicardia ventricular no sostenida se presenta en el 40% de los pacientes con trastornos leves de la contractilidad y en el 90% de pacientes con falla cardíaca¹⁰. No obstante, la presencia de taquicardia ventricular sostenida es el mejor predictor de sobrevida. Un estudio encontró que la presencia de esta arritmia se asocia con mortalidad del 100% a ocho años; aún así, estos pacientes recibían tratamiento con quinidina que pudo haber influido en el mal pronóstico¹⁰. El mecanismo más común para el desarrollo de arritmias ventriculares sostenidas es la reentrada¹¹ porque con la estimulación ventricular programada se reproduce la arritmia en 80% a 95% de los pacientes¹². Pese a la presencia de aneurisma apical en muchos de los pacientes con cardiopatía chagásica, el sitio de origen de la mayoría de taquicardias ventriculares sostenidas se localiza en la región inferior lateral del ventrículo izquierdo en sus segmentos basales¹³, usualmente como resultado de macro-reentradas que ocurren en la región intramiocárdica o subepicárdica¹⁴. Aunque el desarrollo de taquicardia ventricular por reentrada rama a rama es teóricamente posible, este mecanismo no se ha descrito en la enfermedad de Chagas pese al trastorno de conducción del sistema His-Purkinje detectado en muchos de estos pacientes.

Los pacientes con taquicardia ventricular sostenida tienen, con mayor frecuencia, hemibloqueo

anterior superior o bloqueo bifascicular que bloqueo de rama derecha aislado; igualmente, tienen cambios del segmento ST y de la onda T asociados a dolor torácico¹⁵.

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular puede encontrarse habitualmente en las formas avanzadas de compromiso cardíaco en la enfermedad de Chagas, y por lo general se comporta como en otras cardiopatías, excepto por presentarse más con una respuesta ventricular lenta.

Síncope

En pacientes con cardiopatía chagásica y síncope de origen desconocido, el estudio electrofisiológico muestra inducción de taquicardia ventricular sostenida (44% a 77%), seguida por alteraciones de la conducción del sistema His-Purkinje (21%)^{16,17}. Entre 19% a 22% presentan taquicardia ventricular y trastornos de la conducción.

Investigación diagnóstica

En pacientes seropositivos para enfermedad de Chagas que son asintomáticos, con examen físico, electrocardiograma y radiografía de tórax normales no se deben hacer más estudios ya que el pronóstico es excelente¹⁸.

Si el paciente muestra síntomas o si hay alteraciones en los exámenes complementarios, la primera medida que se debe acatar es determinar la función ventricular, lo cual se realiza con ecocardiograma.

Test de Holter

El hallazgo de alteraciones electrocardiográficas en el Holter asociadas a síntomas, como por ejemplo bradicardias severas, pausas, bloqueo AV o taquicardia ventricular sostenida, será muy útil en el diagnóstico de estos pacientes.

El hallazgo de taquicardia ventricular no sostenida puede sugerir un mecanismo arritmico de los síntomas y se asocia definitivamente con la reducción en la expectativa de vida⁹.

Prueba de esfuerzo

El ejercicio produce alteraciones que incrementan las catecolaminas circulantes y el tono simpático. Estos cambios pueden afectar el miocardio e iniciar arritmias ventriculares, en especial en pacientes con cardiopatía y disfunción ventricular.

Un estudio evaluó la utilidad pronóstica de la prueba de esfuerzo en pacientes con cardiopatía chagásica¹⁹ y arritmia ventricular (más de 10 extrasístoles ventriculares por hora). Se evaluaron 69 pacientes, 44 de los cuales desarrollaron taquicardia ventricular con el esfuerzo (taquicardia ventricular sostenida en 5 pacientes y taquicardia ventricular no sostenida en 39 pacientes), 22 no presentaron la arritmia. En el seguimiento a dos años 7 murieron de manera súbita. En el grupo que no presentó taquicardia ventricular no hubo mortalidad en el seguimiento ($p < 0,05$). En este estudio los pacientes tenían, en la mayoría de los casos, buena fracción de eyección y adecuada clase funcional, lo que hace que el hallazgo de taquicardia ventricular con el esfuerzo aun en pacientes no severamente comprometidos por su cardiopatía, tenga una importante implicación pronóstica.

Electrocardiograma de señal promediada

La detección de potenciales de bajo voltaje al final del QRS, se ha asociado con un sustrato para el desarrollo de reentrada y arritmias ventriculares. Un estudio que evaluó 192 pacientes con cardiopatía chagásica, encontró potenciales tardíos en 78% de los pacientes con taquicardia ventricular sostenida y en 31% de los pacientes sin ella²⁰. Este estudio demuestra que al igual que en la cardiopatía isquémica, la presencia de potenciales tardíos determina un mal pronóstico para el desarrollo posterior de arritmias ventriculares sostenidas.

Estudio electrofisiológico

El estudio electrofisiológico en pacientes con cardiopatía chagásica, está indicado para evaluar taquicardias de complejo ancho, bradiarritmias cuando los métodos no invasivos no han

sido lo suficientemente adecuados para definir el diagnóstico y en pacientes sintomáticos cuando los métodos diagnósticos no invasivos no han excluido el origen arrítmico de los síntomas.

Tratamiento

El objetivo de cualquier tratamiento médico se dirige a disminuir la mortalidad y la morbilidad. Por ello, como principio general, no se deben tratar arritmias ventriculares aisladas asintomáticas ya que no mejoran el pronóstico de los pacientes.

Los pacientes con taquicardia ventricular sostenida hemodinámicamente estable y buena función ventricular, son candidatos a ablación del foco de la taquicardia por energía de radiofrecuencia²¹. Por el carácter evolutivo de la cardiomiopatía chagásica, es posible que algunos de estos pacientes requieran el implante adicional de un cardiodesfibrilador cuando se detecte deterioro de la función ventricular. En algunos pacientes la ablación requerirá mapeo epicárdico para alcanzar resultados exitosos de acuerdo con la experiencia de centros brasileños²². Los pacientes con muerte súbita o con taquicardia ventricular sostenida mal tolerada, son candidatos para el implante de cardiodesfibrilador con adecuada descarga del dispositivo en los primeros seis meses del 85%, frente al 51% en pacientes con enfermedad coronaria²³, lo que da al grupo de pacientes con cardiopatía chagásica muy mal pronóstico para recurrencias de arritmias ventriculares sostenidas. Esta impresión fue confirmada posteriormente en otro estudio que encontró que en el seguimiento a dos años, todos los pacientes con cardiodesfibrilador y cardiopatía chagásica, tenían al menos una terapia adecuada del dispositivo²⁴.

El uso de antiarrítmicos en pacientes con cardiopatía chagásica, no ha sido evaluado de forma sistemática en grandes grupos de pacientes y por ahora solamente se extrapolan los resultados de otros estudios, generalmente en el contexto de cardiopatía isquémica. En este marco no se recomienda el uso de antiarrítmicos clase I (quinidina, disopiramida, procainamida, mexiletina, propafenona o flecainide

entre otros) y se sugiere el uso de antiarrítmicos clase III (amiodarona, sotalol).

Un estudio que evaluó el tratamiento empírico de amiodarona en pacientes con cardiopatía chagásica y taquicardia ventricular sostenida, encontró que la efectividad del tratamiento antiarrítmico tenía relación directa con la clase funcional, de forma tal que en pacientes en clase funcional I ó II la recurrencia al año fue del 30% sin mortalidad, y por el contrario en pacientes en clase funcional III o IV, la recurrencia al año fue del 100% y la mortalidad del 40% (25). Por ello, en pacientes con mala función ventricular y mala clase funcional, el tratamiento no puede sustentarse sólo en el manejo con amiodarona.

Otro estudio evaluó pacientes con cardiomiopatía chagásica y buena función ventricular que ingresaban por arritmias ventriculares sostenidas; se les impregnaba con amiodarona o sotalol y se les realizaba un estudio electrofisiológico. Los pacientes con taquiarritmias ventriculares sostenidas hemodinámicamente inestables, tenían recurrencia del 69% en el seguimiento a 52 meses. Los pacientes con inducción de taquicardia ventricular no sostenida o taquicardia ventricular sostenida estables, tenían recurrencias del 22% y el 26% respectivamente. Se demostró nuevamente que el tratamiento médico (sotalol o amiodarona) no proporciona una adecuada protección para arritmias ventriculares futuras y en el mejor de los casos hay recurrencia del 22% (26). Aunque un estudio que analizó la utilidad de sotalol en taquicardia ventricular no sostenida incluía algunos pacientes con cardiopatía chagásica, no encontró cambios en la mortalidad, pero se trataba de un grupo de bajo riesgo²⁷.

Los pacientes con síncope e inducción de taquicardia ventricular sostenida en el estudio electrofisiológico, constituyen un grupo alto de riesgo, aun con tratamiento antiarrítmico. Se ha observado que hay recurrencia del 28% y mortalidad del 32%¹⁷. En el grupo con intervalo HV prolongado, el implante de marcapaso se asocia con un excelente pronóstico por la ausencia de muerte y no recurrencia del síncope.

Aunque comúnmente se administra amiodarona a pacientes con cardiopatía chagásica y taquicardia ventricular no sostenida, no hay ningún estudio que avale con suficiente evidencia la utilidad de este tratamiento en pacientes asintomáticos. Está pendiente la publicación del estudio BACCAT (Brazilian Amiodarone Chagasic Cardiomyopathy Trial) que evalúa la amiodarona en este contexto.

Existen algunas pequeñas series que han encontrado utilidad en la realización de aneurismectomía en estos pacientes con taquiarritmias ventriculares refractarias y buena función ventricular, con ausencia de eventos hasta por 18 años, pero con posterior aparición de falla cardíaca y dilatación ventricular²⁸.

No hay estudios que evalúen de forma específica el tratamiento de arritmias supraventriculares, en especial fibrilación auricular y cardiopatía chagásica. Por el momento se deben seguir los mismos lineamientos de manejo en estas arritmias, haciendo caso omiso a la presencia de enfermedad de Chagas.

Conclusiones

La enfermedad de Chagas tiene alta prevalencia en Colombia y se asocia con cardiomiopatía chagásica directa en el 20% al 30%. Una de las manifestaciones de esta cardiomiopatía es el desarrollo de arritmias ventriculares o supraventriculares. Una vez se inician estas arritmias y especialmente si se produce taquicardia ventricular no sostenida, el pronóstico empobrece. La evaluación y el tratamiento de estos trastornos del ritmo son semejantes a los que se realizan para otras cardiopatías.

Bibliografía

1. Padilla JC. Situación de la enfermedad de Chagas en Colombia. En: Guhl F. VI Reunión de la iniciativa andina para el control de la Enfermedad de Chagas. Bogotá: Corcas Editores; 2005. p. 19-24.
2. Chagas C. A forma cardíaca da trypanosomiasis americana. Arch Brasil Med 1928; 18: 46-56.
3. Koberle F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. In: Davves B. Advances in parasitology. New York: Academic Press Inc.; 1968. p. 63-116.

4. Amorim DS, Marin-Neto JA. Functional alterations of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Medical Journal/RPM* 1995; 113: 772-84.
5. Köberle F. Cardiopatía chagásica. *Hospital* 1958; 53: 311-46.
6. Consenso do Comitê de Eletrofisiologia de USCAS sobre o tratamento das arritmias ventriculares na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1994; 62: 41-3.
7. Rassi A, Rassi AG, Rassi SG et al. Frecuencia e grau da extra-sístolia ventricular a electrocardiografia dinamica (sistema de Holter de 24h) na doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1991; 57 (supl C): C134.
8. Prata A, Andrade Z, Guimaraes A. Chagas' heart disease. In: Shaper AG, Hutt M, Fejfar Z. *Cardiovascular disease in the tropics*. London: British Medical Association; 1974. p. 264-81.
9. Santana O. Arritmia ventricular e evolucao clínica de pacientes na fase crónica da doença de Chagas. Tese de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Salvador 1987; 50.
10. Rassi A, Rassi AG, Rassi SG et al. Arritmias ventriculares na doença de Chagas. Particularidades diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. *Arq Bras Cardiol* 1995; 65: 377-87.
11. Sosa E, Scanavacca M, Marcial M et al. Tratamento cirúrgico das arritmias cardíacas. Em: Cruz Filho F, Maia IG. *Eletrofisiologia clínica e Intervencionista das arritmias cardíacas*. Rio de Janeiro: 1997. p. 443-54.
12. Scanavacca M, Sosa E. Estudo eletrofisiológico na cardiopatía chagásica crónica. *Rev Soc Cardiol Estado de Sao Paulo* 1994; 4: 168-76.
13. Sarabanda A, Sosa E, Scanavacca M, et al. Correlacao entre a morfologia da taquicardia ventricular sustentada e a ventriculografia esquerda na cardiopatía chagásica crónica. *Rev Bras Marcapaso e Arritmias* 1994; 7: 143.
14. Sosa E, Scanavacca M, D'Avila A et al. Endocardial and epicardial ablation guided by nonsurgical transthoracic epicardial mapping to treat recurrent ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 229-39.
15. Bestetti R, Santos C, Machado-Junior OB et al. Clinical profile of patients with Chagas' disease before and during sustained ventricular tachycardia. *Int J Cardiol* 1990; 29: 39-46.
16. Barbosa E, Albanesi F, Ginefra P et al. Avaliacao da síncope em pacientes com cardiopatía chagásica crónica. *Arq Bras Cardiol* 1991; 57: 203-5.
17. Martinelli M, Sosa E, Nishioka S et al. Clinical and electrophysiologic features of syncope in chronic chagasic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 563-70.
18. Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol* 1985; 45-56.
19. Paola A, Gomez J, Terzian A, et al. Ventricular tachycardia during exercise testing as a predictor of sudden in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Br Med J* 1995; 74: 293-5.
20. Moraes E, Moffa P, Sosa E et al. Electrocardiograma de alta resoluzao na cardiopatía chagásica crónica. *Rev Soc Cardiol Estado de Sao Paulo* 1994; 4: 177-82.
21. Tavora MZ, Mehta N, Silva RM, et al. Characteristics and identification of sites of chagasic ventricular tachycardia by endocardial mapping. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72: 451-74.
22. Sosa E, Scanavacca M, D'Avila A, et al. Endocardial and epicardial ablation guided by nonsurgical transthoracic epicardial mapping to treat recurrent ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 229-39.
23. Rabinovich R, Muratore C, Iglesias R, et al. Time to first shock in implantable cardioverter defibrillator (ICD) patients with Chagas cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 202-5.
24. Martinelli Filho M, De Siqueira SF, Moreira H, et al. Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas' disease versus non-Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1944-6.
25. Scanavacca M, Sosa E, Lee J, et al. Terapeutica empírica com amiodarona em portadores de miocardiopatía chagásica crónica e taquicardia ventricular sustentada. *Arq Bras Cardiol* 1990; 54: 367-71.
26. Leite LR, Fenelon G, Simoes A Jr., et al. Clinical usefulness of electrophysiologic testing in patients with ventricular tachycardia and chronic chagasic cardiomyopathy treated with amiodarone or sotalol. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 567-73.
27. Maia IG, Lorga AM, de Paola AA et al. Brazilian multicenter study of sotalol effectiveness in ventricular arrhythmias. *Arq Bras Cardiol* 1996; 66: 173-8.
28. Lamourier E, Herrmann L, Martinez E, et al. Aneurysmectomy as the treatment for refractory tachycardias in patients with ventricular arrhythmias of chagasic etiology. *Arq Bras Cardiol* 1975; 28: 549-55.

Identificación de los grupos de riesgo

La mortalidad a causa de la enfermedad de Chagas se relaciona estrictamente con la presencia de compromiso cardíaco. El riesgo de muerte súbita ha sido evaluado por varios autores^{5-8, 15-17} quienes han tratado de identificar pacientes con ciertos factores que predisponen a un alto riesgo de padecer este evento catastrófico. Así, al menos en algunos estudios, se ha identificado que variables como presíncope y síncope, disfunción ventricular y falla cardíaca, arritmias ventriculares sostenidas y no sostenidas, bradiarritmias severas (disfunción del nodo sinusal y bloqueos AV avanzados), y paro cardíaco previo predisponen a riesgo de muerte súbita. Tales variables pueden clasificarse como mayores o menores como se muestra en la tabla 2.

El presíncope y el síncope son síntomas comunes en enfermedad de Chagas y pueden ser causados por bradi o taquiarritmias. En varios estudios realizados para conocer la prevalencia de estos síntomas y correlacionarlos con la presencia de arritmias cardíacas, se ha encontrado síncope o presíncope en una media del 14%, en

quienes mediante Holter se documentaron episodios de taquicardia ventricular no sostenida en el 80% y bradiarritmias en el 30%¹⁵.

Rassi y colaboradores⁷ estudiaron pacientes con arritmias ventriculares con Holter y ecocardiografía y luego de nueve años de seguimiento encontraron que de 132 muertos 74 presentaron muerte súbita. Los autores clasificaron a los pacientes como de alto riesgo si mostraban taquicardia ventricular no sostenida y disfunción ventricular, de riesgo intermedio si tenían uno de los dos factores y de bajo riesgo si carecían de estos mismos dos factores de riesgo.

La aparición de taquicardia ventricular no sostenida durante el ejercicio también es un factor de alto riesgo para muerte súbita en enfermedad de Chagas como lo demostraron De Paola y colaboradores¹⁸ en un estudio de 69 pacientes en donde se encontró muerte súbita en 16% de 44 pacientes positivos en el test de ejercicio (24 meses de seguimiento). Ninguno de los pacientes negativos para taquicardia ventricular no sostenida en la prueba de ejercicio, murió de manera súbita.

Tabla 2

PREDICTORES DE RIESGO DE MUERTE SÚBITA EN ENFERMEDAD DE CHAGAS

Predictores mayores

- ◆ Disfunción ventricular
- ◆ Taquicardia ventricular no sostenida en monitoreo Holter o test de ejercicio
- ◆ Taquicardia ventricular sostenida
- ◆ Pacientes sobrevivientes de un paro cardiopulmonar
- ◆ Bradiarritmias severas (disfunción del nodo sinusal o bloqueo AV completo)
- ◆ Síncope

Predictores menores

- ◆ Potenciales tardíos (SAECG)
- ◆ Presíncope

Variables sin valor pronóstico

- ◆ Complejos ventriculares prematuros aislados en monitoreo Holter
- ◆ Bloqueo de rama derecha aislado
- ◆ Inducción de TV o FV polimórfica con estimulación ventricular programada

Variables bajo investigación

- ◆ Dispersión del intervalo QT
- ◆ Variabilidad de la frecuencia cardíaca

TV: taquicardia ventricular. FV: fibrilación ventricular.

Indicaciones de cardiodesfibriladores en la cardiomiopatía de Chagas

Carlos A. Restrepo, MD.; Carlos A. Gómez, MD.

La enfermedad de Chagas se considera como la cuarta entidad de mayor impacto social en latinoamérica y afecta entre 16 y 18 millones de individuos, lo que la convierte en un importante problema de salud pública. Además, existen 100 millones de personas más en riesgo de adquirirla¹. A pesar de todo esto, hacen falta estudios sistematizados que permitan determinar la incidencia de muerte súbita en la población con enfermedad de Chagas, sus mecanismos, factores de riesgo y modos de prevención.

Causas de muerte en enfermedad de Chagas y frecuencia de muerte súbita

La muerte por enfermedad de Chagas puede resultar por causas cardiovasculares, que son las más comunes, y por causas no cardiovasculares. Las causas cardiovasculares se dividen en aquellas asociadas a un evento arrítmico (fibrilación ventricular o asistolia) y las no asociadas a eventos arrítmicos como la falla de bomba (falla cardíaca congestiva) o fenómenos embólicos (cerebrales, pulmonares, mesentéricos, etc.).

Las causas no cardiovasculares comprenden complicaciones de megaesófago o megacolon.

El análisis cuidadoso de la literatura permite sacar algunas conclusiones:

1. La muerte súbita, la falla cardíaca y el tromboembolismo son las principales causas de muerte.
2. La mayor o menor incidencia de cierta causa, depende de las características del grupo estudiado; la muerte súbita predomina en los pacientes ambulatorios² o con arritmias³ y la falla cardíaca predomina en los pacientes hospitalizados por descompensación³. Aunque la muerte en el paciente chagásico se asocia con el grado de compromiso cardíaco, parte de los casos corresponde a pacientes asintomáticos con alteraciones electrocardiográficas leves y sin cardiomegalia en los rayos X⁴.

Con base en los diferentes estudios y considerando los distintos estadios de la evolución de la enfermedad, se puede decir que la muerte súbita contribuye con el 55% al 65% de los casos de muerte en enfermedad de

Chagas, la falla cardíaca con el 25% al 30% y el tromboembolismo con el 10% al 15% restante⁵.

Aspectos clínicos y epidemiológicos

La muerte súbita en pacientes con enfermedad de Chagas ocurre generalmente entre los 30 y 50 años de edad⁶. Ésta, por lo general, ocurre durante actividades cotidianas y es instantánea en la mitad de los casos. En la otra mitad de los casos es precedida por síntomas premonitorios que duran segundos y raras veces minutos. A diferencia de los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica cuya muerte ocurre principalmente en las mañanas, en los pacientes con cardiopatía chagásica ésta ocurre entre las 12 del medio día y las 6 de la tarde⁷.

Mecanismos de muerte súbita

Es difícil la confirmación del mecanismo exacto de la muerte súbita en la cardiomiopatía chagásica. Sin embargo, la naturaleza arritmogénica de la enfermedad, la cual se caracteriza por arritmias ventriculares complejas, el carácter fibrótico del compromiso cardíaco, con áreas de aquinesia o disquinesia, y el mecanismo de reentrada en la taquicardia ventricular sostenida en la estimulación ventricular programada, sugieren que la fibrilación ventricular constituye el evento terminal en la mayoría de los casos de muerte súbita en la enfermedad de Chagas. Menos frecuente es la muerte por bradiarritmias o disociación electromecánica. El monitoreo electrocardiográfico ambulatorio (Holter) ha permitido recolectar información durante el evento terminal, y la fibrilación ventricular ha sido la causa de muerte en muchos de los pacientes.

El tratamiento de las arritmias malignas en la enfermedad de Chagas ha sido difícil. Algunos estudios han mostrado pobre eficacia de los medicamentos anti-arrítmicos y alta incidencia de efectos tóxicos.

En los últimos años se han propuesto diferentes estrategias terapéuticas para el manejo de la taquicardia ventricular sostenida en cardiopa-

tía chagásica crónica, entre las cuales figuran ensayos terapéuticos con anti-arrítmicos, cirugía, ablación con radiofrecuencia e implantación de cardiodesfibriladores. Infortunadamente, no hay estudios aleatorizados que permitan decir cuál de estos tratamientos es mejor.

La implantación de desfibriladores automáticos ha sido de gran utilidad en pacientes con taquicardia ventricular sostenida y en sobrevivientes de muerte súbita, principalmente en aquellos con enfermedad cardíaca isquémica, como lo han demostrado gran número de trabajos. En la cardiopatía de origen chagásico no existen dichos estudios sino algunas publicaciones descriptivas del uso y beneficio del cardiodesfibrilador.

Con la aparición de estudios como DEFINITE (Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation)⁸ y SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial)⁹, los cuales evaluaron pacientes con cardiopatía de origen no isquémico y demostraron disminución importante de la mortalidad, se amplían los horizontes en la utilidad de los desfibriladores en cardiopatías de diversas etiologías que conlleven alto riesgo de muerte súbita. Estudios previos han demostrado dos conceptos importantes relacionados con la eficacia de la terapia con cardiodesfibriladores. Primero, los pacientes con disfunción sistólica más avanzada, son los que mejor se benefician de la terapia con cardiodesfibrilador. Esto se debe probablemente a que éstos tienen un riesgo absoluto de muerte y muerte por arritmias más alto, así el beneficio absoluto es mayor. El otro concepto importante es que la eficacia del cardiodesfibrilador se relaciona con la población seleccionada de alto riesgo de muerte arritmica, comparado con el grupo de muerte de causa no arritmica.

Es claro que la principal causa de muerte en la enfermedad de Chagas es de origen arritmico y que un trabajo aleatorizado sería la mejor evidencia para el uso del cardiodesfibrilador en este grupo de pacientes. No obstante, existe inquietud por parte de algunos autores acerca de la

necesidad de un estudio aleatorizado para cada subgrupo de pacientes con alto riesgo de muerte súbita, en lugar de realizar modelos de riesgo para algunas patologías, entre esta la enfermedad de Chagas¹⁰.

Identificación de grupos de riesgo

El riesgo de muerte súbita no es el mismo en todos los pacientes con enfermedad de Chagas. Algunos estudios han identificado ciertos predictores de riesgo de muerte súbita como síncope o presíncope, disfunción ventricular y falla cardíaca, arritmias ventriculares complejas y taquicardia ventricular sostenida, bradiarritmias severas y paro cardíaco previo.

Estos factores se han clasificado como predictores mayores y menores de la siguiente forma (5):

Predictores mayores

- ◆ Disfunción ventricular.
- ◆ Taquicardia ventricular no sostenida en Holter/prueba de esfuerzo.
- ◆ Pacientes que han sufrido paro cardíaco o muerte súbita.
- ◆ Bradiarritmias severas.
- ◆ Síncope.

Predictores menores

- ◆ Potenciales tardíos.
- ◆ Pre-síncope.

Variables sin valor pronóstico

- ◆ Latidos ventriculares prematuros aislados (Holter).
- ◆ Bloqueo de rama derecha del haz de His (BRDHH) aislado.
- ◆ Inducción de taquicardia ventricular polimórfica o fibrilación ventricular en estudio electrofisiológico.

Variables a ser investigadas

- ◆ Variabilidad de la frecuencia cardíaca.
- ◆ Dispersión del QT.

Relación entre riesgo y número total de muertes súbitas en enfermedad de Chagas

De acuerdo con estimados no oficiales, ocurren alrededor de 50.000 muertes por año en pacientes con enfermedad de Chagas, de las cuales el 60% son súbitas. Esto arroja una tasa anual de muerte de 2 por cada 1.000 pacientes (entre 0,17% y 0,19%). De esta manera, para prevenir dos casos de muerte súbita en los pacientes con Chagas, sería necesario implementar cualquier intervención en 998 pacientes más, quienes no tendrían un evento en un período de un año. Por lo tanto, es necesario identificar subgrupos con mayor riesgo de muerte súbita, los cuales se obtienen con variables como disfunción ventricular, arritmias ventriculares complejas, inducción de taquicardia o historia de paro cardíaco o muerte súbita.

Resultado clínico de la implantación de un cardiodesfibrilador

En una publicación de 1998 en la revista del Colegio Americano del Corazón, Muratore reportó su experiencia con un grupo de 21 pacientes con enfermedad de Chagas a quienes se les implantó cardiodesfibrilador y se les realizó seguimiento durante un período de 31 ± 22 meses (rango 1 a 66 meses)¹¹. Allí se observó que los episodios arrítmicos eran más frecuentes que en otros grupos de pacientes y que una tercera parte de los pacientes desarrolló tormenta eléctrica, definida como episodios repetitivos de taquicardia o fibrilación ventricular que requirieron descarga en un corto período de tiempo. No es clara la razón de este fenómeno, pero la presencia de arritmias ventriculares complejas en este tipo de pacientes, puede ser una de las causas. Sin embargo, las alteraciones neurovegetativas típicas de la enfermedad pueden modificar también el sustrato electrofisiológico en estos pacientes.

Otro hallazgo interesante es la comparación hecha entre dos grupos con cardiodesfibrilador,

con respecto al tiempo del primer choque¹². Se tomaron pacientes con cardiopatía isquémica y pacientes con cardiopatía chagásica, y se observó que en un período de seguimiento de 6 meses el 51% de los pacientes con cardiopatía isquémica y el 85% de los pacientes con cardiopatía chagásica, recibieron choques apropiados ($p < 0,02$).

Recomendaciones acerca del uso de cardiodesfibrilador en cardiopatía de Chagas

Varios de estos reportes y teorías acerca de la importancia de las arritmias en la cardiopatía chagásica, permiten hacer algunas recomendaciones sobre el uso de cardiodesfibriladores en este grupo de pacientes, a pesar de no tener estudios aleatorizados y controlados.

Indicación clase I

- ♦ La implantación de desfibrilador automático está indicada en pacientes con cardiopatía chagásica crónica con taquicardia ventricular sostenida o pacientes que hayan sobrevivido a un episodio de muerte súbita.

Indicación clase II A

- ♦ Pacientes con disfunción ventricular izquierda, arritmias ventriculares complejas, quienes no han mejorado con ablación o tratamiento farmacológico.

En la medida en que se vaya incrementando el uso de los cardiodesfibriladores en pacientes con cardiomiopatía de Chagas, aparecerán nuevas publicaciones que refuercen su utilidad y probablemente incrementen las indicaciones del dispositivo.

Bibliografía

1. WHO. Control of Chagas Disease. Geneva. WHO Technical Report Series 1991; 811: 95.
2. Rassi Jr A, Waktare JEP, Rassi SG, et al. Chagas heart disease: long term prognostic significance of nonsustained ventricular tachycardia and left ventricular dysfunction. PACE 1999; 22 (Part II): 862.
3. Silva RMFL. Valor preditivo das variáveis clínicas e eletrofisiológicas nos pacientes com cardiopatía chagásica crônica e taquicardia ventricular não-sustentada – Análise terapêutica – (Tese). São Paulo: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo 1997: 147.
4. Acquatella H, Cataliotti F, Gomez-Mancebo JR, Davalos V, Villalobos L. Long-term control of Chagas disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome. Circulation 1987; 76: 556-62.
5. Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. Arq Bras Cardiol 2001; 76 (1): 75-96.
6. Bestetti RB, Freitas OC, Muccillo G, Oliveira JSM. Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with Chagas' disease. Eur Heart J 1993; 14: 1610-14.
7. Lopes ER, Cunha LFLR, Santos TAM, et al. Variações circadianas diárias semanais na morte súbita da Doença de Chagas. Arq Bras Cardiol 1993; 61: 345-8.
8. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, et al. The Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 2004; 350: 2151-2158.
9. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005; 352: 225-237.
10. Exner DV, Klein GJ. Do we need a randomized trial of defibrillator therapy in every subset of patients with increased risk of sudden death? J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: 574-77.
11. Muratore C, Rabinovich R, Iglesias R. Chaga's cardiomyopathy. Usefulness of implantable cardioverter defibrillator devices in the treatment of malignant ventricular arrhythmias. J Am Coll Cardiol 1998; 31 (suppl): 308-C.
12. Rabinovich R, Muratore C, Iglesias R, Gonzalez M, Daru V, Valentino M, et al. Time to first shock in implantable cardioverter defibrillator (ICD) patients with Chagas cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol 1999; 22 (1 Pt 2): 202-5.

Experiencia con cardiodesfibriladores en la enfermedad de Chagas en América Latina

◆ Elina M. Valero, MD.

La cardiomiopatía chagásica crónica, se puede presentar con arritmias ventriculares aún mucho antes del deterioro de la función ventricular evidente en las etapas avanzadas de la enfermedad, razón por la cual en estos pacientes no existe un fuerte valor predictivo como la fracción de eyección en la cardiopatía coronaria. Los pacientes con función ventricular prácticamente normal y un pequeño aneurisma ventricular izquierdo, pueden presentar taquicardia ventricular sostenida e incluso debutar con muerte súbita.

No hay estudios que documenten el valor predictivo de la taquicardia ventricular no sostenida en la cardiomiopatía chagásica. La arritmia ventricular compleja (extrasistolia ventricular frecuente y polifocal) así como la taquicardia ventricular no sostenida, se han reportado en las distintas publicaciones con una incidencia entre el 2% y el 71%, en tanto que la taquicardia ventricular sostenida entre el 1% y el 6% de los casos¹.

Esta disparidad en las estadísticas podría explicarse por la variedad del «genio arrítmico» de las distintas cepas de triatomos y otras causas clínicas como el estadio evolutivo de la enfermedad.

La indicación del implante de un cardiodesfibrilador en la prevención secundaria, es aceptada y constituye una indicación clase I en los consensos efectuados en la Sociedad Argentina de Cardiología de acuerdo con los lineamientos de las Guías de la *Heart Rhythm Society* y el *American College of Cardiology*².

En 1995 se inició en América Latina un registro abierto prospectivo para el seguimiento de pacientes con implante de cardiodesfibrilador Biotronik® denominado *ICD Labor Registry*³ en el cual participan, hasta la fecha, ocho países (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Cuba, México, Uruguay y Venezuela) con 128 investigadores de 89 centros asistenciales y en el que se han incorporado 923 pacientes.

En esta presentación se analizan los resultados del 242 pacientes chagásicos (todos con serología positiva) y con antecedente de haber padecido taquicardia ventricular sostenida y/o muerte súbita, que constituyen el 26% de la población del registro, lo que la convierte en la segunda patología en frecuencia en el mismo ya que la cardiopatía coronaria y la miocardiopatía dilatada, constituyen el 40% y el 16% respectivamente (Figura 1).

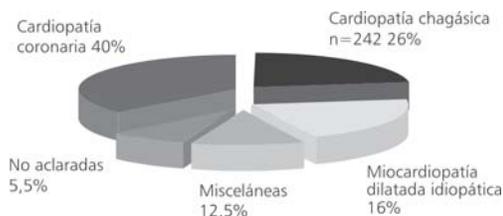


Figura 1. Distribución de la patología en 923 pacientes.

La edad promedio de los pacientes con enfermedad de Chagas es de $65 \pm 11,3$ años; de los cuales 139 son hombres (57,4%), con una fracción de eyección de $38,1 \pm 11\%$. El 81,9% de la población estaba en clases funcionales I y II de la NYHA y el 18,1% en clases III y IV.

Si bien no se encontraron diferencias significativas entre ambos géneros en cuanto a edad y fracción de eyección, sí se observó una diferencia significativa en cuanto a la clase funcional ya que en las mujeres hubo un predominio de las clases I y II mientras que en los varones sobresalieron las clases III y IV (Figura 2).

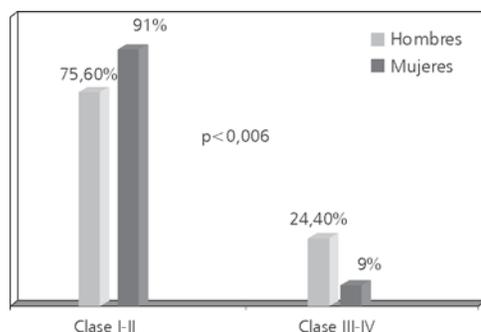


Figura 2. Clase funcional según el género.

El 95,8% de los pacientes recibió tratamiento con amiodarona sola o asociada a otra medicación; el alto porcentaje se debe a la relativa adecuada respuesta del fármaco y a que en algunas oportunidades los sistemas de cobertura de salud solicitaban (sobre todo antes de los estudios MADIT) y la evidencia clínica de refractariedad al tratamiento con amiodarona, demostrada por la inducibilidad de taquicardia ventricular sostenida bajo tratamiento (Tabla 1).

Tabla 1

MIOCARDIOPATÍA CHAGÁSICA
MEDICACIÓN ANTIARRÍTMICA

	n= 242 pacientes
Drogas antiarrítmicas	73,6% (178 pacientes)
Amiodarona	75,8%
Amiodarona + betabloqueadores	13,4%
Amiodarona + otros	6,6%
Betabloqueadores	3,4%
Otros	0,8%

FACC. Regular Member HRS. Magister en Ética Biomédica UCA.

En este sentido, la inducción de arritmias ventriculares en pacientes con enfermedad de Chagas, ha sido objeto de estudio. En nuestra experiencia los pacientes con enfermedad de Chagas tuvieron mayor inducibilidad de taquicardia ventricular en el estudio electrofisiológico que otras cardiomiopatías. Nuestras cifras son algo mayores (90%) que las publicadas por Mendoza y colaboradores, con 73%, y por De Paola y colaboradores, con 86,3%⁴⁻⁶ (Figura 3).

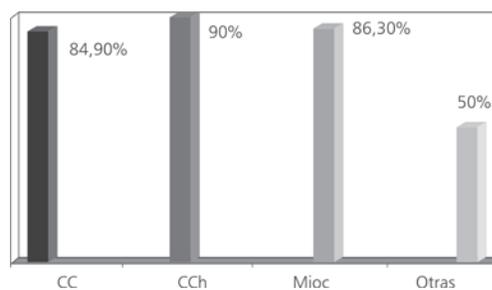


Figura 3. Inducibilidad de taquicardia ventricular. CC: cardiopatía coronaria, CCh: cardiopatía chagásica, Mioc: miocardiopatía dilatada. Otras misceláneas.

Leite y colaboradores⁷, revisaron la utilidad del estudio electrofisiológico en pacientes con taquicardia ventricular tratados con amiodarona o sotalol. Estudiaron a 115 individuos luego de manejo con antiarrítmicos de la clase III; 78 tenían una historia de taquicardia ventricular sostenida y 37 de taquicardia ventricular no sostenida, eran sintomáticos y habían sido inducidos

en el estudio basal. Su fracción de eyección era buena ($40 \pm 14\%$). Los pacientes fueron divididos en tres grupos: el grupo uno lo constituían 23 pacientes sin taquicardia ventricular sostenida inducida; el grupo dos estaba conformado por 45 pacientes con taquicardia ventricular sostenida inducida bien tolerada, y el grupo tres estaba integrado por 47 pacientes con taquicardia ventricular sostenida inducida y hemodinámicamente mal tolerada.

Luego de un seguimiento de 52 ± 32 meses la mortalidad total fue de 39,1%, más alta en el grupo tres que en el uno o en el dos (69%, 22,2% y 26% respectivamente $p < 0,0001$, hazard ratio 10,4, 95% de intervalo de confianza 3,8; 21,8). No hubo diferencia significativa en la mortalidad total entre los grupos uno y dos. Además, la muerte súbita cardíaca fue mayor en el grupo tres.

Este estudio señala la utilidad del test electrofisiológico para predecir la eficacia a largo plazo de los medicamentos de clase III, y por ello puede resultar útil para la selección de pacientes que necesitan el implante de un cardiodesfibrilador.

En el análisis de los umbrales de desfibrilación no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las otras patologías del registro, siendo mayor de 20 Joules sólo en 16 pacientes (6,9%), lo que avala la idea que la mayoría de los pacientes con esta patología no requiere choques de alta energía.

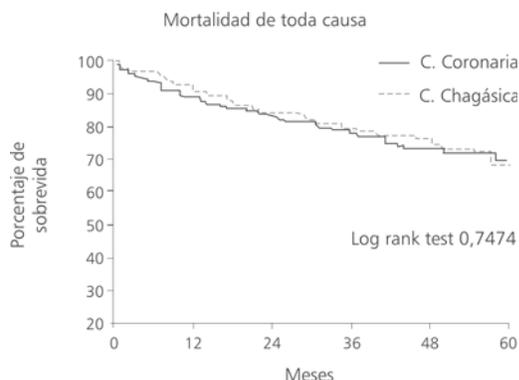
En un seguimiento de $30,5 \pm 28$ meses (entre 1 y 118 meses) fallecieron 43 pacientes (17,7%) con una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la fracción de eyección entre los fallecidos y aquellos aún en seguimiento (Tabla 2).

Tabla 2

MORTALIDAD EN LA CARDIOMIOPATÍA CHAGÁSICA	
Seguimiento $30,5 \pm 28$ (1-118 meses)	
Mortalidad total	43/242 pacientes (17,7%)
Fracción de eyección	vivos $38,5 \pm 11,5\%$ muertos $32,6 \pm 8,2\%$
Mortalidad cardíaca	29/242 pacientes (11,9%)

En un análisis de *log rank test*, la mortalidad a cinco años de los pacientes chagásicos, no mostró diferencias estadísticamente significativas con respecto a la población coronaria (Figura 4).

La mortalidad de causa cardíaca constituyó el 11,9% del total.

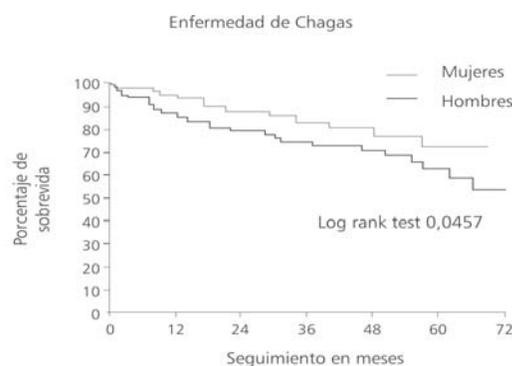


Labor: 2005

Figura 4. Mortalidad comparada entre cardiopatía chagásica crónica y enfermedad coronaria.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la menor mortalidad entre las mujeres (12/103) en comparación con los hombres (31/139) (11,6% vs. 22,3% $p < 0,04$) (Figura 5).

No se han descrito marcadores para la indicación de cardiodesfibrilador en la prevención primaria en la cardiomiopatía chagásica.



Hazard ratio: 0.5456
IC 95%: 0.3013 - 1.056

Figura 5. Supervivida comparada según géneros.

En el año 2003 se analizó el número de implantes por patología y se observó una franca diferencia, la cual fue menor en pacientes chagásicos que en pacientes con otras patologías. Esto probablemente evidencia una vez más las diferencias sociales entre ambos grupos poblacionales. Es aquí donde la fuerza en la indicación médica y en la defensa de la misma, son herramientas fundamentales para lograr el objetivo de mejorar la calidad y/o salvar una vida acuciada por el flagelo de la muerte súbita.

Bibliografía

1. Storino R, Jorg M, Auger S. Atención médica del paciente chagásico. Un enfoque biológico, antropológico y social. Buenos Aires, Argentina: Masson-Doyma; 2002.
2. Consenso de Arritmias Ventriculares. Sociedad Argentina de Cardiología. Consejo de Electrocardiografía, Arritmias y Marcapasos «Dr. Antonio Battro» Rev Arg Cardiol 2002; 70 (suppl 4): 6-68.
3. Garillo R, Dubner S, Rabinovich R, et al. Cardiodesfibrilador implantable como prevención secundaria en la enfermedad de Chagas. Los resultados del estudio latinoamericano ICD-LABOR. Reblampa 2005; 18: 52-54.
4. Pesce R, Gonzalez J, Valero E. Arritmias ventriculares graves y muertes súbita. Eds. Ricardo Pesce y Elina Valero de Pesce. Capítulo 13. Buenos Aires, Argentina; 1995.
5. Mendoza I, Camaro J, Moleiro F. Sustained ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis: electrophysiologic and pharmacologic characteristics. Am J Cardiol 1986; 57: 423.
6. De Paola AAN, Horowitz LN, Miyamoto MH, et al. Angiographic and electrophysiologic substrates of ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis. Am J Cardiol 1990; 65: 360.
7. Leite LR, Fenelon G, Simoes A Jr, Silva GC, Friedman PA, de Paola AA. Clinical usefulness of electrophysiologic testing in patients with ventricular tachycardia and chronic chagasic cardiomyopathy treated with amiodarone or sotalolol. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14 (6): 567-73.

Ablación en cardiomiopatía chagásica

—◆ Luis C. Sáenz, MD.; Mauricio Cabrales, MD.

La enfermedad de Chagas es reconocida como una de las dolencias endémicas con mayor prevalencia e incidencia en Latinoamérica. Se considera que cerca de 18 millones de personas padecen actualmente la enfermedad y más de 100 millones están en riesgo de adquirirla¹. Esta entidad causa alrededor de 50.000 muertes al año secundarias a cardiopatía y es una de las patologías con más alto índice de muerte súbita asociada¹.

Aunque los mecanismos patogénicos de la enfermedad de Chagas no están completamente elucidados, diferentes estudios sugieren que los desórdenes inmunológicos y los mecanismos auto-inmunes activados por el *Trypanosoma cruzi*, podrían desempeñar un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad². También podrían estar relacionados otros mecanismos como disfunción microvascular, isquemia miocárdica y afección del sistema nervioso autónomo². En los estados más avanzados de la enfermedad, la afección cardíaca chagásica se manifiesta predominantemente como una miocarditis activa difusa con áreas confluentes de fibrosis, dilatación biventricular y auricular, y presencia de aneurismas con trombos³. Relacionados con los anteriores hallazgos anatomopatológicos, la afección difusa del sistema eléctrico no es infrecuente en estos pacientes y sus manifestaciones pueden incluir desde alteraciones del sistema de conducción a cualquier nivel (bloqueo de rama derecha primordialmente), disfunción del nodo sinusal y aparición de ectopias y taquiarritmias auriculares y ventriculares⁴.

Ablación de taquicardias supraventriculares

Como se mencionó, en el paciente con Chagas el nodo sinusal y las aurículas están frecuentemente comprometidos y se manifiestan como extrasístoles auriculares, disfunción del nodo sinusal (la cual a su vez puede presentarse como síndrome de bradi-taquicardia) y aparición de *flutter* y fibrilación auricular. Estas dos últimas arritmias predominan en pacientes con estados avanzados de la enfermedad con marcada dilatación ventricular y crecimiento auricular.

La asociación frecuente de disfunción del nodo sinusal y las alteraciones del sistema de conducción, dificultan enormemente el manejo antiarrítmico

en estos pacientes a menos que se les implante un marcapasos. Hasta la fecha no hay datos acerca de la prevalencia de las arritmias auriculares y de la efectividad de la terapia antiarrítmica en este tipo de cardiopatía; sin embargo, al igual que para las arritmias ventriculares, es de suponer que por el carácter progresivo de la enfermedad no exista un control óptimo de las recurrencias arrítmicas con este tipo de tratamiento secundario al incremento del sustrato arrítmico, asociado a su vez con el aumento de fibrosis.

Respecto a la terapia de ablación para el manejo de las arritmias auriculares, no hay datos publicados en los que se hayan evaluado específicamente su efectividad y seguridad a corto y largo plazo en el subgrupo de pacientes chagásicos. Si bien sería de esperar una efectividad aguda similar a la de otras patologías, la probabilidad de mantener estos pacientes asintomáticos a largo plazo, podría verse seriamente limitada por la previsible aparición de otros focos o circuitos de arritmia auricular. De otro lado, la posibilidad de evitar el empeoramiento de alteraciones del sistema de conducción o bradicardia con el tratamiento antiarrítmico, justificaría en parte la ablación de pacientes con taquicardia atrial o *flutter* auricular. Al igual que en otras poblaciones de pacientes, la recurrencia de estas arritmias al manejo farmacológico también es una indicación de la terapia con ablación.

Al igual que para la taquicardia atrial y el *flutter* auricular, no hay datos acerca de la efectividad del manejo farmacológico en pacientes chagásicos con fibrilación auricular, arritmia presente hasta en el 20% al 25% de los pacientes⁵. No obstante, es de esperarse que sus resultados sean limitados al igual que en otros subgrupos de pacientes. El desarrollo de diferentes técnicas y tecnologías que han permitido realizar terapia de ablación en pacientes con fibrilación auricular con resultados satisfactorios, ha despertado gran interés. A pesar de la cada vez mayor evidencia que ha demostrado el beneficio clínico de la terapia con ablación en pacientes con fibrilación auricular en un cada día más amplio

espectro de pacientes, no hay datos publicados que evalúen la efectividad y seguridad a corto y largo plazo de este tipo de tratamiento en pacientes chagásicos con esta arritmia.

Ablación de taquicardias ventriculares

La prevalencia de arritmia ventricular en pacientes con Chagas, se desconoce. El grupo de electrofisiología del Instituto de Corazón de la Universidad de São Paulo, reportó que hasta el 50% de los individuos referidos para estudio electrofisiológico por taquicardia ventricular o arresto, tenían enfermedad de Chagas⁶. Con frecuencia, los episodios arrítmicos se presentan agrupados en períodos cortos de tiempo a manera de «tormenta arrítmica» si bien es rara la aparición de taquicardia ventricular incesante¹. Se ha descrito, además, una relación entre la clase funcional del paciente chagásico y su respuesta a la terapia antiarrítmica para el control de las recurrencias de taquicardia ventricular. En los pacientes en clase funcional I ó II en tratamiento con amiodarona, se ha documentado una recurrencia arrítmica de hasta 30% al año; sin embargo, también se conoce que la muerte súbita es de rara aparición en este subgrupo de pacientes⁷. En los pacientes en clase funcional III ó IV, la terapia farmacológica se considera ineficiente ya que la tasa de recurrencia arrítmica es hasta del 100% con mortalidad del 40% a un año⁷. Por otra parte, se ha reportado que hasta el 36% de los síncope en pacientes con Chagas, son secundarios a taquicardia ventricular⁸. En pacientes quienes han fallecido durante la monitoría de Holter, se ha documentado que en la mayoría de los casos la aparición de fibrilación ventricular fue el evento terminal⁹. El carácter maligno de la arritmia ventricular en Chagas, parece confirmarse con datos que muestran cómo estas arritmias son más frecuentes en pacientes con esta cardiopatía en comparación con otros grupos de enfermedades estructurales cardíacas¹⁰. En un estudio de seguimiento se registró que hasta el 55% de los pacientes con enfermedad de Chagas y cardiodesfibrilador, habían recibido descargas adecuadas por taquicardia ventricular o fibrilación

ventricular en el primer post-implante en relación con el 14% en los pacientes con cardiopatía isquémica¹⁰. En este estudio no se encontraron diferencias significativas entre grupos que pudiesen explicar el hallazgo.

El carácter maligno de la arritmia ventricular en la enfermedad de Chagas sumado a los resultados limitados de la terapia antiarrítmica y a la dificultad para el uso de antiarrítmicos secundario a la frecuente presencia de bradiarritmias concomitantes, hace que el manejo de estos pacientes sea un verdadero reto terapéutico. El implante de cardiodesfibriladores y la ablación percutánea o quirúrgica de los circuitos de taquicardia, se han utilizado como alternativa o complemento a la terapia farmacológica. Infortunadamente, el empleo de estas últimas opciones terapéuticas tiene grandes limitantes económicas en países del tercer mundo como el nuestro en donde, precisamente, la enfermedad tiene un comportamiento endémico. A pesar de la aparente utilidad de estas terapias, no existen estudios que evalúen su eficacia y seguridad en comparación con el manejo antiarrítmico ni existen datos que midan su impacto clínico final en diferentes subgrupos de pacientes con la enfermedad.

Respecto a la ablación de taquicardia ventricular chagásica, se han publicado los resultados de algunas series de casos con poblaciones pequeñas de pacientes y no se dispone de estudios de costo-efectividad. A pesar del vacío de información que existe en relación con los resultados e impacto clínico de la ablación de taquicardia ventricular en esta enfermedad, este tipo de terapia puede en ocasiones ser la única herramienta disponible para el manejo de pacientes con tormenta arrítmica de causa no reversible o aquellos con arritmia frecuente a pesar del uso de antiarrítmicos. Igualmente, con el incremento progresivo en el número de cardiodesfibriladores implantados en pacientes con Chagas, en la experiencia de nuestro grupo, es cada vez más frecuente observar pacientes con repetidas descargas del dispositivo pese al manejo farmacológico y quienes pueden beneficiarse de la terapia de ablación.

Tipificación del mecanismo electrofisiológico en taquicardia ventricular chagásica

En pacientes chagásicos con taquicardia ventricular monomórfica documentada, se logra inducir la taquicardia en el estudio electrofisiológico hasta en el 91% de los casos mediante protocolo de estimulación ventricular programada¹¹. Las taquicardias inducidas son susceptibles de encarrilamiento (entrainment), reversibles mediante sobre-estimulación y factibles de ablación desde un istmo crítico¹². Estos hallazgos sugieren que el mecanismo probablemente envuelto en la génesis de la taquicardia ventricular chagásica sea el de reentrada^{1,12}. La formación de circuitos de reentrada podría estar favorecida por el daño difuso miocárdico con presencia de cicatrices y zonas de fibrosis documentados en estos pacientes mediante estudios de microscopía electrónica¹³. De otro lado, la frecuente asociación de la enfermedad de Chagas con la aparición de aneurisma apical, hizo suponer que su presencia estaba relacionada con la aparición de taquicardia ventricular. Con todo, la experiencia inicial derivada del manejo quirúrgico de arritmia ventricular en enfermedad de Chagas, mostró que los circuitos de taquicardia estaban relacionados con aneurisma apical en tan sólo el 24% de los pacientes mientras que hasta en el 76% de los mismos se relacionaban con la pared infero-lateral del ventrículo izquierdo¹. Estos datos explican, en parte, los malos resultados reportados de la aneurismectomía apical en el control de la taquicardia ventricular chagásica usada antes de que se dispusiera de la ablación percutánea¹.

Si bien se ha reportado la presencia de daño miocárdico en ambos ventrículos, parece haber una predilección por el segmento basal de la pared infero-lateral ventricular izquierda¹. En los pacientes chagásicos llevados a ablación en nuestra institución y en coincidencia con previos reportes¹, precisamente esa es la región ventricular en donde con mayor frecuencia se ha registrado la presencia de electrogramas anormales

con gran fragmentación y potenciales tardíos, ambos marcadores de fibrosis y retardo en la conducción favorecedores a su vez de reentrada. Asociado a este daño selectivo, la morfología electrocardiográfica durante taquicardia más frecuentemente documentada en pacientes chagásicos, es el de patrón de bloqueo de rama derecha con eje superior (45%) o inferior (32%)¹¹ (Figura 1). En nuestros pacientes se ha documentado que la zona cicatricial infero-lateral basal, está relacionada en ocasiones con la presencia de aneurisma y puede además delimitar un istmo con la válvula mitral (istmo mitral) (Figura 2). Este istmo puede conformar el substrato para una macro-reentrada que permite en algunos pacientes el cambio espontáneo de taquicardia ventricular con morfología de bloqueo de rama derecha a bloqueo de rama izquierda, dependiendo de si la salida del circuito se hace

hacia la pared lateral o septal respectivamente (Figura 2). Estos hallazgos también han sido reportados por Scanavacca y colaboradores, quienes han propuesto realizar una línea de ablación del istmo septal¹⁴ al igual que la propuesta por Wilber para la ablación de taquicardia ventricular relacionada con infartos de la pared inferior¹⁵ (Figura 2).

Como se mencionó, de manera más infrecuente la taquicardia ventricular chagásica se origina en el cuello de formaciones aneurismáticas apicales. Recientemente fue remitido para ablación a nuestro laboratorio, un paciente con taquicardia ventricular chagásica cuya zona crítica del circuito se documentó en el cuello de un aneurisma apical. En ese paciente una vez identificado el cuello aneurismático y su relación con el origen de la taquicardia ventricular, se observó desplazamiento accidental del catéter y fue muy difícil retornar a esa zona para realizar la ablación. En este caso en particular se efectuó

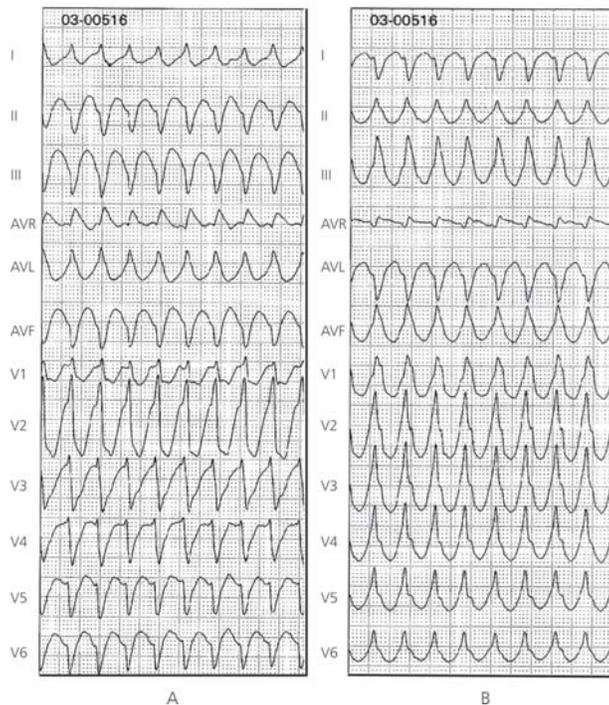


Figura 1. A: registro de TV con morfología BRD en V1 de y eje superior en paciente chagásico. En **B:** registro en el mismo paciente de TV con la misma morfología en V1 pero con eje inferior.

BDR: bloqueo de rama derecha. TV: taquicardia ventricular.

ventriculografía izquierda con inyección de medio de contraste desde el tracto de salida del ventrículo derecho, ya que el acceso aórtico estaba ocupado por el catéter de ablación. La inyección de medio de contraste desde el ventrículo derecho, permitió realizar un ventriculograma izquierdo satisfactorio, con identificación adecuada del aneurisma apical, lo que permitió a la vez localizar su cuello y realizar ablación efectiva de la taquicardia ventricular sin complicaciones. En la actualidad nuestro grupo evalúa de manera prospectiva si la realización de ventriculografía mediante esta técnica, facilita la ablación de taquicardia ventricular en este tipo de pacientes y también en pacientes con cardiopatía isquémica.

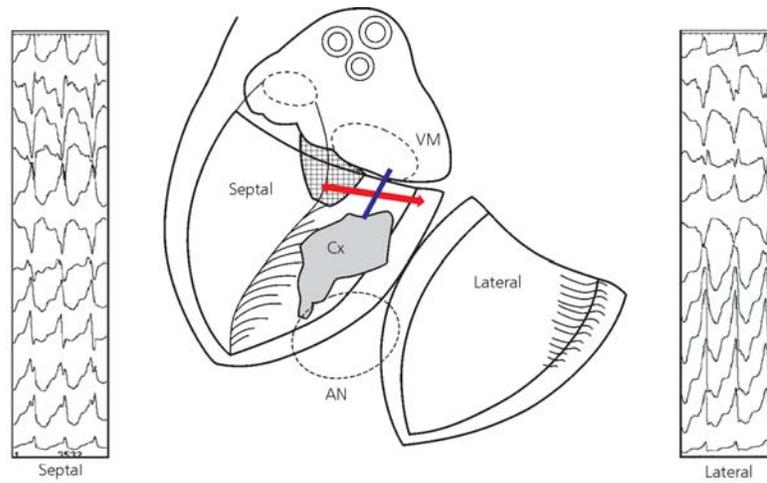
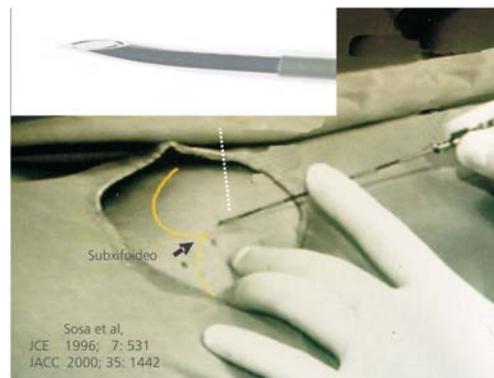


Figura 2. La línea roja representa el istmo mitral entre la cicatriz (Cx) y la válvula mitral (VM) que permite macro-reentrada con salida hacia el septum o la pared lateral del ventrículo izquierdo. En azul se representa la línea de ablación para inducir bloqueo del istmo mitral. AN: aneurisma inferio-lateral.

Ablación epicárdica en taquicardia ventricular chagásica

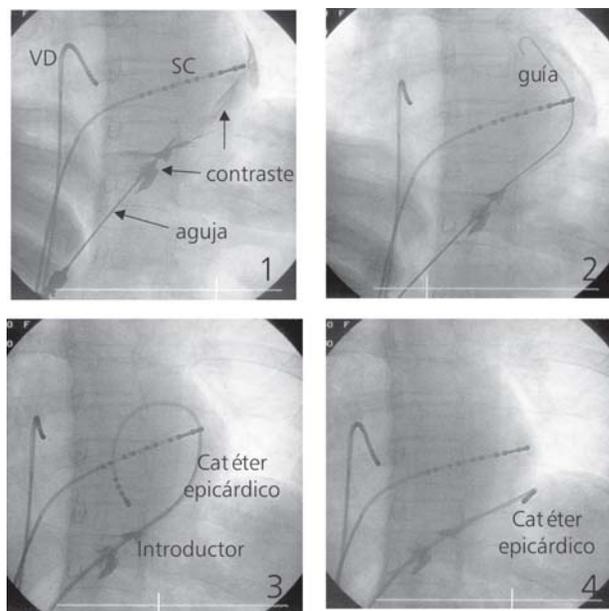
De manera complementaria, Sosa y colaboradores observaron que los circuitos de reentrada en la taquicardia ventricular chagásica, aunque son circunscritos a áreas específicas del ventrículo izquierdo, parecen ser de tamaño considerable por la presencia de electrogramas anormales; se pueden registrar también desde el seno coronario y la vena cardíaca posterior sugiriendo compromiso epicárdico¹. Esto en principio explicó los malos resultados de la terapia con ablación en estos pacientes (17% de efectividad) por cuanto las lesiones de radiofrecuencia endocárdicas no eran tan profundas como para controlar zonas epicárdicas críticas en el circuito¹. Para realizar mapeo y ablación directamente en el espacio pericárdico, Sosa y colaboradores desarrollaron la técnica de mapeo y ablación epicárdicos mediante acceso percutáneo transtorácico^{16,17}. En esta técnica, se introduce una aguja de punción peridural bajo visión fluoroscópica y se avanza hacia la silueta cardíaca en pasos sucesivos después de los cuales se realiza test con 1 mL de medio de contraste para verificar el acceso al saco pericárdico. Cuando la aguja pasa al espa-

cio pericárdico, el medio de contraste rodea la silueta cardíaca y se podrá avanzar la guía y el introductor a través del cual se pasa el catéter de ablación (Figuras 3 y 4). En la mayoría de las veces, el catéter de ablación puede moverse libremente en el espacio pericárdico permitiendo realizar mapeo de las cavidades exactamente con la misma técnica que el mapeo endocárdico (para una revisión más detallada de la técnica favor remitirse a las referencias bibliográficas 16 y 17).



Cortesía Dr. Sosa (INCOR) (con autorización)

Figura 3. Técnica de mapeo y ablación epicárdicos mediante acceso percutáneo transtorácico con aguja de punción peridural.



Cortesía Dr. Sosa (INCOR) (con autorización)

Figura 4. Técnica de mapeo y ablación epicárdicos mediante acceso percutáneo transtorácico con aguja de punción peridural. Paso 1: acceso al espacio pericárdico demostrado por tinción con medio de contraste siguiendo el borde de la silueta cardíaca. Paso 2: paso de guía a través de la aguja. Paso 3: paso del introductor y del catéter de ablación a través del mismo. Paso 4: movimiento libre del catéter en el espacio pericárdico durante mapeo. VD: ventrículo derecho. SC: seno coronario.

En su más reciente revisión acerca de la técnica de ablación epicárdica, Sosa reportó que hasta en el 36% de los pacientes con taquicardia ventricular chagásica el circuito fue epicárdico comparativamente con el 32% y 25% de los pacientes con cardiopatía isquémica y dilatada idiopática, respectivamente¹⁸. En su serie de pacientes chagásicos, este grupo reportó que hasta el 52% de las taquicardias ventriculares con ablación epicárdica, permanecían no inducibles¹⁸. Limitantes como la presencia de grasa epicárdica que ocasiona atenuación de la profundidad de la lesión por aplicación de radiofrecuencia así como la limitación para la realización de técnicas de estimulación para el mapeo detallado de la arritmia, podrían en principio relacionarse con la pérdida de efectividad de la ablación epicárdica¹⁸. Dado lo reciente de la técnica, no

existe en la actualidad claridad respecto a sus indicaciones aunque la misma podría ser útil en pacientes con trombos intra-ventriculares o en pacientes con prótesis valvulares mecánicas mitrales o aórticas, o simplemente luego de ablaciones endocárdicas fallidas en pacientes en quienes se sospeche que el origen de la arritmia es epicárdico¹⁸. Sin embargo, para Sosa y colaboradores la sospecha clínica y electrocardiográfica (QRS durante la taquicardia ventricular mayor de 200 ms y/o presencia de pseudo onda delta en precordiales durante la arritmia), podría ser suficiente para intentar el acceso al saco pericárdico para mapeo y ablación en una primera instancia y no necesariamente luego de una primera ablación endocárdica fallida¹⁸. Al respecto, a quienes se les ha practicado ablación epicárdica en nuestra institución se han indicado luego de intento(s) previo(s) fallido(s) de ablación endocárdica.

Si bien el grupo de Sosa ha reportado una muy baja tasa de complicaciones con la técnica epicárdica (0,9%), la realización de la misma requiere el conocimiento óptimo de la anatomía cardíaca y experiencia para realizar la punción así como para reconocer y manejar las complicaciones asociadas potenciales como perforación cardíaca y taponamiento. De igual forma, existe controversia relacionada con el riesgo de inducción de lesión coronaria cuando la aplicación de radiofrecuencia se ha hecho contigua a uno de estos vasos. En consideración de Sosa, se debe tener especial cuidado cuando la aplicación de radiofrecuencia se hace sobre la base o sobre las porciones anterior o posterior del *septum*, en cuyo caso es recomendable medir la distancia de la punta del catéter al vaso resaltado, mediante coronariografía¹⁸. Dado que en general las taquicardias ventriculares estarán relacionadas con la pared libre del ventrículo izquierdo, Sosa no considera la coronariografía como de uso rutinario durante ablación epicárdica¹⁸.

Protocolo de ablación en taquicardia ventricular chagásica

El protocolo de ablación de taquicardia ventricular chagásica de nuestro grupo, es en general similar para la taquicardia ventricular asociada a cualquier tipo de cardiopatía. Pese a ello, dada la presencia frecuente de aneurismas con potencial riesgo embólico por aparición de trombos, se hace especial énfasis en las medidas para la prevención de eventos cerebro-vasculares isquémicos asociados con el procedimiento.

Preparación pre-procedimiento

Consiste en evaluar por medio de ecocardiografía con el objetivo de descartar la presencia de aneurismas y definir si hay trombos asociados con capacidad embolígena (generalmente móviles). En nuestra experiencia, los pacientes con aneurismas chagásicos presentan con mayor frecuencia trombos no móviles con características de cronicidad que en principio tienen bajo riesgo embolígeno asociado y que no contraindican el procedimiento. Igualmente, en los pacientes chagásicos que se encuentran en fibrilación auricular y que son llevados a ablación de taquicardia ventricular, se prefirió practicar ecografía transesofágica para evaluar la seguridad de una potencial cardioversión eléctrica por inestabilidad hemodinámica. En presencia de trombos intra-auriculares, se suspendió el procedimiento y se inició anticoagulación oral para evaluar un mes más tarde (si el caso lo permitía) de nuevo al paciente, para determinar si el trombo aún estaba o no.

Inducción de taquicardia ventricular

Inicialmente se intenta inducción mediante protocolo de estimulación ventricular estándar. Si no se logra inducir, se re-intenta sistemáticamente con estimulación desde el tracto de salida del ventrículo derecho, con lo que se desencadena la taquicardia ventricular en todos los pacientes con registro previo de taquicardia y remisión para ablación.

Técnica de mapeo

Mapeo en sinusal

Antes de inducir arritmia siempre se intenta realizar mapeo en ritmo sinusal de la cavidad del ventrículo izquierdo para definir la ubicación de cicatrices (zonas con silencio eléctrico) así como de las áreas de electrogramas anormales (fragmentados y de baja amplitud) y de zonas con potenciales tardíos, las cuales a su vez demarcan el posible sustrato anatómico de la taquicardia ventricular (Figura 5). La presencia de estas zonas se correlaciona a su vez con límites anatómicos (anillo y válvula mitral) así como también con la ubicación de aneurismas previamente identificados. Se hace especial énfasis en el mapeo de las zonas sugeridas por el análisis electrocardiográfico de la taquicardia ventricular como posible origen de la arritmia (pared inferolateral del ventrículo izquierdo con mayor frecuencia). En la zona sugerida por el electrocardiograma como origen de la arritmia, se realiza estimulación con miras a reproducir la morfología de la arritmia. La estimulación se inicia en el borde de las cicatrices en donde se encuentran los electrogramas anormales y/o en las zonas con los potenciales más tardíos (Figura 5).

Mapeo durante la taquicardia ventricular

Con el catéter ubicado en la zona desde donde se reprodujo con mayor exactitud la morfología de la taquicardia ventricular, se induce la arritmia cerciorándose de que tenga una morfología similar a la registrada, y se procede a realizar mapeo de activación para definir la zona más precoz; en general, ésta se busca con los electrogramas más fragmentados y de menor amplitud (Figura 6). Al igual que en el mapeo convencional para cualquier taquicardia ventricular por reentrada, la presencia de potenciales pre-sistólicos, meso-diastólicos o de actividad fragmentada continua, son premonitores específicos de una zona crítica del circuito. Finalmente, se realiza la técnica de encarrilamiento para definir la zona de ablación. De manera frecuente se puede observar un cambio rápido y constantemente en la morfología de la taquicar-

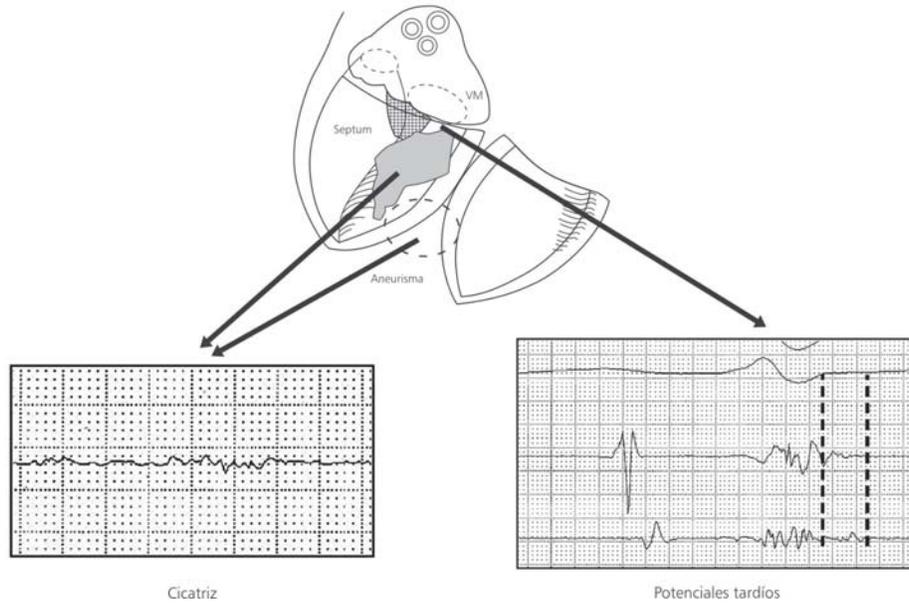


Figura 5. Técnica de mapeo en ritmo sinusal. A la derecha abajo, y entre líneas: potenciales tardíos respecto del final del QRS a velocidad de 300 mm/seg.

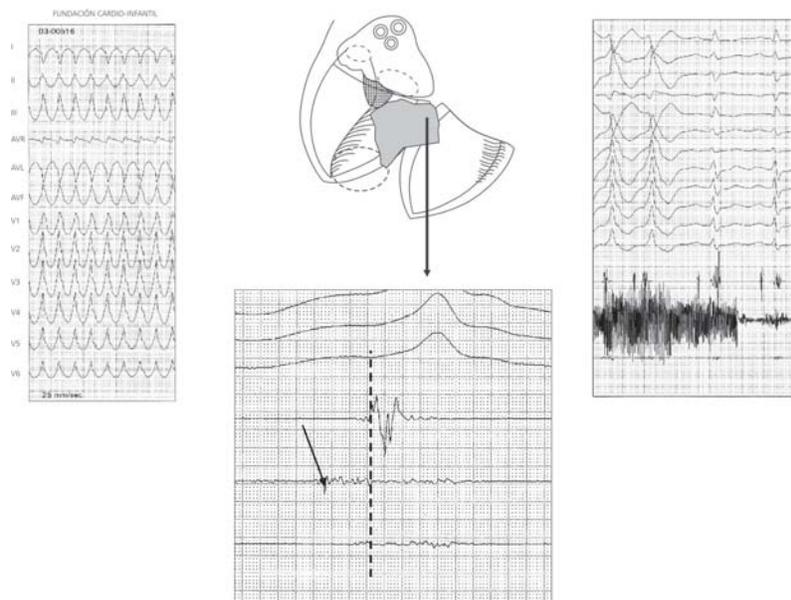


Figura 6. Mapeo endocárdico durante taquicardia ventricular chagásica en la que la zona crítica del circuito fue identificada por la presencia de un electrograma fragmentado, de baja amplitud y precoz con respecto al inicio del QRS en el electrocardiograma de superficie. La ablación en esta zona revirtió la arritmia de manera definitiva.

dia ventricular que impide hacer la técnica de encarrilamiento, por lo que en esos casos en especial sólo se realiza mapeo de activación.

Mapeo epicárdico

Como se mencionó, el grupo efectuó este procedimiento sólo en los casos fallidos de ablación endocárdica o cuando el mapeo convencional no mostró una zona sugestiva de origen de la arritmia. En general, el acceso epicárdico se hace en el día siguiente al acceso endocárdico. Igualmente, mediante el acceso epicárdico se realiza mapeo en ritmo sinusal siempre de manera comparativa con el mapeo endocárdico. Así mismo, se estimula para identificar la zona con la reproducción más exacta de la morfología de la taquicardia ventricular (Figura 7).

Ablación

En taquicardia ventricular estable y sin compromiso hemodinámico, se realiza ablación sobre la zona identificada como el istmo crítico del circuito. En casos de inestabilidad hemodinámica o en taquicardia ventricular con cambios continuos de su morfología, se hace modulación del sustrato para tratar de bloquear el istmo mitral y/o de hacer una línea de radiofrecuencia siguiendo el borde de la cicatriz y a partir de la zona con la reproducción más exacta de la taquicardia ventricular durante la estimulación. Finalmente, se emplean catéteres con punta de 8 mm para lograr lesiones de mayor diámetro y profundidad o se recurre al uso de catéteres irrigados con similar finalidad.

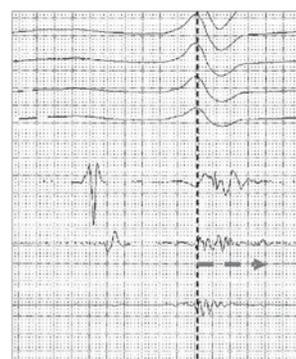
Ablación epicárdica

Dado que con frecuencia las técnicas de estimulación para identificación de la zona crítica del circuito (encarrilamiento) se dificultan por altos umbrales en el epicardio, es necesario realizar mapeo térmico con pulsos de radiofrecuencia de hasta 10 y 15 segundos (Figura 8). En caso de reversión de la taquicardia ventricular se continúa la aplicación de radiofrecuencia hasta completar un minuto. En caso contrario, se reubica el catéter hacia otra zona y se intenta de nuevo.

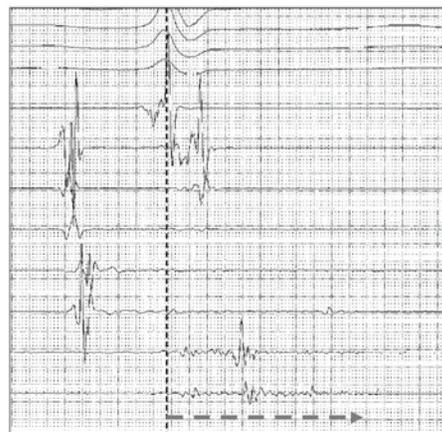
Nuevas herramientas en la ablación de taquicardia ventricular chagásica

En estados avanzados de la enfermedad, la presencia de cicatrización difusa dificulta la elaboración de un esquema mental de la disposición de estas zonas respecto a límites anatómicos o aneurismas. En estos pacientes es de utilidad la realización de mapeo tridimensional, el cual facilitaría además los procedimientos con modulación de sustrato.

Endocárdico



Potenciales tardíos



Epicárdico

Figura 7. Mapeo endocárdico y epicárdico sobre la misma zona y durante ritmo sinusal, en un paciente quien requirió acceso epicárdico por ablación endocárdica fallida. Nótese la presencia sobre esa zona de potenciales mucho más tardíos en el epicardio que en el endocardio.

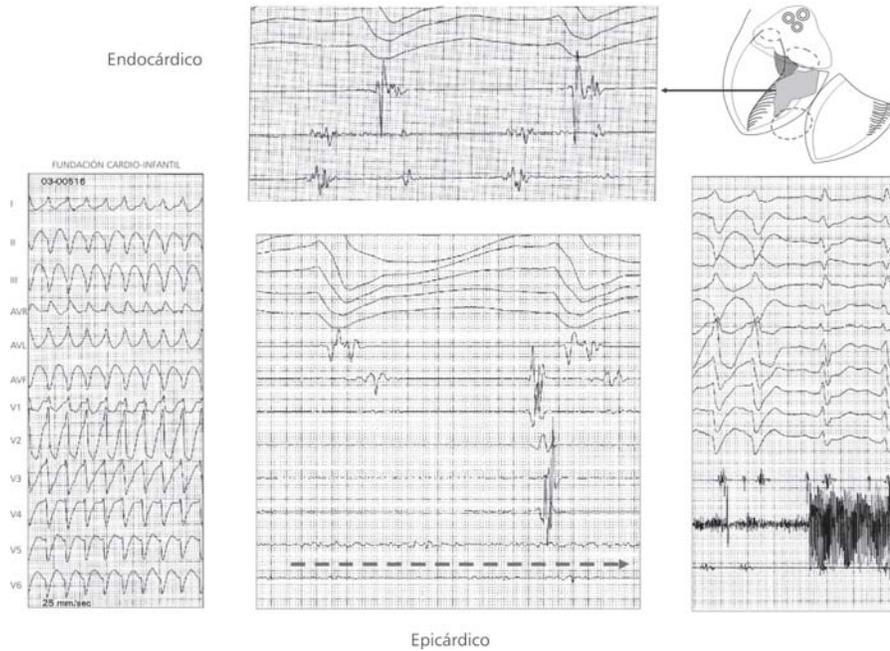


Figura 8. Mapeo endocárdico durante taquicardia ventricular en paciente con ablación fallida a pesar de haberse aplicado radiofrecuencia sobre la zona más precoz. Mapeo epicárdico del mismo paciente y en la misma zona que mostró actividad fragmentada continua (sobre la flecha punteada) que identificó la zona desde donde se logró ablación efectiva de la arritmia.

Interrogantes y conclusiones

Aunque en principio, con la ablación de arritmias supra-ventriculares en Chagas podrían esperarse similares resultados que en otras cardiopatías, el proceso cicatricial progresivo de la enfermedad podría variar la tasa de efectividad a largo plazo, especialmente para ablaciones de *flutter* y fibrilación auricular.

De otro lado, en pacientes con arritmia ventricular no es claro si de manera sistemática los pacientes llevados a ablación de taquicardia ventricular, deberían recibir además cardiodesfibrilador teniendo en cuenta el carácter maligno de esas arritmias, especialmente en estados avanzados de la enfermedad. Tampoco es claro si los pacientes a quienes se les ha indicado implante de cardiodesfibrilador, se beneficiarían de ablación de la(s) arritmia(s) antes del implante ya

que esta cardiopatía se asocia con una alta tasa de recurrencia con activación del dispositivo en el seguimiento temprano.

En ausencia de información que responda esos interrogantes, la toma de decisiones debe ser individualizada.

Bibliografía

1. Sosa E, Scanavacca M, D' Avila A. Surgery and catheter ablation for the treatment of ventricular tachycardia in Chagas' disease. In: Tentori MC, Segura EL, Hayes DL, eds. Arrhythmia Management in Chagas' Disease. Armonk, NY: Futura Publishing C., Inc.; 2000. p.117-128.
2. Segura EL. Etiology, pathophysiology, and diagnosis of Chagas' disease. In: Tentori MC, Segura EL, Hayes DL, eds. Arrhythmia Management in Chagas' Disease. Armonk, NY: Futura Publishing C., Inc.; 2000. p. 5-18.
3. Rosenbaum MB. Chagasic cardiomyopathy. Prog Cardiovasc Dis 1964; 7: 199-225.
4. Elizari MV, Chiale PA. Cardiac arrhythmias in Chagas' heart disease. J Cardiovasc Electrophysiol 1993; 4: 596-608.

5. Muratore C, Rabinovich R. Use of the implantable cardioverter-defibrillator in Chagas' disease. In: Tentori MC, Segura EL, Hayes DL, eds. *Arrhythmia Management in Chagas' Disease*. Armonk, NY: Futura Publishing C., Inc.; 2000. p. 129-142.
6. Scanavacca M, Sosa E. Electrophysiological study in chronic Chagas' heart disease. *Rev Paul Med* 1995; 113: 841-850.
7. Scanavacca M, Sosa EA, Lee JH, Bellotti G, Pileggi F. Empiric therapy with amiodarone in patients with chronic Chagas cardiomyopathy and sustained ventricular tachycardia. *Arq Bras Cardiol* 1990; 54: 367-371.
8. Rasi SG, Pimenta J. Electrophysiological evaluation of bradyarrhythmias. En: *Electrofisiología Clínica e Intervencionista das Arritmias Cardíacas*. Rio de Janeiro: Reventes Ltda.; 1997. p. 91-106.
9. Mendoza I. Muerte súbita y enfermedad de Chagas. *Rev Federación Arg Cardiol* 1988; 17: 222-223.
10. Rabinovich R, Mutatore C, Iglesias R, Gonzalez M, Daru V, Valentino M, et al. Time to first shock in implantable cardioverter defibrillator patients with Chagas cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 202-205.
11. Rassi SG. Electrophysiological study on chagasic chronic miocarditis. *The Brazilian Society of Tropical Medicine* 1993; 26 (Suppl 11).
12. de Paola AA, Horowitz LN, Miyamoto MH, Pinheiro R, Ferreira DF, Terzian AB, et al. Angiographic and electrophysiological substrates of ventricular tachycardia in chronic Chagas myocarditis. *Am J Cardiol* 1990; 65: 360-363.
13. Rossi MA. Fibrosis and inflammatory cells in human chronic Chagas myocarditis: scanning electron microscopy and immunohistochemical observations. *Int J Cardiol* 1998; 66: 183-194.
14. Scanavacca M, Sosa E, d'Avila A, De Lourdes Higuchi M. Radiofrequency ablation of sustained ventricular tachycardia related to the mitral isthmus in Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25 (3): 368-71.
15. Wilber DJ, Kopp DE, Glascock DN, Kinder CA, Kall JG. Catheter ablation of the mitral isthmus for ventricular tachycardia associated with inferior infarction. *Circulation* 1995; 92 (12): 3481-9.
16. Sosa E, Scanavacca M, D'Avila A, Pileggi F. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7 (6): 531-6.
17. Sosa E, Scanavacca M, D'Avila A, Bellotti G, Pileggi F. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia guided by nonsurgical epicardial mapping in chronic chagasic heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22 (1 Pt 1): 128-30.
18. Sosa E, Scanavacca M. Epicardial mapping and ablation techniques to control ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16 (4): 449-52.

Manejo de la insuficiencia cardíaca en la enfermedad de Chagas

◆ Miguel A. Vacca, MD.

Introducción

La enfermedad de Chagas es un enorme problema de salud pública en Latinoamérica pues constituye una de las principales causas de deterioro de la función ventricular, muerte arrítmica y falla cardíaca. Clínicamente se pueden identificar dos fenotipos desde el punto de vista cardiovascular; el primero se relaciona con un marcado deterioro de la fracción de eyección el cual genera falla cardíaca, y el segundo, es un fenotipo arrítmico en el que a pesar de haber deterioros no muy severos de la función ventricular, se presentan arritmias malignas y muerte súbita. El espectro de manifestaciones clínicas cardiovasculares es amplio y va desde pacientes oligosintomáticos con palpitaciones, deterioro leve de la clase funcional, dolor torácico atípico o con disautonomías, hasta aquellos con arritmias o falla cardíaca, tempranas, malignas y de difícil control. También son frecuentes las complicaciones cardioembólicas, incluso en estados no tan avanzados de cardiopatía.

Las recomendaciones para el manejo y control del síndrome de falla cardíaca en pacientes con enfermedad de Chagas, no difieren de las planteadas para otras condiciones que generan falla cardíaca como enfermedad coronaria o cardiomiopatía dilatada. Aunque no se dispone de grandes experimentos clínicos que hayan evaluado la eficacia de los fármacos y den soporte a su uso en este contexto, la fisiopatología y la activación neurohumoral son comunes a todas las entidades que lesionan el miocardio y es la única evidencia, en conjunto con la buena respuesta obtenida en la práctica clínica, que apoya el uso de dichas intervenciones.

En esta revisión se presentarán de manera puntual las diferencias y similitudes del síndrome de falla cardíaca generado por la enfermedad de Chagas con relación a otros tipos de cardiopatías.

Fisiopatología y alteraciones estructurales en la cardiomiopatía chagásica

El análisis patológico de las piezas anatómicas de sujetos que tenían diagnóstico de cardiopatía chagásica, ha sido importante para el entendimiento

de diferentes aspectos fisiopatológicos y clínicos de la entidad. La lesión miocárdica directa e indirecta generada por el *Trypanosoma cruzi*, condiciona una miocarditis aguda y crónica que determina fibrosis y cicatrización miocárdica con la correspondiente pérdida de la ultraestructura y la consecuente remodelación ventricular, que es difícil de distinguir de las miocarditis generadas por otros agentes. Al comparar piezas anatómicas de sujetos con cardiopatía chagásica vs. cardiomiopatía dilatada, no se documentan diferencias significativas macroscópicas de los patrones de cicatrización pero se pueden encontrar diferencias en los tipos de infiltrados celulares e incluso diferencias entre los mismos pacientes infectados por *Trypanosoma cruzi*. Los pacientes con infección por *Trypanosoma cruzi* que desarrollan falla cardíaca, presentan reacción inflamatoria crónica y fibrosis mucho más severas que aquellos que no lo hacen. Estos resultados fueron aportados por el estudio comparativo de piezas patológicas de pacientes con cardiopatía chagásica con y sin síndrome de falla cardíaca. Dicho estudio también evaluó el índice de apoptosis de las células miocárdicas, y documento mayor frecuencia de apoptosis en los pacientes que tenían falla cardíaca. Estos resultados afirman que la pérdida de células miocárdicas por apoptosis y la extensa fibrosis, contribuyen al desarrollo de la falla cardíaca en los sujetos con enfermedad de Chagas en la fase crónica¹.

Otro estudio realizado en Argentina, caracterizó y cuantificó mediante anticuerpos monoclonales específicos, métodos inmunohistoquímicos y métodos clásicos histológicos e histoquímicos, las piezas patológicas de una serie de pacientes que fallecieron con diagnóstico de enfermedad de Chagas, clasificándolos por la edad. Cualitativamente, los hallazgos de anticuerpos anti-CD45RO contra linfocitos T activados, anticuerpos anti-CD4, concentración de macrófagos, linfocitos reactivos contra CD8, número de linfocitos B e infiltración de células mastoides intramiocárdicas fueron similares entre los pacientes jóvenes y de mayor edad. Sin embargo, el número de linfocitos T y de células mastoides, fue significativamente mayor en los

casos de pacientes que fallecieron a menor edad ($p < 0,001$). De otra parte no se encontraron parásitos en las muestras. Se observó adherencia de linfocitos T, macrófagos y células mastoides al sarcolema de los miocitos. Tales resultados sugieren la existencia de una activa e intensa actividad inmunocelular en la producción y evolución de la cardiomiopatía chagásica. La asociación de la cantidad de infiltrado celular con la ocurrencia de arritmias malignas que conllevan a la muerte temprana del paciente, podría tener implicaciones terapéuticas guiadas eventualmente por biopsias miocárdicas que tipifiquen y cuantifiquen el tipo de infiltrado celular².

También se han identificado alteraciones funcionales a nivel experimental como disfunción endotelial en los modelos chagásicos con síndrome de falla cardíaca, especialmente en la microcirculación coronaria, mas no en aquellos modelos chagásicos sin falla cardíaca³.

Cascada neurohumoral en el síndrome de falla cardíaca secundaria a enfermedad de Chagas

Diferentes estudios han evidenciado que la cascada neurohumoral en pacientes con cardiopatía chagásica, es similar a la que se observa en otros tipos de cardiopatías. Existe una activación simpática con incremento de los niveles séricos y urinarios de catecolaminas así como de los niveles plasmáticos de renina⁴. Sin embargo, es importante mencionar que dicha alteración empieza incluso en la fase asintomática o indeterminada de la enfermedad.

Por ejemplo, los niveles de factor tumoral alfa son significativamente mayores en sujetos en fase indeterminada de la enfermedad (asintomáticos) con relación a controles sanos, lo cual implicaría que la producción de factor de necrosis tumoral alfa previo a la presencia de cardiopatía establecida, desempeña un papel en la progresión del compromiso cardíaco de la enfermedad⁵.

De manera similar, algunos estudios han reportado al péptido natriurético atrial como un

marcador sensible de la lesión miocárdica en modelos experimentales y de la progresión del compromiso cardiovascular en pacientes con diferentes estadios de la enfermedad⁶.

Estas alteraciones tempranas en la cascada neurohumoral, se correlacionan con los hallazgos hemodinámicos documentados por Gómez de Pereira y colaboradores quienes evaluaron comparativamente la evolución de diferentes parámetros mecánicos de función ventricular mediante métodos invasivos y no invasivos entre pacientes chagásicos y con cardiopatía dilatada idiopática. El hallazgo más interesante lo constituyó el incremento de la postcarga en 25% de los pacientes chagásicos que no tenían otra evidencia de daño miocárdico temprano, el cual se acompañaba de hipertrofia inadecuada. Ambos hallazgos incrementaban con la progresión de la enfermedad. El estudio concluye que la determinación del índice de masa, la relación masa/volumen y el estrés de fin de sístole y fin de diástole son parámetros sensibles para la determinación temprana de las condiciones de carga en el corazón chagásico y podrían ser útiles en la indicación de terapia vasodilatadora en dichos pacientes⁷.

Comportamiento clínico comparativo de la cardiomiopatía chagásica

La percepción de los clínicos que manejan pacientes con diferentes tipos de cardiopatía, es que la cardiopatía chagásica es más agresiva no solamente en su comportamiento arrítmico sino en su progresión a falla cardíaca de difícil manejo. Esta percepción se ha objetivizado en algunas series de pacientes que comparan los desenlaces clínicos entre diferentes tipos de cardiopatía clínica. Bestetti y colaboradores realizaron un seguimiento de tres años en 125 sujetos con diferentes tipos de cardiopatía dilatada, y en él documentaron una mortalidad significativamente mayor en el grupo de pacientes chagásicos en comparación con los no chagásicos (23% vs. 6%, $p=0,02$). El 47% de las muertes en el grupo de Chagas fue por falla cardíaca, 38% por

muerte súbita y 14% de origen indeterminado. Sin embargo, es de notar que en esta comparación no se realizó apareamiento o ajuste de otras características clínicas y que en el grupo de no chagásicos la mayoría de cardiopatías era de origen hipertensivo o idiopático mientras se incluyeron pocos pacientes con cardiopatía isquémica⁸. Como predictores independientes de muerte súbita en los pacientes chagásicos, se identificó la presencia de aneurisma apical y el diámetro ventricular izquierdo⁹.

Recientemente, Oliveira y colaboradores reportaron un estudio que comparó el pronóstico posterior a la hospitalización por falla cardíaca entre los diferentes tipos de cardiopatías, en el cual documentaron mayor mortalidad al año entre los pacientes con cardiopatía chagásica e isquémica en comparación con otras cardiopatías¹⁰. Igualmente, hay registros de seguimiento de pacientes que han recibido cardiodesfibrilador automático en los que se ha documentando mayor mortalidad y eventos arrítmicos que requieren terapia eléctrica en los pacientes con cardiopatía chagásica e isquémica, comparativamente con otros tipos de cardiopatía.

Aunque clínicamente se ha descrito desde hace varios años un compromiso temprano y severo del ventrículo derecho en la cardiopatía chagásica, estudios recientes sugieren que dicha disfunción no es independiente de la disfunción del ventrículo izquierdo y del grado de hipertensión pulmonar¹¹.

Valoración funcional del paciente con cardiopatía chagásica y falla cardíaca

Estudios recientes han demostrado una buena correlación entre la clasificación funcional de la NYHA, el consumo de oxígeno máximo y la fracción de eyección en pacientes con cardiopatía chagásica. Los valores correspondientes de consumo de oxígeno máximo promedio para clases II, III y IV fueron $21,5 \pm 4,0$ mL/kg-1.min-1, $18,3 \pm 5,8$ mL/kg-1.min-1, $14,7 \pm 4,9$ mL/kg-1.min-1 y para fracción de eyección $0,50 \pm 0,6$,

0,35±0,9, y 0,29±0,7, respectivamente. Los pacientes con fracción de eyección menor de 30% y consumo de oxígeno (VO₂) menor de 10 mL/kg-1.min-1, tenían, en su mayoría, clase funcional IV y contrariamente los sujetos con mejores parámetros (fracción de eyección mayor a 50% y VO₂ mayor a 20%), en su mayoría fueron clasificados en clase funcional II.

Estos resultados permiten emplear con confianza los métodos de clasificación funcional convencional en pacientes con cardiopatía chagásica¹².

Como se ha mencionado, la información experimental y clínica sugiere compromiso cardíaco estructural y funcional en fases tempranas y asintomáticas de la enfermedad. Ello puede insinuar que la evaluación del paciente con serología positiva con trastornos electrocardiográficos menores (trastorno inespecífico de repolarización o de la conducción intraventricular) o con trastornos de la conducción aurículo-ventricular o intraventricular establecida aunque asintomáticos, deban ser evaluados con ecocardiografía. Viotti y colaboradores reportan al ecocardiograma como una herramienta sensible que detecta alteraciones aun en fases asintomáticas de la enfermedad¹³. Aunque en la actualidad no hay evidencia clínica contundente que indique tratamiento de rutina con tripanosomicidas en los sujetos con compromiso temprano cardíaco por enfermedad de Chagas, hay seguimiento de importantes series de casos, especialmente brasileras, que sugiere impacto en la progresión de la cardiopatía. En la actualidad hay experimentos clínicos en curso como el estudio BENEFIT, que intentan resolver dicha pregunta. Por otro lado, la identificación de tales trastornos indicaría el inicio precoz de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ver adelante).

Recomendaciones para el manejo de la falla cardíaca en pacientes con cardiopatía chagásica

En la literatura médica internacional no existen guías o recomendaciones puntuales para el

manejo de la falla cardíaca secundaria a cardiopatía chagásica, así como tampoco grandes experimentos clínicos que evalúen la eficacia, efectividad y seguridad de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, digitálicos y betabloqueadores en el manejo de la falla cardíaca de pacientes con cardiopatía chagásica.

Existen algunos modelos experimentales que han evaluado el comportamiento neurohumoral de modelos animales con cardiopatía chagásica, a los cuales se les suministran inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Estos estudios demostraron un efecto benéfico en el perfil bioquímico a favor de la intervención. También existen pequeñas series de pacientes con cardiopatía chagásica y falla cardíaca, que fueron evaluados clínica y paraclínicamente al recibir captopril, enalapril y betabloqueadores. Igualmente, se identificó una respuesta positiva a favor de la intervención observando en los pacientes mejoría clínica, en la fracción de eyección y en la función diastólica^{14,15}.

En la literatura internacional únicamente se dispone de un experimento clínico reportado por Roberti, de diseño cruzado, que aleatorizó a 14 pacientes con cardiopatía chagásica en clase funcional IV a recibir captopril en dosis crecientes. El estudio reportó mejoría en el perfil neurohumoral de los pacientes, en la frecuencia cardíaca basal y en la carga de arritmia durante la fase de tratamiento con captopril⁴.

De forma general, la recomendación del Consenso Colombiano es seguir los lineamientos y recomendaciones de las Guías de Manejo Clínico para el síndrome de falla cardíaca. Sería dispendioso adaptar estas guías de forma completa para incluirlas como un capítulo específico dentro de este artículo y de cualquier forma se omitiría información importante, motivo por el cual se remite al lector a los Consensos Americano y Europeo para el diagnóstico y manejo de la falla cardíaca^{16,17}. Dichas recomendaciones en principio son universales para el síndrome de falla cardíaca y aplican independiente-

mente de la cardiopatía de base, ya que el punto final común de las noxas que afectan a las células miocárdicas, determinan procesos de cicatrización, remodelamiento ventricular y cascada neurohumoral que son similares y constituyen la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Terapia de resincronización cardíaca y trasplante cardíaco en pacientes con cardiopatía chagásica y falla cardíaca refractaria

No hay experimentos clínicos controlados que hayan evaluado la terapia de resincronización cardíaca en este tipo de pacientes y aunque la experiencia clínica preliminar puede ser prometedora, es modesta. El concepto de los expertos de este manuscrito es que la terapia de resincronización cardíaca constituye una opción terapéutica en pacientes con cardiopatía chagásica y falla cardíaca refractaria al manejo médico óptimo, que cumplan los criterios de indicación actualmente aceptados, teniendo en cuenta que sujetos con trastorno predominante de la conducción sobre la rama derecha, con marcado compromiso del ventrículo derecho y presencia de hipertensión pulmonar severa, pueden tener pobre respuesta a la intervención según la experiencia reportada por diferentes autores como experiencia personal. De otra parte y afín con lo disponible en la literatura internacional, se sugiere que la indicación se realice en conjunto con el implante de desfibrilador automático porque la mortalidad arrítmica es muy alta, y aunque funcionalmente han mejorado los pacientes con terapia de resincronización cardíaca mediante estimulación ventricular derecha bifocal, la mortalidad en el seguimiento no se logró impactar por la alta incidencia de muerte arrítmica^{18, 19}. Por otro lado, a pesar de las dudas iniciales, el trasplante cardíaco constituye también una alternativa terapéutica válida en pacientes seleccionados según la experiencia reportada por grupos brasileros²⁰⁻²².

Las puntualizaciones sobre el papel que desempeñan la resincronización cardíaca y el tras-

plante cardíaco en los pacientes con cardiopatía chagásica y falla cardíaca refractaria, se harán con mayor profundidad en otros apartes del documento.

Como conclusión, las recomendaciones para el manejo de la falla cardíaca en el paciente con cardiopatía chagásica, son las mismas que existen para otros tipos de cardiopatía y son ampliamente presentadas en los consensos americano y europeo.

Las recomendaciones adicionales planteadas son recomendación tipo A basadas en la opinión de expertos:

1. A criterio del clínico se pueden considerar los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para la prevención del remodelamiento ventricular, en aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad de Chagas que evidencien algún tipo de compromiso cardíaco sin que se haya establecido un síndrome de falla cardíaca como tal (trastornos de la conducción eléctrica, compromiso leve de la función ventricular o disfunción diastólica y arritmias ventriculares clínicamente importantes). Esta se basa en las alteraciones hemodinámicas y neurohormomales que se presentan en fases tempranas de la enfermedad sin signos claros de compromiso cardíaco desde el punto de vista clínico.
2. La terapia de resincronización cardíaca y el trasplante cardíaco, son alternativas de manejo válido en sujetos finamente seleccionados que cumplan a cabalidad los criterios clínicos hoy aceptados para dichas intervenciones.
3. Se sugiere la realización de ecocardiograma para la evaluación de sujetos con trastornos de la conducción, arritmias ventriculares o síntomas leves, pues la valoración clínica y electrocardiográfica puede ser insuficiente para determinar el compromiso cardíaco de la enfermedad.

Bibliografía

1. Tostes S Jr, Bertulucci Rocha-Rodrigues D, de Araujo Pereira G, Rodrigues V Jr. Myocardiocyte apoptosis in heart failure in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol* 2005; 99 (2): 233-7.

2. Cabral HR, Novak IT, Glocker TM, Castro Viera GA. Chagas cardiopathy: identification and quantification of infiltrating cells in the hearts of cardiac death patients of different ages. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2002; 59 (1): 83-9.
3. Consolim-Colombo FM, Lopes HF, Rosetto EA, Rubira MC, Barreto-Filho JA, Baruzzi AC, et al. Endothelial function is preserved in Chagas' heart disease patients without heart failure. *Endothelium* 2004; 11 (5-6): 241-6.
4. Roberti RR, Martinez EE, Andrade JL, Araujo VL, Brito FS, Portugal OP, et al. Chagas cardiomyopathy and captopril. *Eur Heart J* 1992; 13 (7): 966-70.
5. Ferreira RC, Ianni BM, Abel LC, Buck P, Mady C, Kalil J, Cunha-Neto E. Increased plasma levels of tumor necrosis factor-alpha in asymptomatic/"indeterminate" and Chagas disease cardiomyopathy patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98 (3): 407-11.
6. Puyo AM, Scaglione J, Auger S, Cavallero S, Postan M, Fernandez BE. Natriuretic peptides as prognostic and diagnostic markers in Chagas' disease. *Regul Pept* 2005; 128 (3): 203-10.
7. Gomez de Pereira C, Carrasco HA, Guerrero L, Parada H, Molina C, Chuecos R. Left ventricular mechanics in Chagas' disease and primary dilated cardiomyopathies. A hemodynamic study. *Arch Inst Cardiol Mex* 1991; 61 (5): 435-40.
8. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1997 25; 60 (2): 187-93.
9. Bestetti RB, Dalbo CM, Arruda CA, Correia Filho D, Freitas OC. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. *Cardiology* 1996; 87 (6): 481-7.
10. Oliveira Jr MT, Canesin MF, Munhoz RT, Del Carlo CH, Scipioni A, Ramires JA, et al. Major clinical characteristics of patients surviving 24 months or more after hospitalization due to decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84 (2): 161-6.
11. Nunes Mdo C, Barbosa MM, Brum VA, Rocha MO. Morphofunctional characteristics of the right ventricle in Chagas' dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2004; 94 (1): 79-85.
12. Mady C, Salemi VM, Ianni BM, Ramires FJ, Arteaga E. Maximal functional capacity, ejection fraction, and functional class in Chagas cardiomyopathy: are these indices related? *Arq Bras Cardiol* 2005; 84 (2): 152-5. Epub 2005 Mar 8.
13. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart* 2004; 90 (6): 655-60.
14. Davila DF, Angel F, Arata de Bellabarba G, Donis JH. Effects of metoprolol in chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2002; 85 (2-3): 255-60.
15. Szajn bok FE, Barretto AC, Mady C, Parga Filho J, Gruppi C, Alfieri RG, et al. Beneficial effects of enalapril on the diastolic ventricular function in Chagas myocardiopathy. *Arq Bras Cardiol* 1993; 60 (4): 273-8.
16. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (6): e1-82.
17. Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-1140.
18. da Silva Menezes A. Outcome of right ventricular bifocal pacing in patients with permanent atrial fibrillation and severe dilated cardiomyopathy due to Chagas disease: three years of follow-up. *J Interv Card Electrophysiol* 2004; 11 (3): 193-8.
19. Pachon Mateos JC, Albornoz RN, Pachon Mateos EI, Gimenez VM, Pachon MZ, Santos Filho ER, et al. Right ventricular bifocal stimulation in the treatment of dilated cardiomyopathy with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 1999; 73 (6): 485-98.
20. de Carvalho VB, Sousa EF, Vila JH, da Silva JP, Caiado MR, Araujo SR, et al. Heart transplantation in Chagas' disease. 10 years after the initial experience. *Circulation* 1996; 94 (8): 1815-7.
21. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg* 2001; 71 (6): 1833-8.
22. Bocchi EA, Fiorelli A; First Guideline Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20 (6): 637-45.

Terapia de resincronización en cardiomiopatía chagásica

◆ Alberto Negrette, MD.; Adelma S. Hoyos, MD.

La terapia de resincronización cardíaca es un efectivo recurso terapéutico para la insuficiencia cardíaca refractaria asociada a trastornos de la conducción, y su principal mecanismo de acción se vincula al mejoramiento de la asincronía cardíaca del miocardio, presente en este contexto. Sus efectos beneficiosos han sido comprobados tanto en la función ventricular, como en la tolerancia al esfuerzo, la calidad de vida, la clase funcional y la mortalidad¹.

Se han propuesto varias modalidades de estimulación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente en clases funcionales III y IV, con mala respuesta al tratamiento médico, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 30%, bloqueo avanzado de rama izquierda del haz de His y bloqueo aurículo-ventricular de primer grado. La técnica más aceptada de manera global es aquella en la que se implanta un electrodo en el ápex del ventrículo derecho, otro en la aurícula derecha y un tercero en la pared lateral del ventrículo izquierdo².

La evolución de estos dispositivos ha sido muy acelerada, pues inicialmente el implante del electrodo izquierdo se hacía por toracotomía. En la actualidad, la estimulación del ventrículo izquierdo se hace de manera más segura y con menos complicaciones, a través del seno coronario que se cateteriza desde la aurícula derecha utilizando un introductor preformado. Luego, a través de éste, se pasa un electrodo que debe ubicarse en una de las venas de la pared lateral (se prefiere la vena posterolateral del seno coronario) ya que esta zona representa el área con la activación eléctrica más tardía en la mayoría de los pacientes con bloqueo de rama izquierda y produce mejor respuesta hemodinámica a la terapia de resincronización; de esta forma se busca una estimulación biventricular e intraventricular más fisiológica, que produzca un complejo QRS más estrecho y un intervalo aurículo-ventricular más corto³.

La enfermedad de Chagas es la primera causa de cardiomiopatía en América Latina, y es una entidad endémica en América Latina. Dentro de sus manifestaciones a nivel cardíaco, se encuentran las alteraciones de la conducción aurículo-ventricular, los aneurismas apicales, las alteraciones de la contracción segmentaria, la cardiomiopatía dilatada, las arritmias

ventriculares sintomáticas o la combinación de estos hallazgos.

Esta enfermedad puede llegar a producir insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento farmacológico con grados variables de asincronía intra e interventricular. Desde este punto de vista, la resincronización cardíaca se considera como una alternativa para el manejo de estos pacientes.

En 2001, Pachón y colaboradores propusieron la técnica de dobles electrodos en el ventrículo derecho: el primero ubicado hacia el *septum* interventricular, otro a nivel del ápex y un tercero en la aurícula derecha. En este estudio se incluyeron 31 pacientes, de los cuales 17 tenían cardiomiopatía dilatada de origen chagásico que fueron asignados de manera aleatoria a estimulación convencional con dos o tres electrodos. Se observó que los pacientes con estimulación en los tres electrodos, tenían diferencias estadísticamente significativas a su favor en relación con los índices de calidad de vida (50,4%), fracción de eyección (0,124) y disminución de insuficiencia mitral (32,3%)⁴.

Una publicación más reciente del grupo de Da Silva Menezes que incluyó 30 pacientes, evaluó la respuesta a la estimulación bifocal del ventrículo derecho (ápex y tracto de salida del ventrículo derecho) en pacientes con cardiomiopatía chagásica dilatada y fibrilación auricular crónica en clase funcional II a IV. A todos los enfermos se les hizo un seguimiento ecocardiográfico y monitoría Holter a los 3, 6, 12, 18, 24 y 36 meses tras el implante. Los resultados demostraron que la fracción de eyección aumentó en el primer mes de la resincronización, el diámetro ventricular disminuyó, mejoró la clase funcional en uno o dos grados y bajó la incidencia de arritmias ventriculares. Sin embargo, la mejoría no pudo mantenerse por más tiempo y a los seis meses se observó un claro empeoramiento de todos los parámetros. La tasa de mortalidad fue del 43% durante el primer año y sólo el 23% de los pacientes sobrevivieron a los tres años. A algunos de estos pacientes se les

realizó un estudio electrofisiológico en el que fue posible inducir fácilmente arritmias ventriculares que justificaron la implantación de un cardiodesfibrilador en seis de siete pacientes⁵.

En el registro latinoamericano de pacientes que se incluyeron en el estudio CONTAK-CD (161 pacientes), el 21,1% de los casos correspondían a pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica. Las características principales fueron: pacientes más jóvenes (edad de 55 ± 15 años), funcionalmente más comprometidos (fracción de eyección del ventrículo izquierdo promedio de 27%) y poseedores de marcapasos previos en una importante proporción (26,4%)⁶.

Otro aspecto importante a tener en cuenta en los pacientes con cardiomiopatía de Chagas, es la presencia de arritmias ventriculares complejas y la proarritmia que puede estar agravada por el grado de disfunción ventricular. Aunque no existen series reportadas específicamente para pacientes con enfermedad de Chagas, estudios previos en pacientes con cardiomiopatía dilatada de origen isquémico han demostrado una mejoría significativa en la mortalidad total y de origen cardiovascular en el número de hospitalizaciones, frecuencia y complejidad de las arritmias al mejorar la función ventricular mediante la estimulación biventricular⁷. Estos datos sugieren que los pacientes con cardiomiopatía chagásica podrían tener un doble beneficio de la terapia de resincronización cardíaca, similar al de los pacientes con cardiomiopatía dilatada de origen isquémico, tanto desde el punto de vista de la función ventricular y la capacidad funcional así como desde el punto de vista de las arritmias ventriculares. Por otro lado, cabe tener en cuenta que la terapia de resincronización cardíaca y de desfibrilación mediante dispositivos implantables, originalmente fue desarrollada basándose en el modelo de la cardiopatía isquémica. En el caso de la cardiomiopatía chagásica, se deben considerar algunas particularidades que pueden dificultar el implante y el éxito de la terapia:

1. Estos pacientes tienden a presentar umbrales de estimulación más altos, con lo que aumenta el consumo de energía y se reduce la duración del dispositivo. Por lo tanto, se recomienda usar electrodos con corticosteroides para minimizar este efecto.
2. Existe mayor tendencia al desplazamiento de los electrodos durante la fase inicial del post-operatorio. Por esta razón se recomienda utilizar electrodos de fijación activa.
3. El ápex del ventrículo derecho en algunas ocasiones puede tener dilataciones aneurismáticas, lo cual hace más difícil e incluso imposible, la fijación del electrodo y puede aumentar el riesgo de perforación.

Bibliografía

1. Hayes D, Wang P, Cardiac Resynchronization therapy. In: Resynchronization and Defibrillation for Heart Failure: a practical approach. Blackwell Futura; 2005. p. 39-71.
2. Rodríguez D. Estimulación cardiaca en cardiomiopatía chagásica crónica. En: Marcapasos y Cardiodesfibriladores. Primera edición. Editorial Colina; 2004. p. 77-82.
3. Breithardt O, Stellbrink C. Current status of cardiac resynchronization therapy. *Curr Op Anaesthesiol* 2004; 75-83.
4. Pachón JC, Pachón EL, Albornoz RN, et al. Ventricular endocardial right bifocal stimulation in the treatment of severe dilated cardiomyopathy heart failure with wide QRS. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24 (9pt 1): 1369-76.
5. Da Silva Menezes A. Outcome of right ventricular bifocal pacing in patients with permanent atrial fibrillation and severe dilated cardiomyopathy due to Chagas disease: three years of follow-up. *J Int Cardiac Electrophysiol* 2004; 11; 193-198.
6. Kaplinsky E. Terapia de resincronización en cardiomiopatía chagásica: datos demográficos del Registro CONTAK Latinoamericano; 2001.
7. Martinelli M, Pedroza AAA, Costa R, et al. Biventricular pacing improves clinical behavior and reduces prevalence of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78: 110-113.

Cirugía cardíaca en enfermedad de Chagas

◆ Juan P. Umaña, MD.

Introducción

La enfermedad de Chagas crónica y sintomática, se desarrolla en 10% a 30% de los pacientes infectados y se manifiesta años a décadas después de la infección inicial. El corazón es el órgano más afectado y los cambios patológicos incluyen dilatación biventricular, adelgazamiento de las paredes de los ventrículos, aneurismas apicales y trombos murales. El estudio histológico de los tejidos infectados, muestra infiltración linfocítica extensa, con grados variables de fibrosis intersticial difusa y atrofia de cardiomiocitos¹⁻³. El compromiso del sistema de conducción resulta en bloqueo de rama derecha, hemibloqueo fascicular anterior izquierdo o bloqueo aurículo-ventricular completo. Los pacientes sintomáticos presentan arritmias, tromboembolismo o falla cardíaca, las cuales constituyen las causas más frecuentes de muerte⁴.

La patogénesis de las lesiones cardíacas asociadas con la infección por *Trypanosoma cruzi*, se conocen sólo parcialmente. Lo que es claro, es que la denervación del tejido desempeña un rol importante en el desarrollo de los cambios titulares⁵, mientras que no se ha logrado constatar el papel de la auto-inmunidad⁶⁻⁹.

Este capítulo tiene como objetivo analizar las diferentes opciones quirúrgicas disponibles para pacientes con cardiomiopatía chagásica, las cuales incluyen remodelación ventricular, cardiomioplastia dinámica, trasplante ortotópico cardíaco, terapia de resincronización cardíaca o sistemas de res-tricción pasiva biventricular.

Manejo quirúrgico de las arritmias (taquicardia ventricular)

La taquicardia ventricular en la enfermedad de Chagas, se observa con frecuencia y en algunas ocasiones como «tormentas eléctricas». Sin embargo, el tratamiento farmacológico suele ser ineficiente, en especial en pacientes con falla cardíaca en clase funcional III ó IV, en quienes la taquicardia ventricular tiene una recurrencia del 100% con mortalidad del 40% durante

el siguiente año¹⁰. La cirugía para tratar la taquicardia ventricular causada por la infección por *Trypanosoma cruzi* se inició en 1979 en Brasil, bajo la premisa de que la fisiopatología era la misma para aneurismas apicales en pacientes chagásicos que en pacientes con enfermedad coronaria¹¹. Sin embargo, el mapeo de los pacientes con Chagas demostró que aún en presencia de un gran aneurisma apical, el sitio de origen de la taquicardia ventricular se encontraba en la pared inferior basal del ventrículo izquierdo y que por lo tanto, la resección del aneurisma debía incluir ablación de la región de dicha región para lograr una disminución en la incidencia de taquicardia ventricular post-operatoria. Una posible explicación para este hallazgo está en lo observado en los cortes histológicos del miocardio de estos pacientes, que muestran fibras enfermas intercaladas con fibras de miocardio viable que pueden actuar como circuitos de reentrada¹¹. Esto explica una recurrencia del 30% al 40% de taquicardia ventricular con mortalidad del 20% a los 12 meses. Por esta razón, la remodelación ventricular en aneurismas chagásicos se considera una solución al problema hemodinámico, pero requiere técnicas adicionales para el control de los episodios de arritmia.

Cirugía para falla cardíaca

En aquellos pacientes que se presentan en estados terminales de cardiomiopatía chagásica dilatada, el objetivo de la cirugía es restablecer la función ventricular para mejorar la clase funcional. Dentro de las opciones que existen para el manejo de esta población, se encuentran la cardiomioplastia dinámica, la ventriculectomía parcial izquierda (técnica de Batista) y el trasplante cardíaco. La indicación para este último ha sido controversial debido a la etiología infecciosa de la enfermedad, pero reportes recientes dan soporte a su uso. Sin embargo, la respuesta al manejo de estos pacientes puede encontrarse en la aplicación de técnicas novedosas como la resincronización cardíaca y los sistemas de restricción pasiva biventricular.

Cardiomioplastia dinámica

La cardiomioplastia dinámica consiste en envolver el músculo ancho dorsal alrededor del corazón y mediante un cardioestimulador implantable, inducir contracción del músculo durante la sístole cardíaca aumentando así la fracción de eyección del ventrículo (Figura 1). Para optimizar los resultados de la cardiomioplastia dinámica las indicaciones incluyen pacientes en clase funcional III, fracción de eyección mayor al 20% y consumo máximo de oxígeno mayor a 15 mL/kg/min.

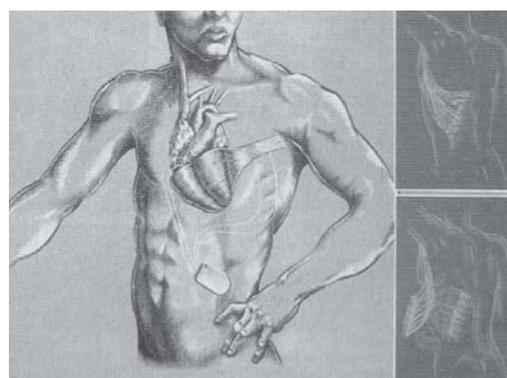


Figura 1. Cardiomioplastia dinámica.

Los resultados a largo plazo en pacientes sometidos a cardiomioplastia, muestran mejoría marcada en su clase funcional y calidad de vida, la cual no se correlaciona con cambios hemodinámicos en fracción de eyección e índice cardíaco¹². Estas observaciones llevaron a Kass y colaboradores a postular que el principal efecto de la cardiomioplastia dinámica está dado por el efecto de constricción pasiva del músculo alrededor del ventrículo cardiomiopático, el cual causa reversión parcial de la remodelación cardíaca en insuficiencia cardíaca congestiva¹³. En pacientes con cardiomiopatía chagásica, la sobrevida con cardiomioplastia dinámica fue de 37,5%, 17,1%, 12,5%, 11,7% y 0% a 12, 24, 48 y 60 meses de seguimiento (Figura 2), lo cual convierte a la cardiomiopatía chagásica en una posible contraindicación para este procedimiento¹⁴.

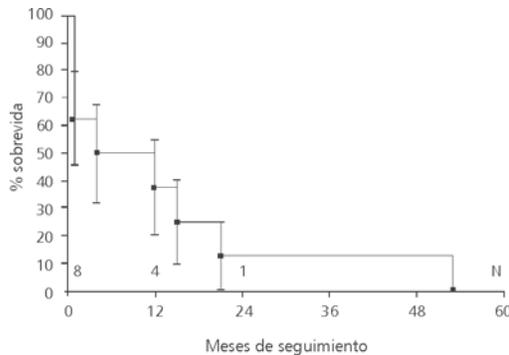


Figura 2. Supervivencia en pacientes chagásicos tratados con cardiomioplastia dinámica (Tomado con modificaciones de: Braile DM, Moacir FG, Gracia HT, et al. Dynamic cardiomyoplasty: long-term clinical results in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1445-7).

Ventriculectomía parcial izquierda

La técnica fue originalmente descrita por Batista en Brasil en 1994 y se usó en el tratamiento de pacientes con cardiomiopatías dilatadas en clase funcional III ó IV. La cirugía consiste en reseca un segmento de ventrículo izquierdo en el territorio de la arteria circunfleja entre los dos músculos papilares, con el fin de disminuir el diámetro del ventrículo izquierdo y restaurar la forma elíptica del mismo, para mermar así la tensión sobre la pared. Reportes iniciales mostraron mejoría temprana en la función ventricular, regurgitación mitral y clase funcional¹⁵. Sin embargo, el 22% de los pacientes no presentaron mejoría post-operatoria y murieron de manera temprana por progresión de la falla cardíaca o por arritmias^{15,16}. Adicionalmente, la supervivencia libre de eventos a tres años fue tan sólo del 26% y no se encontraron factores preoperatorios que predispusieran a una falla de la cirugía. Esta falta de predictibilidad hace que la aplicación de esta técnica quirúrgica sea difícil de recomendar en el manejo rutinario del paciente con falla cardíaca terminal de cualquier etiología.

Trasplante cardíaco

El trasplante cardíaco se ha convertido en una opción viable en el tratamiento de la falla cardíaca terminal en países en vía de desarrollo. En vis-

ta de las características endémicas de la enfermedad de Chagas y su predilección por el corazón, la pregunta acerca de la plausibilidad del trasplante en este grupo de pacientes debe tratar de resolverse, siempre que su etiología infecciosa la convierte en una contraindicación relativa para trasplante. Sin embargo, cuando se realiza trasplante cardíaco en estos casos y se documenta una reactivación de la infección, hay indicación de tratamiento antiparasitario específico.

Para responder este interrogante se realizó un estudio multicéntrico en Brasil entre 1984 y 1999 con el fin de estudiar la supervivencia de pacientes chagásicos con trasplante, identificar las causas de muerte y determinar si la reactivación de la infección constituye una causa de muerte. En el estudio participaron 16 centros y se hizo trasplante a 792 pacientes, 117 de ellos con cardiomiopatía chagásica. La edad promedio para estos últimos fue de 39 ± 11 años. Los resultados mostraron, paradójicamente, una mejor supervivencia en cardiomiopatía chagásica que en etiologías isquémica e idiopática (Figura 3). La posible explicación para este inesperado resultado es que la mayoría de centros participantes eran de bajo volumen y por lo tanto pueden haber sesgado los resultados globales del estudio hacia un peor desenlace en los pacientes con las patologías tratadas con mayor frecuencia. No obstante, estos resultados convierten el trasplante ortotópico cardíaco, en una de las alternativas de tratamiento actuales para pacientes con cardiomiopatía chagásica terminal¹⁷.

Terapia de resincronización cardíaca y sistemas de restricción pasiva biventricular

Por último están las opciones más recientemente introducidas al arsenal de la cirugía cardiovascular para el manejo de pacientes con falla cardíaca terminal de múltiples etiologías. Estas constituyen opciones atractivas en un medio en el que la oferta de donantes para trasplante es cada vez menor y el número de pacientes en lista de espera es mayor.

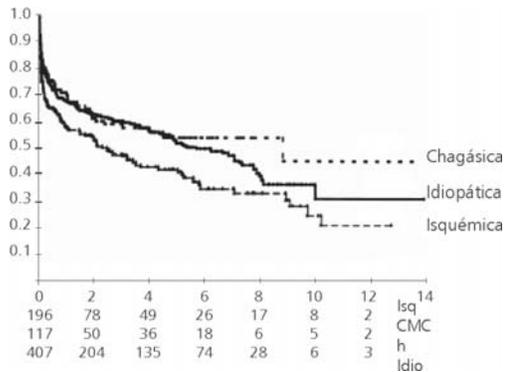


Figura 3. Sobrevida actuarial en trasplante cardíaco para el tratamiento de cardiomiopatía isquémica, idiopática y chagásica ($p < 0,027$) (Tomada con modificaciones de: Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1833-8).

La terapia de resincronización cardíaca se discute a fondo en otro capítulo de este libro. En breve, esta terapia ha demostrado su efectividad en pacientes con cardiomiopatía dilatada y QRS prolongado (> 120 msec), en quienes produce mejoría en los síntomas, clase funcional y tolerancia al ejercicio, así como regresión parcial de la remodelación maladaptativa¹⁸. La adición de un desfibrilador ha demostrado mejorar la supervivida hasta en 36%¹⁸. En pacientes con enfermedad de Chagas, la terapia de resincronización cardíaca ha manifestado beneficios a corto plazo, pero teniendo en cuenta la alta incidencia de arritmias malignas, este grupo probablemente amerita la utilización de un resincronizador/desfibrilador en forma rutinaria.

Como se planteó al principio de este capítulo, uno de los inconvenientes de la cardiomiopatía chagásica es la progresión de la enfermedad hacia cardiomiopatía dilatada, la cual no se puede tratar mediante ventriculectomía parcial izquierda o cardiomioplastia dinámica. En fases avanzadas de falla cardíaca, la única opción es el trasplante cardíaco, pero con la disponibilidad actual de sistemas de restricción pasiva biventricular, existe la posibilidad de intervenir estos pacientes en fases más tempranas de la

cardiomiopatía chagásica para evitar la remodelación y dilatación del ventrículo. En aquellos pacientes en quienes, adicionalmente, se diagnostiquen defectos en el sistema de conducción, está justificada la implantación concomitante de un resincronizador/desfibrilador.

La aplicación de métodos de restricción pasiva biventricular, se basa en observaciones experimentales en falla cardíaca que exponen cambios desde la estructura celular y expresión genética, hasta la organización de las fibras miocárdicas. En un principio, estos cambios buscan compensar el deterioro de la función cardíaca, pero progresivamente se vuelven maladaptativos, llevando gradualmente a la instauración de falla circulatoria¹⁸. El sistema de soporte cardíaco *Acorn CorCap* (Acorn Cardiovascular Inc., St. Paul, Minn) (Figura 4), pretende reducir la tensión sobre la pared y la sobre-distensión de cardiomiocitos. Al reducir estos estímulos claves para la remodelación, ésta debe revertirse total o parcialmente. Estudios en ovejas con el CorCap, han demostrado una reducción en los marcadores séricos de falla cardíaca, con potencial reversión en el curso de la remodelación ventricular¹⁹. Los estudios realizados hasta la fecha a nivel mundial, incluyen

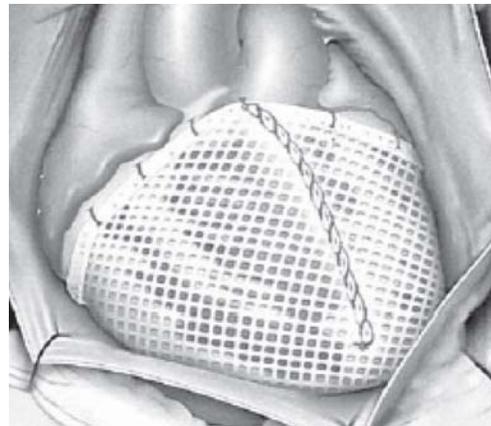


Figura 4. Acorn CorCap implantado en el corazón (Tomada con modificaciones de: Oz MC, Konertz WF, Kleber FX, et al. Global surgical experience with the Acorn cardiac support device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 983-91).

130 pacientes en clase funcional III ó IV temprana con etiología idiopática en 73% de ellos. La fracción de eyección promedio preoperatoria fue de 22% (rango, 10% - 41%) con diámetro de fin de diástole de 71,3 mm \pm 7,3 mm. En el post-operatorio se observó un incremento estadísticamente significativo en la fracción de eyección de 23,6% a 29,9% con una disminución significativa en los diámetros ventriculares de fin de diástole de 72,8 mm a 64,1 mm y fin de sístole de 62,8 mm a 54,7 mm ($p < 0,05$). De igual manera, se documentó una disminución significativa en el grado de insuficiencia mitral tanto en los casos en los que se usó el dispositivo solo de manera concomitante con otros procedimientos quirúrgicos.

En resumen, los estudios que existen, tanto clínicos como experimentales que utilizan el CorCap como sistema de soporte cardíaco, demuestran marcados beneficios en el tratamiento de la falla cardíaca secundaria a cardiomiopatía dilatada. Así mismo, la realización de procedimientos concomitantes tales como la implantación de un resincronizador/desfibrilador o plastia mitral es factible sin aumentar los riesgos quirúrgicos y puede incluso tener efectos benéficos aditivos en materia de reversión de los cambios maladaptativos de remodelación ventricular. Se deben esperar los resultados definitivos de estudios aleatorizados, controlados. Entre tanto, estas técnicas representan opciones de tratamiento muy atractivas para pacientes con cardiomiopatía chagásica que deben analizarse mediante estudios multicéntricos internacionales.

Bibliografía

1. Kirchoff LV, Neva FA. Chagas' disease in Latin American immigrants. *JAMA* 1985; 254: 3058-3060.
2. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, et al. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation* 1987; 75: 1140-1145.
3. Kirchoff LV. American trypanosomiasis (Chagas' disease) – A tropical disease now in the United States. *N Eng J Med* 1993; 329: 639-644.
4. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease in the United States. *N Eng J Med* 1991; 325: 763-768.
5. Koberle F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. *Adv Parasitol* 1968; 6: 63-116.
6. Kierszenbaum F. Is there autoimmunity in Chagas' disease? *Parasitol Today* 1985; 1: 4-6.
7. Hudson L, Hindmarsh PJ. The relationship between autoimmunity and Chagas' disease: causal or coincidental? *Curr Top Microbiol Immunol* 1985; 117: 167-177.
8. Petry K, Eisen H. Chagas disease: a model for the study of autoimmune diseases. *Parasitol Today* 1989; 5: 111-116.
9. Van Voorhis WC, Eisen H. F1 160: a surface antigen of *Trypanosoma cruzi* that mimics mammalian nervous tissue. *J Exp Med* 1989; 169: 641-652.
10. D'Avila A, Splinter R, Svenson H, et al. New perspectives on catheter-based ablation of ventricular tachycardia complicating Chagas' disease: experimental evidence of the efficacy of near infrared lasers for catheter ablation of Chagas' VT. *J Interv Card Electrophysiol* 2002; 7: 23-38.
11. Sosa E, Marcial MB, Pileggi F, et al. Ventricular tachycardia-directed surgical treatment. Initial experience. *Arq Bras Cardiol* 1982; 38 (6): 449-454.
12. Odim JN, Burgess JH, Williams BH, et al. Pathophysiology of dynamic cardiomyoplasty: a clinico-pathological case study. *J Card Surg* 1990; 5: 336-46.
13. Kass DA, Baughman KL, Pak PH, et al. Reverse remodeling from cardiomyoplasty in human heart failure. *Circulation* 1995; 91: 2318-8.
14. Braile DM, Moacir FG, Gracia HT, et al. Dynamic cardiomyoplasty: long-term clinical results in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1445-7.
15. Franco-Cereda A, McCarthy PM, Blackstone EH, et al. Partial left ventriculectomy for dilated cardiomyopathy: Is this an alternative to transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 879-93.
16. Moreira LFP, Stolz NAG, Higuchi ML, et al. Current perspectives of partial left ventriculectomy in the treatment of dilated cardiomyopathy. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2001; 19: 54-60.
17. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1833-8.
18. Oz MC, Konertz WF, Kleber FX, et al. Global surgical experience with the Acorn cardiac support device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 983-91.
19. Power JM, Raman J, Dornom A, et al. Passive ventricular constraint amends the course of heart failure: a study in an ovine model of dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 549-55.

Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas

◆ Fernando Rosas, MD.; Felipe Guhl, MSc.; Alejandro O. Luquetti, MD.

Una consulta técnica patrocinada por la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud y un manual editado por el Ministerio de Salud del Brasil, describen las recomendaciones sobre el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas ^{1,2}.

Diagnóstico de laboratorio

Fase aguda

En la fase aguda de la enfermedad se puede demostrar la presencia de *Trypanosoma cruzi* por medio del examen microscópico de sangre en fresco o por coloración, con o sin concentración (gota fresca, microhematocrito, gota gruesa) o por test serológico por la demostración de anticuerpos IgM anti-*Trypanosoma cruzi* en el suero.

Independientemente del mecanismo de transmisión (vectorial, por transfusión, como accidente de laboratorio o como reactivación en inmunosuprimidos), se debe tratar a todos los individuos en la fase aguda. Es posible curar hasta el 100% de ellos ya sea desde el punto de vista clínico o de laboratorio (parasitológico y serológico).

Fase crónica reciente

Es la modalidad de la enfermedad que se manifiesta en niños de hasta 12 años en quienes se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi* en el suero. La manifestación de anticuerpos se logra por medio de dos técnicas de principios diferentes o, en caso de no contar con esas dos técnicas, por una técnica que en repetidas ocasiones resulte positiva.

Infección congénita

Es la modalidad de la enfermedad que se puede presentar en el recién nacido, con manifestaciones clínicas o no. Los criterios de diagnóstico son los mismos que los que se emplean en la fase aguda adquirida.

La definición de infección congénita debe cumplir con los siguientes requisitos: madre serológicamente reactiva, no haber recibido transfusiones

y no haber permanecido en un área endémica. En lactantes mayores de siete meses de edad, una serología reactiva es independiente a la de la madre.

En el contexto de trasplante de órganos siempre es necesario conocer si el donador o el receptor padecen enfermedad de Chagas. El trasplante de un órgano de un individuo infectado por *Trypanosoma cruzi* puede transmitir el parásito al receptor cuando se usa un órgano de donador vivo o con muerte cerebral. Por otro lado, en un receptor con enfermedad de Chagas en ocasiones sucede una reactivación en virtud de la inmunosupresión. Como las manifestaciones clínicas de la reactivación difieren de aquellas que se encuentran habitualmente en la fase aguda, se resalta la importancia de un monitoreo de laboratorio constante y adecuado.

La reactivación de la enfermedad de Chagas en pacientes inmunosuprimidos por varias modalidades puede ocurrir por diversos motivos. Considerando la frecuente prevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es conveniente verificar si estos pacientes están infectados de manera concomitante por el parásito. Siempre que se reconozca una reactivación, es necesario instituir el tratamiento farmacológico usando las dosis habituales en un período suficiente para controlar el episodio.

Tratamiento farmacológico

En la actualidad se cuenta con dos medicamentos para tratar esta parasitosis.

Nifurtimox: los pacientes de hasta 40 kg de peso deberán recibir una dosis de 10 a 12 mg/kg/día y en aquellos cuyo peso sobrepase los 40 kg, la dosis será de 8 mg/kg/día, de preferencia después de las comidas.

Benznidazol: los pacientes de hasta 40 kg de peso deberán recibir 7,5 mg/kg/día y en aquellos con más de 40 kg la dosis será de 5 mg/kg/día. Los dos medicamentos se deben administrar en 2 ó 3 tomas diarias por 60 días.

El tratamiento de la infección congénita se hace con nifurtimox, 10 a 15 mg/kg/día o benznidazol 10 mg/kg/día. En caso de un pretérmino o de bajo peso, el tratamiento deberá iniciarse con la mitad de la dosis. Si a las 72 horas no se evidencia leucopenia o plaquetopenia, se debe pasar a la dosis definitiva por los próximos 60 días.

Los efectos colaterales no dependen de la dosis diaria. Los más frecuentes son: inapetencia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, trastornos del sueño y del comportamiento, leucopenia, trombocitopenia, polineuropatía y reacciones cutáneas de hipersensibilidad. Esta dos últimas son más frecuentes con benznidazol.

Mientras que en la fase aguda o en la infección congénita se puede tratar a los pacientes con cualquiera de los medicamentos mencionados, en la fase crónica reciente sólo existe experiencia que indica una mejor respuesta y menor frecuencia de efectos adversos al tratamiento cuando se usa benznidazol con relación al nifurtimox. En la fase crónica tardía, considerada como tal la que ocurre después de la fase crónica reciente, los objetivos del tratamiento son los siguientes:

1. Erradicar el parásito.
2. Evitar la aparición o progresión de lesiones viscerales.
3. Interrumpir la cadena de transmisión.

El tratamiento en la fase crónica tardía se basa en la relación entre el parásito y la inflamación a nivel miocárdico, en la regresión experimental de la fibrosis miocárdica con el tratamiento específico, y en la demostración de que el tratamiento puede reducir la aparición o la evolución de lesiones cardíacas evaluadas por medio de electrocardiograma. No existe límite de edad para indicar el tratamiento. Este límite queda a criterio del médico tratante.

No se recomienda administrar el tratamiento durante el embarazo, la lactancia, en casos de insuficiencia hepática o renal, o cuando existan otras lesiones graves asociadas con la enfermedad de Chagas, así como en casos de hipersensibilidad a los medicamentos.

Para la evaluación de la eficacia del tratamiento se recomienda un seguimiento clínico, electrocardiográfico y serológico por lo menos una vez al año, considerando que la serología puede disminuir en sus títulos y aun tornarse negativa tras 10 años o más.

Criterios de curación

Existe consenso en que el seguimiento de pacientes tratados debe hacerse por medio de métodos serológicos y parasitológicos, o ambos. La existencia de parásitos después del tratamiento indica que éste ha fallado.

Serología

Por varios motivos, las técnicas serológicas más recomendables son tres. Todas se encuentran disponibles en el mercado en forma de estuches diagnósticos (kits) y son de ejecución relativamente simple, ya que no necesitan equipos especiales y presentan especificidad y sensibilidad adecuadas. Ellas son la hemaglutinación indirecta (HAI), la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y la técnica inmunoenzimática (Elisa).

Estas técnicas permitirán comparar la concentración de anticuerpos antes, durante y después del tratamiento instituido. En caso de no contar con un laboratorio confiable, el suero podrá enviarse a centros especializados de referencia para su ejecución.

Se ha documentado que en pacientes crónicos los títulos pueden variar periódicamente en una concentración en forma espontánea. Por esta razón, para hablar de disminución significativa de los títulos, en general, se exige que haya una disminución de por lo menos tres diluciones con relación al título inicial. Así, si el título de anticuerpos en HAI basal o pretratamiento fue de 1/512 y años después del tratamiento se le encuentra en valores sucesivos de 1/64, 1/16 ó 1/8, es evidente que ese no es el curso natural de la curva de anticuerpos, sino que son resultado de la acción tripanosomicida del tratamiento.

En varios países la experiencia de los investigadores ha demostrado que los niños tratados (antes de los 12 años) responden con una disminución de los títulos de manera mucho más rápida que los adultos. Esto podría asociarse a una infección de pocos años de evolución y por ello se le ha asignado el nombre de «fase crónica reciente».

Se concluye, entonces:

1. Que el seguimiento serológico es de extrema importancia.
2. Que se deben realizar dos técnicas diferentes y sus resultados se deben comparar siempre con la concentración de anticuerpos inicial.
3. Que el seguimiento deberá hacerse por varios años. En caso de que los exámenes parasitológicos sean negativos en el seguimiento de 5 a 10 años, la persistencia de reacciones serológicas positivas hace presumir que el tratamiento no ha sido completamente eficaz. Cuando exista una disminución progresiva de los títulos es indicación de que la medicación ha sido efectiva.

Hemocultivos

Se ha demostrado que la parasitemia en el paciente chagásico es habitualmente baja, sobre todo en edades comprendidas entre los 20 y los 50 años. Sin embargo, existe un número de pacientes que sistemáticamente presentan parasitemia ostensible. Este grupo guarda relación con la edad e incluye a niños pequeños y adultos mayores de 50 años. Es de anotar que el infectado chagásico crónico no siempre tiene parásitos circulantes en cada mililitro de sangre de 24 horas y durante todo el año.

En relación con los resultados obtenidos después del tratamiento específico, debe recordarse que como consecuencia de la baja parasitemia habitual en la historia natural de la enfermedad en su fase crónica, la existencia de hemocultivos repetidamente negativos no tiene valor absoluto en sentido de eficacia terapéutica. En cambio, un examen parasitológico positivo después de finalizado el tratamiento es absoluto y señala que el fármaco no ha sido eficaz.

Reacción en cadena de la polimerasa

Estudios recientes destacan la importancia de la presencia del parásito en la evolución de la fase crónica de la infección. Por esta razón, se postula que el tratamiento etiológico puede favorecer el pronóstico.

El uso de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), abrió una nueva perspectiva en el campo del diagnóstico de la infección chagásica. La detección del ADN del parásito por PCR en muestras tomadas de los pacientes, mostró ser sensible y específica.

Sin embargo, son pocos los estudios que evalúan la PCR en el seguimiento de pacientes tratados. En un estudio tipo, se siguieron a través del tiempo, 32 pacientes chagásicos que presentaban serología convencional y/o xenodiagnóstico positivos pretratamiento. Aunque solamente nueve de estos individuos se mostraron positivos en la PCR tras el ensayo terapéutico con benznidazol, todos los pacientes mantuvieron resultados serológicos positivos. Los autores plantean la posibilidad de que la PCR pudiera convertirse en una herramienta válida en el seguimiento de pacientes sometidos al tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas.

Recomendaciones

Se sugiere que cada país del continente formule un plan de tratamiento para la enfermedad de Chagas. Como requisito fundamental, dicho plan se debe enmarcar en un Programa Nacional de Control de la enfermedad que garantice la implementación de medidas para la interrupción tanto de la transmisión vectorial como de la transmisión transfusional del *Trypanosoma cruzi*. Sin la existencia de tales medidas es difícil justificar el tratamiento de personas infectadas con *Trypanosoma cruzi*, salvo en casos de Chagas aguda o de transmisión congénita.

La interrupción de la transmisión vectorial se logra de manera rápida y sostenida al fumigar las casas infestadas con vectores.

Métodos de seguimiento de laboratorio de individuos infectados con *Trypanosoma cruzi* candidatos al tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas

Para la evaluación paraclínica del paciente en tratamiento etiológico es necesario seguir las siguientes indicaciones:

Pretratamiento

En todo paciente en quien se haya confirmado el diagnóstico con los métodos parasitológicos y/o serológicos, se deben realizar los siguientes exámenes antes de iniciar el tratamiento:

- Hemograma con recuento de plaquetas.
- Alanino aminotransferasa (ALT).
- Aspartato aminotransferasa (AST).
- Uroanálisis.
- Nitrógeno ureico.
- Creatinina.

Deben guardarse 2 mL de suero en un volumen igual de glicerina, debidamente rotulado y conservado a menos 20°C. En caso de no contar con un laboratorio confiable en el lugar del tratamiento, la muestra debe enviarse a centros de referencia regionales o nacionales.

Seguimiento paraclínico del paciente durante el tratamiento

Este seguimiento debe hacerse mediante hemograma con recuento de plaquetas, pruebas de funcional renal y hepática y uroanálisis a los 20, 40 y 60 días durante el tratamiento.

Seguimiento paraclínico postratamiento

Se debe hacer determinación de anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi* por las dos mismas pruebas a los 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses y así sucesivamente hasta su negativización. Es preciso coleccionar una muestra de suero para los exámenes serológicos correspondientes conservando 2 mL. Se considera curado el paciente cuando hay negativización serológica persistente.

Casos especiales

Diagnóstico y seguimiento de la infección congénita

Como prerequisite debe confirmarse la infección materna siguiendo los parámetros de diagnóstico establecidos para los casos crónicos.

El diagnóstico del recién nacido puede hacerse directamente en el momento del parto buscando el parásito en sangre del cordón umbilical o en caso negativo a los seis meses a través de la determinación de anticuerpos anti- *Trypanosoma cruzi*/IgM por dos técnicas. En el recién nacido se siguen las mismas consideraciones del paciente

crónico en cuanto al seguimiento de laboratorio después del tratamiento.

Trabajadores bajo riesgo de infección

Toda persona que trabaje con sueros y productos biológicos, o ambos, es susceptible de estar contaminado por *Trypanosoma cruzi*. Deben observarse las normas de seguridad y realizarse exámenes serológicos periódicos.

Bibliografía

1. Tratamiento etiológico da doença de Chagas. Relator: Alejandro Luquetti Ostermayer. Ministerio da Salud, Brasil, Brasília; 1997.
2. Tratamiento Etiológico de la Enfermedad de Chagas. Conclusiones de una Consulta Técnica, OPS, OMS, HCP, HCT 1999; 140: 1-32.

Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas

Experiencia en Brasil

Alejandro O. Luquetti, MD.; Anis Rassi, MD.

Conceptos

El objetivo principal del tratamiento etiológico en la enfermedad de Chagas, es eliminar el protozoario que la causa, el *Trypanosoma cruzi*. Por ser un organismo eucariótico, con biología similar a la de las células humanas, la tarea no es fácil, pues la posología adecuada puede ser cercana al límite de tolerancia. Se han utilizado muchos medicamentos, con diferentes esquemas terapéuticos, la mayoría sin efecto¹. Como en otras infecciones por microorganismos intracelulares, como la tuberculosis y la hanseniasis, los tratamientos deben prolongarse en el tiempo. Brener demostró experimentalmente que los ratones sólo se curaban si los fármacos se administraban por períodos de 60 días². Existen apenas dos medicamentos activos a la fecha, con producción discontinua y sin interés económico por parte de la industria farmacéutica³. Varias tentativas de verificar el efecto de los medicamentos en su uso para otras enfermedades, no han tenido éxito debido a su ineficacia. Uno de los ejemplos es el del alopurinol, en un estudio apoyado por la Organización Panamericana de la Salud, en donde en dos centros (Brasil y Bolivia), la mayoría de los pacientes persistieron con parasitemia elevada después de su correcta administración⁴.

Indicaciones

Se ha discutido mucho acerca de la necesidad del tratamiento, sobre todo en la década de los ochenta, cuando algunos artículos señalaban la posible etiología auto-inmune de las manifestaciones orgánicas, basados en la aparente ausencia del parásito en las lesiones⁵. Posteriormente, con el advenimiento de técnicas histológicas más sensibles como la inmuno-histoquímica, fue posible encontrar los pocos parásitos existentes⁶, lo que ha sido corroborado recientemente con el auxilio de la PCR, es decir, la amplificación del ADN o del ARN del *Trypanosoma cruzi*⁷. Por lo tanto, si el parásito es el determinante de las lesiones, nada más lógico que buscar su destrucción⁸.

Existen indicaciones formales del tratamiento tripanosomicida y otras que se aplican con criterio, basadas en la relación médico-paciente. Las indicaciones indiscutibles son durante la fase aguda, por cualquier meca-

nismo (vectorial, por transfusión, congénito, oral, por accidente de laboratorio) y en la fase crónica reciente, restringida en la práctica a niños. Esta última recomendación de un grupo de expertos es reciente⁹ y tuvo como base dos estudios doble ciego, apoyados por la Organización Mundial de la Salud, realizados en Argentina¹⁰ y en Brasil¹¹, en forma concomitante, y con resultados similares, en donde se demostró el beneficio del tratamiento en el 60% de los niños. La edad límite fue de alrededor de los 12 años. La hipótesis, comprobada en ambos estudios, fue que la eliminación del parásito es más factible cuanto menor es el tiempo de infección. La indicación de tratamiento etiológico en los infectados en la fase crónica, se recomienda desde que no existan contraindicaciones, caso a caso¹².

Aunque existen muchos estudios no controlados¹³, falta un doble ciego, que es difícil de realizar por el tiempo que demanda la certificación de cura en esta etapa. El estudio BENEFIT, actualmente en curso, incluye únicamente a cardiopatas y pretende responder a la pregunta del posible efecto benéfico del tratamiento en la evolución de la cardiopatía¹³. Al comienzo del uso de estos fármacos, en la década de los setenta, se observaba que los anticuerpos permanecían durante muchos años sin cambios, al contrario de lo que sucedía en los tratados durante la fase aguda. Cuando los primeros pacientes tratados llegaron a un seguimiento más prolongado, de veinte o más años, se vio que entre 8% y 25% de ellos llegaban a negativizar la serología, criterio aceptado para la cura^{14, 15}. Se evidenció que algunos de ellos comenzaban a presentar resultados dudosos o indeterminados en las pruebas realizadas, entre los diez y veinte años, hasta que llegaban a la negativización. Esto significa que es posible llegar a la curación en una proporción de los casos tratados durante la fase crónica, pero el seguimiento demanda muchos años.

Por otro lado, en esta fase también se observan casos de resistencia al tratamiento, evidenciada por exámenes parasitológicos positivos¹⁶. En aquellos tratados durante la fase aguda en Brasil, también se observó hasta un 30% de fa-

llas terapéuticas con benznidazol, con el cual hay más experiencia en este país¹⁷.

Medicamentos

Fármacos disponibles

Sólo dos medicamentos han demostrado poder tripanosomicida, con efectos adversos tolerables: el nifurtimox (Radanil[®]) y el benznidazol (Rochagan[®])¹². Ambos actúan tanto en las formas tripomastigotas circulantes como en las amastigotas intracelulares. Existen diferencias regionales en cuanto a su acción; así, el nifurtimox, de buen resultado en Chile, Argentina y sur del Brasil, no ha tenido buen desempeño en el resto del territorio de este país. La causa de estas diferencias no está bien elucidada, pero es común en Chagas observar diferencias geográficas en las manifestaciones clínicas, que se deberían a factores dependientes del parásito (cepas) o a factores de los huéspedes¹⁵. Hoy en día se reconocen por lo menos dos grandes grupos de *Trypanosoma cruzi*; el primero, de ciclos selváticos, más común en Colombia y Venezuela, y el segundo, de ciclos domésticos, frecuente en el Cono Sur¹⁸.

La posología del benznidazol es de 5 mg/kg/día, durante 60 días para adultos. En niños se indica la dosis de 7,5 mg/kg y en recién nacidos de 10 mg/kg/día¹⁹. En algunos países se han ensayado esquemas de 30 días, pero su efecto en Brasil no ha sido satisfactorio.

Contraindicaciones

No se debe instaurar tratamiento etiológico en pacientes con cardiopatía severa, pues no hay posibilidad de revertir el daño miocárdico. Aquellos pacientes con mega esófago descompensado, con disfagia severa, deberán ser tratados previamente (balón o cirugía) pues el fármaco no se absorberá en forma adecuada, y podrán ser tratados después de la reconstrucción del tránsito. Dado que la excreción de ambos se hace vía hepática y renal, los pacientes con insuficiencia de estos órganos no deberán utilizarlos. También se contraindican durante el embarazo¹.

Efectos colaterales

Son raros durante la fase aguda o en niños, pero más frecuentes (hasta del 30%) en adultos. Los más comunes son las dermatopatías por hipersensibilidad, que aparecen después de la primera semana y pueden ser de intensidad variable, desde leves, que no contraindican la continuación de su uso, hasta generalizadas, en donde la medicación debe interrumpirse. Otro efecto colateral con benznidazol es la polineuropatía periférica, que suele aparecer al final del tratamiento y en general indica la suspensión del fármaco. Los cuadros más graves, de depresión de la médula ósea, son excepcionales¹.

Criterios de curación

El único criterio aceptado hasta el momento, es la negativización persistente de la serología, que antes del tratamiento se encontraba positiva. La experiencia indica que para llegar a ella, debe esperarse un tiempo proporcional al tiempo de infección. En los lactantes con transmisión congénita, se logra la negativización hasta en dos años. En la fase aguda, si se ha tratado durante los primeros 30 días del inicio de los síntomas, la serología se negativiza en 3 a 5 años. En la fase crónica reciente se logran esos resultados en 5 a 10 años y en aquellos tratados durante la fase crónica tardía, en general entre 20 y 30 años después¹⁵.

Existen diferencias individuales y comienzan a surgir evidencias de que también habría diferencias regionales en cuanto al tiempo en que se obtienen estos cambios. Para que todo este seguimiento complicado sea más eficaz, se recomienda que se guarden muestras de suero de cada paciente antes del tratamiento, que servirán para efectos comparativos, para cotejar con muestras obtenidas durante el seguimiento. Esto se puede lograr con facilidad conservando los sueros en 50% de glicerina, que permite la manutención de los anticuerpos con sus características originales, sin pérdida de título¹².

Criterios de falla terapéutica

Son parasitológicos, pues el hallazgo de parásitos después del tratamiento, demuestra claramente que el paciente continúa infectado y que el medicamento usado ha sido ineficaz²⁰. A largo plazo, puede sospecharse la ineficacia por medio de la serología, por ejemplo, un niño tratado en la fase aguda o en la fase crónica reciente, que después de 10 años persiste con una concentración de anticuerpos similar a la del inicio²¹.

Conclusión

En resumen, se resalta que existen dos medicamentos que tienen comprobado efecto parasiticida, con diferencias regionales y que es posible la curación prácticamente en todos los recién nacidos tratados antes del año de vida, en las dos terceras partes de aquellos en fase aguda o crónica reciente, y por el momento, en la cuarta parte de los tratados durante la fase crónica tardía del adulto.

Llama la atención que dada la complejidad de estos fármacos, deberán administrarse bajo estricto control médico, pues existen efectos colaterales hasta en una tercera parte de los adultos.

Se discuten las indicaciones y contraindicaciones y se hace énfasis en que el criterio de cura es la desaparición de anticuerpos previamente presentes, en cuanto a que el criterio de falla terapéutica se apoya en el encuentro del parásito, por métodos parasitológicos. Estos fármacos no son ideales, pero son los que se poseen. Existe una búsqueda activa de mejores medicamentos, con más poder tripanosomicida y menos efectos colaterales, pero aún no están disponibles.

Bibliografía

1. Rassi A, Luquetti AO. Therapy of Chagas disease. In: Wendel, S., Brener, Z., Camargo, M.E., Rassi, A. (Ed.) Chagas Disease (American Trypanosomiasis), its impact on Transfusion and Clinical Medicine, São Paulo: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 1992. p. 237-247.
2. Brener Z. Atividade terapêutica do 5-nitro-2-furaldeído-semicarbazona (nitrofurazona) em esquemas de duração prolongada na infecção experimental do camundongo pelo *Trypanosoma cruzi*. Rev Inst Med Trop São Paulo 1961; 3: 43-49.

3. WHO—Control of Chagas disease. Technical Report Series nº 905, Geneva; 2002. p. 109.
4. Gianella A, Holzman A, Iihoshi N, Barja Z, Peredo C. Eficacia del alopurinol en la enfermedad de Chagas crónica. Resultados del estudio realizado en Santa Cruz, Bolivia. Bol Cientif CENETROP 16: 25-30, 1994/97.
5. Kierszenbaum F. Autoimmunity in Chagas disease: cause or symptom? Parasitol Today 1985; 1: 4-6.
6. Higuchi ML, De Brito T, Reis MM, Barbosa A, Belloti G, Pereira-Barreto AC, Pileggi F. Correlation between *Trypanosoma cruzi* parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical findings. Cardiovasc Pathol 1993; 2: 101-106.
7. Jones ME, Colley DE, Tostes S, Lopes ER, Vnencak-Jones C, McCurley TL. Amplification of a *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesion in human chagasic cardiomyopathy. Am J Trop Med Hyg 1993; 48: 348-357.
8. Cançado JR. Tratamiento etiológico da doença de Chagas pelo benznidazol. In: Brener Z, Andrade ZA, Barral Netto M. eds. *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 389-405.
9. Panamerican Health Organization. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas: conclusiones de reunión de especialistas. Rev Patol Trop 1999; 28: 247-279.
10. Sosa Estani S, Segura EL, Ruíz AM, Velázquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas disease. Am J Trop Med Hyg 1998; 59: 526-529.
11. Andrade ALSS, Zicker F, De Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, et al. Randomized trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. Lancet 1996; 348: 1407-1413.
12. Rassi A, Luquetti AO. Current chemotherapy of american trypanosomiasis, Chapter 22. In: The Trypanosomiasis. Ed. Maudlin P.H., Holmes P.H. & Miles M.A. London: CAB International; 2004. p. 421-429.
13. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. Am Heart J 1994; 127: 151-162.
14. Cançado JR. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benznidazole. Rev Inst Med Trop São Paulo 2002; 44: 29-37.
15. Rassi A, Luquetti AO. Specific treatment for *Trypanosoma cruzi* infection (Chagas disease). In: Tyler KM, Miles MA (Eds.) American trypanosomiasis. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2003. p. 117-125.
16. Castro AM, Luquetti AO, Rassi A, Chiari E, Galvão LMC. Detection of parasitaemia profiles by blood culture after treatment of human chronic *Trypanosoma cruzi* infection. Submitted, 2005.
17. Rassi A, Rassi A Jr., Rassi GG. Fase aguda. In: Brener, Z., Andrade, Z. and Barral-Netto, M. *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2000. p. 231-245.
18. Satellite meeting. Recommendations from an International Symposium. Mem Inst Oswaldo Cruz 1999; 94: 429-432.
19. Luquetti AO. Etiological treatment for Chagas disease. The National Health Foundation of Brazil. Parasitol Today 1997; 13: 127-128.
20. Galvão LMC, Chiari E, Macedo AM, Luquetti AO, Silva AS, Andrade AL. PCR assay for monitoring *Trypanosoma cruzi* parasitemia in childhood after specific chemotherapy. J Clin Microbiol 2003; 41: 5066-5070.
21. Luquetti AO, Rassi, A. Tratamiento específico de la enfermedad de Chagas en la fase crónica: criterios de cura convencionales: xenodiagnóstico, hemocultivo y serología. Rev Patol Trop 1998; 27 (supl): 37-51.

Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas

Experiencia en Argentina

◆ Sergio Sosa, MD.; Carlos G. Malbrán, MD.

La enfermedad de Chagas constituye la cuarta enfermedad tropical más importante y solamente es superada por la malaria, la tuberculosis y la esquistosomiasis. De otro lado, la cardiomiopatía chagásica crónica es la forma más común de miocardiopatía secundaria de etiología no-isquémica. En Argentina hay aproximadamente 2,3 millones de pacientes que padecen la enfermedad de Chagas en su fase crónica, forma indeterminada y visceral¹, de los cuales 20% a 30% pueden evolucionar a una cardiomiopatía. Por esto es necesario disponer de medicamentos tripanosomicidas seguros y efectivos.

El tratamiento específico contra el *Trypanosoma cruzi* tiene como objetivo curar la infección, disminuir la probabilidad de desarrollar la enfermedad y dificultar la cadena de transmisión al disminuir la oferta parasitaria a la mitad.

Desde la década de los años treinta se realizaron intentos para obtener un fármaco apropiado para el tratamiento de la infección por *Trypanosoma cruzi*. En forma experimental se han utilizado cerca de un centenar de compuestos, de los cuales solamente algunos superaron la etapa preclínica y completaron la investigación preclínica y clínica; estos son el nifurtimox (1972) y el benznidazol (1974), por lo que fueron aprobados por el Ministerio de Salud de Argentina como medicamentos anti-*Trypanosoma cruzi*. Ambos se probaron para las fases aguda y crónica². En 1983 se escribió y aprobó en Argentina la primera norma para el tratamiento de la infección por *Trypanosoma cruzi*, la cual recomendó tratar solamente los casos en fase aguda de enfermedad de Chagas. Basados en la teoría de la autoinmunidad como exclusivo fenómeno fisiopatogénico, el tratamiento no se recomendó en pacientes en fase crónica de la infección. Debido a la publicación de nueva información a partir de mediados de los años noventa, que da soporte a la utilización del benznidazol para el tratamiento de casos en fase crónica, forma indeterminada de la enfermedad de Chagas, especialmente en niños, en 1997 la norma original en Argentina fue revisada y se aprobó un nuevo documento (Resolución Secretaría de programas de Salud/Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación N° 28/99)³.

Desde 1994, el Programa de Chagas en Argentina, ha incorporado el Subprograma «Detección y tratamiento en niños de 0 a 14 años de edad infectados por *Trypanosoma cruzi*», que consiste en la detección de niños infectados por *Trypanosoma cruzi*, entre los residentes de viviendas que están bajo la vigilancia entomológica, condición necesaria para la indicación del tratamiento⁴.

Coincidiendo con el incremento del progreso del control de la transmisión del *Trypanosoma cruzi* en el Cono Sur de América Latina, diferentes autores, incluidos los de este artículo, han demostrado el efecto del tratamiento tripanosomicida. Estos estudios mostraron el decrecimiento de los títulos de anticuerpos con serología con control de calidad de hasta el 80%^{5,6}; negativización serológica usando antígeno recombinante o con una mucina purificada de tripomastigotes^{5,7}; negativización de xenodiagnóstico⁵; y disminución significativa de la concentración plasmática de p-Selectin (molécula de adhesión)⁸.

Aunque se ha demostrado la eficacia del tratamiento etiológico contra la infección con *Trypanosoma cruzi*, su evaluación continúa sin una resolución definitiva. La disociación entre la desaparición de la parasitemia y los Ac de diferente sensibilidad (Ag recombinantes por manipulación del ADN o Ag de tripomastigote) por un lado^{7,9}, y la persistencia de Ac IgG que reaccionan contra antígenos nativos (Ag naturales de epimastigote) por otro, dificulta la interpretación diagnóstica post-terapéutica. Entonces ¿Podría plantearse como hipótesis que las pruebas realizadas con Ag nativos detectan Ac generados por una estructura compleja y mantienen su presencia en suero por memoria inmunológica humoral, por reacción cruzada con estructuras de huésped tal como lo sugieren otros autores? ¿Por ser aquellas pruebas realizadas con Ag recombinantes o de tripomastigotes, más específicas, sólo detectan aquellos que se generan por la presencia del parásito? ¿Por lo tanto los mismos desaparecen más rápidamente ante la ausencia del estímulo antigénico que los genera?

También el xenodiagnóstico, con baja sensibilidad, demuestra la negativización post-terapéutica, aunque generalmente no alcanza el 100% de «clearance» parasitológico. En diversos ensayos la PCR ha demostrado mayor sensibilidad que el xenodiagnóstico, aunque aún precisa transcurrir el proceso de estandarización para su aplicación en la rutina¹⁰.

Hasta tanto no se disponga de más conocimientos y se convaliden lo suficiente otras técnicas (Ag recombinantes, PCR, etc.), el criterio de cura definitivo, por el momento, es la negativización de las pruebas «convencionales». En nuestra experiencia este proceso ocurre en un tiempo prolongado, de varios años; aproximadamente el doble de tiempo en años del que el paciente ha convivido con el parásito. Así mismo, las personas tratadas con resultados disociados persistentes (indicativo de cura) deben continuar los controles, no deben donar sangre y las mujeres deben controlar a sus hijos. En nuestra experiencia para evaluar la respuesta a la quimioterapia específica, es recomendable utilizar la combinación diagnóstica inmunoserológica y parasitológica. La medición de la eficacia del tratamiento evaluada por métodos serológicos, muestra resultados variables que deben tenerse en cuenta al momento de analizar la misma y que dependen de los métodos utilizados, la edad del paciente al recibir el tratamiento, el tiempo transcurrido entre el tratamiento y el momento del control, y el tiempo transcurrido desde que adquirió la infección (parámetro difícil de determinar).

Las consideraciones previas fundamentan el criterio de que el éxito terapéutico sólo puede ser demostrado con métodos serológicos (desaparición de Ac) y el fracaso terapéutico sólo puede ser demostrado con métodos parasitológicos (persistencia del parásito).

Durante al tratamiento, los pacientes deben estar bajo supervisión médica. Diferentes autores refieren que los efectos adversos aparecen entre el 4% y 30% de los casos, agrupados en manifestaciones dérmicas (exantema morbilifor-

me), gastrointestinales (epigastalgias, cólicos, náuseas, vómitos) y neurotoxicidad central (irritabilidad, insomnio, cefaleas, anorexia) y periférica (parestesia, hiperestesia), así como mioartralgias. Controles de laboratorio mostraron valores de bilirrubina normales, en los que se observaron elevaciones de transaminasas^{3, 5}.

Con algunas excepciones, se pueden observar alteraciones hematológicas como leucopenia o plaquetopenia. Los efectos adversos se relacionan de manera directa con la edad del paciente, y se observan con mayor frecuencia en adolescentes y adultos que en niños y lactantes. En nuestra experiencia, en todos los casos los efectos adversos desaparecen al disminuir la dosis o suspender el tratamiento.

Algunos estudios observacionales que evaluaron el efecto del tratamiento tripanosomicida con cambios electrocardiográficos, describen una menor progresión clínica de la enfermedad cardíaca asociada con el tratamiento^{11, 12, 19}, mientras que otros estudios no observaron esta asociación^{13, 14}. Cabe resaltar que estos estudios fueron diferentes entre ellos, considerando la población evaluada, la medicación y los métodos de evaluación utilizados, la interpretación de resultados y el tiempo de seguimiento, entre otros factores.

Basados en la reciente hipótesis que sugiere que la cardiomiopatía por enfermedad de Chagas es producida por el mantenimiento del estímulo antigénico debido a la persistencia del parásito¹⁵⁻¹⁷, se hace plausible que el tratamiento tripanosomicida pueda retrasar, reducir o prevenir la progresión de la enfermedad. Esta hipótesis debe ser evaluada a través de un ensayo clínico controlado.

La indicación del tratamiento etiológico se basa en los niveles de evidencia que la bibliografía actualmente aporta. De esta forma, en Argentina se identifican las indicaciones en las que el tratamiento se debe realizar, en casos en fase aguda de cualquier naturaleza (incluyen reactivaciones en inmuno-comprometidos), niños hasta los 14 años de edad en fase crónica, accidentes y trasplantes de órganos. Por otro lado, existe la indicación en la que se podría hacer el tratamiento, con limitaciones de conocien-

to (evidencia científica) y donde hay discrepancias entre los especialistas, como es el caso de los adultos que cursan fase crónica (forma indeterminada o visceral)¹⁸⁻¹⁹.

La búsqueda de mejores medicamentos que los actuales, que permitan ofrecer una alternativa a los 16 millones de personas infectadas, es un desafío para los investigadores de América. Por ahora, el benznidazol y el nifurtimox continúan siendo las mejores alternativas estudiadas.

Bibliografía

1. Esquivel ML, Segura EL. Estimación del número de infectados chagásicos en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1994; 54: 91-92.
2. Cerisola JA. Chemotherapy of Chagas' infection in man. *Scientific Publication. PAHO* 1977; 347.
3. Sosa-Estani S, Segura EL. Tratamiento de la infección por *T. cruzi* en fase indeterminada. Experiencia y normatización en la Argentina. *Medicina* 1999; 57 (Supl III): 13-14.
4. Sosa-Estani S, Herrera de Bravo B, Herrera de Bizzoto L, Canil S, Cura EN, Segura EL. Evolución serológica a largo plazo en niños infectados por *Trypanosoma cruzi* que cursan fase clínica indeterminada, tratados con Benznidazol. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/fec/chagas2/lave/md8/md804/sosaes.htm>, 2002.
5. Sosa-Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel B, Yamotis C. Chemotherapy with benznidazol in children in undetermined phase of Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59 (4): 526-529.
6. Streiger ML, Barco ML del, Fabbro DL, Arias ED, Amicone NA. Longitudinal study and specific chemotherapy in children with chronic Chagas' disease, residing in a low endemicity area of Argentina. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37(5): 365-375.
7. Almeida IC, Pereira-Chioccola VL, Piovezam AG, Silsa LS, Velazquez E, Fragata AA, et al. Criterium of serological cure in treated chronic chagasic patients by chemoluminiscent immunoassay using *Trypanosoma cruzi* trypomastigote mucins. *Medicina* 1999; 59 (Supl III): 16.
8. Laucella SA, Segura EL, Riarte A, Sosa Estani S. Soluble platelet selectin (s-P-Selectin) and soluble vascular adhesion molecule-1 (s-VCAM-1). Decrease during therapy with benznidazol in children with indeterminate form of Chagas' disease. *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 423-427.
9. Altcheh J, Corral R, Biancardi MA, Freilij H. Anti-F2/3 antibodies as cure marker in children with congenital *Trypanosoma cruzi* infection. *Medicina* 2003; 63 (1): 37-40.
10. Schijman AG, Altcheh J, Burgos JM, Biancardi M, Bisio M, Levin MJ, Freilij H. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52 (3): 441-9.
11. Fabro D, Arias E, Streiger M, Piacenza M, Ingaramo M, Del Barco M et al. Evolutive behavior towards cardiomyopathy of treated (nifurtimox or benznidazol) and untreated chronic Chagasic patients. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2000; 42: 99-109.

12. Gallerano R, Sosa R. Resultados de un estudio a largo plazo con drogas antiparasitarias en infectados chagásicos crónicos. *Rev Fed Arg Cardiol* 2001; 30: 289-296.
13. Manzullo E. Premio Humberto Ruggero, Asociación Médica Argentina, Buenos Aires; 1979.
14. Storino R, Auger S, Wojdyła, Urrutia MI, Jorg M. Análisis descriptivo multivariado de la enfermedad de Chagas en 2.260 pacientes. *Rev Argent Cardiol* 1998; 66 (1): 17-39.
15. Laucella SA, Postan M, Martin D, Hubby Fralish B, Albareda MC, Alvarez MG, et al. Frequency of interferon-gamma-producing T cells specific for *Trypanosoma cruzi* inversely correlates with disease severity in chronic human Chagas disease. *Clin Infect Dis* 2004; 189 (5): 909-18.
16. Lazzari JO. Tratamiento parasiticida en la etapa crónica de la enfermedad de Chagas. «Un dilema que se diluye». *Act Cardiol Arg* 2004; 1 (2): 3-8.
17. Tarleton RL. Chagas disease: a role for autoimmunity? *Trends Parasitol* 2003; 19 (10): 447-51.
18. Sosa-Estani S, Armenti A, Araujo G, Viotti R, Lococo B, Ruiz Vera B, et al. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazol y ácido tióctico. *Medicina* 2004; 64:1-6.
19. Viotti R, Vigliano C, Armenti A, Segura EL. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazol: Clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994; 127 (1): 151-161.

Rápida negativización serológica después del tratamiento etiológico para enfermedad de Chagas en un grupo de escolares colombianos

◆ Felipe Guhl, MSc.; Rubén S. Nicholls, MD., MSc.; Roberto Montoya, MD.,
Fernando Rosas, MD.; Víctor M. Velasco, MD.; Elizabeth Mora, MD.;
Claudia Herrera, María M. Santacruz, MD.; Néstor Pinto, MSc.; Germán Aguilera, MSc.;
Patricia Salcedo, Nohora Y. Zipa, Ing.; John Florez, MD.; Amparo Olarte, MD.; Gelson Castillo, MD.

Introducción

El tratamiento tripanosomicida o tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas, tiene como objetivo curar la infección y disminuir la probabilidad de desarrollar la fase crónica de la dolencia¹. En la búsqueda de medicamentos para contrarrestar la infección por *Trypanosoma cruzi* desde 1930, se probaron experimentalmente más de cien compuestos, de los cuales sólo el nifurtimox (5 nitrofurano) y el benznidazol (2-nitroimidazol) completaron la investigación clínica en 1972 y 1974 respectivamente¹.

En la década de 1990 se desarrollaron estudios controlados con placebo en Argentina, Brasil y Chile²⁻⁵ cuyos resultados concluyeron que el tratamiento de niños y adultos jóvenes, hasta los 20 años de edad, logra hasta en un 60% de los casos la curación de la infección demostrable mediante negativización serológica, previniendo así el desarrollo de la cardiopatía chagásica crónica²⁻⁵. Con base en estos resultados, la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud, formuló la recomendación oficial vigente sobre tratamiento etiológico a niños y adultos jóvenes en fase latente o crónica incipiente de la enfermedad⁶.

Las reacciones adversas al medicamento se reportan con una frecuencia entre 4% y 30% en estudios previos⁶. Éstas pueden ser dérmicas (exantema morbiliforme), gastrointestinales (epigastralgia, cólicos, náuseas), neurológicas (cefalea, irritabilidad, insomnio, parestesias) y osteomusculares (mioartralgias). Las alteraciones de laboratorio incluyen elevación transitoria de las transaminasas séricas y, excepcionalmente, alteraciones hematológicas como leucopenia o plaquetopenia⁶. Las reacciones adversas al medicamento se relacionan directamente con la dosis y la edad; se observa una mejor tolerancia al fármaco en niños⁶.

Para realizar el tratamiento etiológico es indispensable asegurar que previamente se ha interrumpido la transmisión vectorial, con el fin de evitar la reinfección⁶. El medicamento debe administrarse con seguimiento clínico y de laboratorio. Para la evaluación de la respuesta al tratamiento (indicador de curación parasitológica) se recomiendan las pruebas serológicas para documentar una tendencia hacia la disminución de los títulos de anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi*⁶ hasta su negativización.

Durante el año 2001, el Ministerio de Salud de Colombia (hoy Ministerio de la Protección Social), adelantó las gestiones requeridas para obtener el registro del medicamento benznidazol (Rochagán[®]) por parte del laboratorio farmacéutico que lo produce. Desde el año 2002, el laboratorio de parasitología del Instituto Nacional de Salud dispone del medicamento en forma gratuita para los servicios de salud que lo requieran.

Puesto que no había experiencia previa en Colombia, este trabajo tuvo como propósito evaluar la eficacia y seguridad del medicamento en un grupo de escolares colombianos con infección por *Trypanosoma cruzi* en fase latente.

Materiales y métodos

Durante los años 2002 y 2003, se realizó un «Proyecto piloto sobre caracterización clínica y tratamiento etiológico de niños con enfermedad de Chagas en fase latente en tres municipios del departamento de Boyacá en Colombia». Este proyecto multidisciplinario y colaborativo, se realizó entre el CIMPAT de la Universidad de los Andes, la Fundación Clínica Abood Shaio, el Instituto Departamental de Salud de Boyacá, las secretarías municipales y hospitales de los municipios de Moniquirá, Chitaraque y San José de Pare, de Boyacá, el Ministerio de Salud y el Instituto Nacional de Salud.

El estudio incluyó un tamizaje serológico mediante test de Elisa para anticuerpos IgG en muestras recolectadas sobre papel de filtro a través de punción digital con lanceta⁷. A los niños positivos en el tamizaje se les realizó confirmación

serológica mediante inmuno-fluorescencia indirecta (IFI) y Elisa⁷ en dos laboratorios de referencia (CIMPAT e Instituto Nacional de Salud) de manera independiente y ciega. Solamente se consideraron como infectados, los niños en quienes se encontró positividad en ambas pruebas serológicas realizadas en los dos laboratorios. A los niños infectados se les realizó valoración clínica y electrocardiográfica. A los niños infectados se les administró benznidazol (Rochagán[®]) a una dosis de 5 mg/kg al día, siguiendo las normas sobre tratamiento y seguimiento acordadas en el taller sobre tratamiento etiológico de enfermedad de Chagas realizado en Bogotá en 1999.

Con el fin de evaluar las posibles reacciones adversas al medicamento, se practicaron exámenes clínicos y de laboratorio (cuadro hemático con recuento de plaquetas, transaminasas -SGOT, SGPT-, nitrógeno ureico -BUN-, creatinina y parcial de orina), antes de iniciar el tratamiento, a los 20 y 40 días y después de finalizado el mismo. Se tomó una nueva muestra de suero con el fin de evaluar el comportamiento de los anticuerpos en respuesta al tratamiento, cinco meses después. La información de las historias clínicas se tabuló en el programa Epi-Info 2002.

Antes de iniciar el tratamiento la Secretaría Departamental de Boyacá y las secretarías municipales, realizaron acciones de control de la transmisión vectorial domiciliaria con insecticidas en las veredas de las cuales procedían los niños positivos, para eliminar el riesgo de reinfección. Con el fin de fortalecer la capacidad del nivel local para la atención de los pacientes, se realizó también una capacitación a los profesionales de la salud (médicos, enfermeros, bacteriólogos, etc.) sobre aspectos clínicos, diagnóstico y tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Además, el tratamiento y el seguimiento estuvieron bajo la responsabilidad directa de los médicos en cada uno de los municipios, con acompañamiento del grupo investigador.

Aspectos éticos

El estudio cumplió con lo estipulado en la resolución No. 008430 del Ministerio de Protección Social, por la cual se reglamentaron los aspectos éticos de la investigación médica en humanos en Colombia. De acuerdo con esta resolución, el estudio fue considerado como de riesgo mínimo. A los padres o adultos responsables de los niños que fueron incluidos en el estudio en sus diferentes fases, se les explicaron todos los procedimientos necesarios y los riesgos de los mismos, así como la eficacia y seguridad del benznidazol, los potenciales beneficios del medicamento y sus eventuales riesgos, las posibles reacciones adversas y la forma de proceder en caso de presentarse. Una vez informados, se solicitó el correspondiente consentimiento para lo cual se dejó constancia firmada en el formato diseñado para este fin.

Resultados

Se estudiaron 1.643 niños cuya edad osciló entre 4 y 15 años, residentes en 27 veredas con índices de infestación entre 24% y 38% pertenecientes a los municipios de Moniquirá, Chitaraque y San José de Pare, del departamento de Boyacá. La prevalencia de infección confirmada por positividad en las pruebas serológicas para IgG (IFI y ELISA), fue de 92/1.643 (5,6%). A pesar de algunos pocos hallazgos clínicos menores, no significativos ni atribuibles a infección por *Trypanosoma cruzi*, en general los resultados del examen físico y del electrocardiograma fueron normales.

Para el estudio sobre eficacia y tolerancia del benznidazol se seleccionaron 48 niños cuyos padres aceptaron su participación en el estudio y manifestaron su voluntad de acudir a todos los controles clínicos y de laboratorio durante y después del tratamiento. Se pudo verificar que 45 niños terminaron el tratamiento según la prescripción médica y 3 (6,25%) no asistieron al último control programado.

La frecuencia de efectos adversos observados durante el tratamiento fue baja: cefalea leve en 7 casos (14,6%), erupción cutánea en 3 (6,25%),

leucopenia relativa en 2 (4,2%) y anemia en 1 (2,1%). Los efectos fueron de intensidad leve y no constituyeron indicación para suspender el medicamento. En ningún caso se informaron otros efectos adversos tales como artralgias, parestesias, alteraciones en el estado general, pérdida del apetito, insomnio, diarrea, prurito, odinofagia, náuseas, vómito, mialgias, irritabilidad, edemas, petequias ni adenopatías.

En cuanto a las alteraciones de laboratorio, en un caso (2,1%) se presentó anemia con hemoglobina de 8 g/dL, la cual se trató con disminución transitoria de la dosis diaria del medicamento; los valores de hemoglobina se encontraron dentro de límites normales en un control practicado quince días después. Se presentaron dos casos de disminución del recuento de leucocitos por debajo de 5.000/ μ L; en estos casos se suspendió el tratamiento transitoriamente, durante tres y cinco días, respectivamente, y se reinició una semana después, una vez verificada la normalización de los parámetros del cuadro hemático, con un aumento gradual de la dosis hasta llegar a la dosis indicada. En dos casos se presentó eosinofilia, entre 2% y 20%. No hubo alteraciones en el recuento de plaquetas.

El tratamiento finalizó en octubre de 2002. Cinco meses después, en marzo de 2003, se obtuvieron muestras de suero para seguimiento serológico por IFI en 36 de los 45 niños que terminaron el tratamiento. Se encontró una negativización de los títulos en 34 de 48 niños inicialmente asignados al tratamiento farmacológico (70,8%) con benznidazol.

Discusión

La prevalencia de infección encontrada (5,6%) indica que existe transmisión activa de *Trypanosoma cruzi* en las áreas rurales de los tres municipios estudiados.

Como se esperaba, por la edad de los pacientes tratados, se encontraban en la fase latente de la enfermedad lo cual se constató por la ausencia de signos, síntomas y alteraciones electrocardiográficas compatibles con cardiomiopatía chagásica crónica.

El tratamiento con benznidazol fue en general bien tolerado y solamente unos cuantos niños presentaron reacciones adversas o alteraciones de laboratorio como consecuencia del tratamiento. En el tratamiento con benznidazol puede esperarse cefalea y erupción cutánea¹, pero su frecuencia fue menor que la informada en otros estudios^{2,4}.

La movilidad de la población dificultó el seguimiento post-tratamiento, a pesar de lo cual se considera que el número de niños que se pudieron seguir serológicamente cinco meses después de finalizado el tratamiento, 36/48 (75%), fue representativo del número de niños tratados.

El hallazgo más sorprendente de este estudio fue la rápida negativización de la serología IgG en más del 90% de los niños a quienes se les pudo hacer seguimiento cinco meses después de finalizado el tratamiento. Esto contrasta significativamente con los resultados de estudios similares realizados en el Cono Sur en la década de 1990. De Andrade y colaboradores² observaron un 58% de seroconversión negativa en un grupo de niños brasileños de edad entre 7 y 12 años, tratados con una dosis diaria de benznidazol de 7,5 mg/kg de peso durante 60 días, mientras que Sosa y colaboradores⁴ observaron una seroconversión negativa, con serología convencional, de tan sólo 11,3% al cabo de 48 meses de seguimiento en un grupo de niños argentinos tratados con benznidazol a una dosis diaria de 5 mg/kg de peso durante 60 días. Coura y colaboradores³ no obtuvieron ninguna seroconversión negativa después de 12 meses de seguimiento en un grupo de 26 pacientes adultos con enfermedad de Chagas en fase crónica que fueron tratados con benznidazol a una dosis de 5 mg/kg durante 30 días. Apt y colaboradores⁵ no obtuvieron ninguna seroconversión negativa después de cuatro años de seguimiento en dos grupos de pacientes tratados con itraconazol durante 120 días o con alopurinol durante 60 días, a pesar de encontrar porcentajes de negativización del xenodiagnóstico de 88% y 62%, respectivamente, en comparación con 25% de negativización en el grupo tratado con placebo.

Varias razones podrían explicar las diferencias encontradas. Se sabe con certeza que las cepas de *Trypanosoma cruzi* causantes de infección humana, son heterogéneas y que las cepas circulantes en el Cono Sur son diferentes de aquellas que prevalecen en la Región Andina y en Centro América. Hay una gran cantidad de evidencia que apoya esta afirmación, en la que se incluyen hallazgos epidemiológicos, como la ausencia de mega vísceras en las formas crónicas de la enfermedad en los países andinos y en Centro América en comparación con su relativa alta frecuencia en los países del Cono Sur⁸ por hallazgos experimentales de infección por diferentes cepas en modelos animales⁹.

Estudios bioquímicos y genéticos han demostrado que el *Trypanosoma cruzi* puede clasificarse en dos grandes grupos, denominados *Trypanosoma cruzi* I y *Trypanosoma cruzi* II, y que este último es el agente causal de la enfermedad de Chagas en los países del Cono Sur, mientras que el primero es endémico en el norte de Sur América y en Centro América^{10, 11}. Bien podría ocurrir que la susceptibilidad de estos dos grupos de *Trypanosoma cruzi* a los medicamentos antiparasitarios, sea también diferente, siendo el grupo I más susceptible al tratamiento con benznidazol que el grupo II. Es necesario realizar estudios de sensibilidad *in vitro* para confirmar esta hipótesis.

Otra posible explicación es que las cepas colombianas de *Trypanosoma cruzi* son más susceptibles al tratamiento con benznidazol porque han sido menos expuestas al medicamento que las cepas del Cono Sur, en donde los casos agudos de enfermedad de Chagas son más frecuentes que en los países andinos y en Centro América, además de que sólo recientemente, a partir de 2001, se pudo disponer de este medicamento en Colombia.

En conclusión, los resultados demuestran que benznidazol, a una dosis diaria de 5 mg/kg durante 60 días para el tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas en fase latente en escolares colombianos, es seguro y efectivo, y se

obtiene un alto porcentaje de seroconversión negativa a corto plazo (cinco meses después de finalizado el tratamiento) en las pruebas serológicas convencionales.

El tratamiento debe, por lo tanto, ser suministrado a todos los niños infectados que viven en las áreas endémicas del país, una vez se haya interrumpido la transmisión vectorial domiciliaria a través de un programa activo de intervención y vigilancia en salud pública¹² previniendo posiblemente la progresión hacia la cardiopatía chagásica crónica en la edad adulta.

Se deben realizar estudios *in vitro* e *in vivo* (en modelos animales) de susceptibilidad de cepas de *Trypanosoma cruzi* colombianas para demostrar la hipótesis de que las cepas circulantes en los países andinos, tienen una mayor susceptibilidad al tratamiento con benznidazol que las cepas de Argentina, Brasil, los otros países del Cono Sur y Bolivia.

Sería deseable realizar un seguimiento a largo plazo para verificar que los niños tratados que tuvieron seroconversión negativa, no desarrollarán en el futuro ninguna forma clínica de cardiopatía chagásica.

A partir de la experiencia recogida durante la realización de este estudio, fue posible establecer un modelo de atención integral para los niños infectados, con participación de la Secretaría Departamental, de las alcaldías municipales, de los hospitales y centros de salud, y de los profesionales de salud en cada uno de los municipios, modelo que podría ser aplicado en otras zonas endémicas de Colombia.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración del Dr. Julio César Padilla y del Dr. Ildelfonso Cepeda, funcionarios del Ministerio de Salud; de las autoridades departamentales de Boyacá, en particular del Instituto Departamental de Salud de Boyacá, y de las autoridades municipales de salud de los municipios de Moniquirá, Chitaraque y San José de Pare, en todos los aspectos logísticos necesarios para la realización de este estudio.

Declaración de conflictos de interés

Los autores manifiestan expresamente que la realización de este estudio no tuvo motivación alguna diferente al interés estrictamente académico.

Financiación

Este trabajo fue financiado conjuntamente por la Universidad de los Andes, el Ministerio de Salud, el Instituto Nacional de Salud, la Fundación Clínica Abood Shaio, el Instituto Departamental de Salud de Boyacá y las Alcaldías y Secretarías Municipales de Salud de los municipios de Moniquirá, Chitaraque y San José de Pare.

Bibliografía

1. Coura JR, De Castro SL. A Critical review on Chagas disease chemotherapy. Mem Inst Oswaldo Cruz 2002; 97: 3-24.
2. De Andrade ALS, Zicker F, De Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in the treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. Lancet 1996; 348:1407-13.
3. Coura JR, De Abreu LL, Willcox HPF, Petana W. Estudio comparativo controlado com emprego de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão interrompida. I. Avaliação preliminar. Rev Soc Brasil Med Trop 1997; 30: 139-44.
4. Sosa S, Segura E, Ruiz A, Velásquez E, Porcel B, Yampotis C. Chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas disease. Am J Trop Med Hyg 1998; 59: 526-9.
5. Apt W, Aguilera X, Arribada A, Pérez C, Miranda C, Sánchez G, et al. Treatment of chronic Chagas' disease with itraconazole and allopurinol. Am J Trop Med Hyg 1998; 58: 133-8.
6. OPS/OMS. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Conclusiones de una consulta técnica. Rio de Janeiro, Brasil; 1998.
7. Guhl F, Nicholls S. Manual de procedimientos para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Bogotá, D.C.: Quebecor; 2001.
8. Dias JCP. Epidemiología. In: Brener Z, Andrade ZA, Barral-Neto M (eds), *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. 2nd Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 65-70.
9. Andrade SG. Influence of *Trypanosoma cruzi* strain on the pathogenesis of chronic myocardialopathy in mice. Mem Inst Oswaldo Cruz 1990; 85: 17-27.
10. Devera R, Fernandes O, Coura JR. Should *Trypanosoma cruzi* be called *T. cruzi* complex? A review of the parasite diversity and the potential of selecting population after *in vitro* culturing and mice infection. Mem Inst Oswaldo Cruz 2003; 98: 1-12.
11. Miles MA, Feliciangeli DM, Rojas De Arias A. American trypanosomiasis (Chagas disease) and the role of molecular epidemiology in guiding control strategies. BMJ 2003; 326: 1444-8.
12. Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. The Impact of Chagas disease control in Latin America – A review. Mem Inst Oswaldo Cruz 2002; 97: 603-2.

¿Es eficaz el tratamiento tripanosomicida para la infección crónica por *Trypanosoma cruzi*?

Revisión sistemática y meta-análisis de la evidencia disponible

◆ Juan C. Villar, MD., MSc.

En el tratamiento de los pacientes se busca orientar las decisiones con base en la mejor evidencia disponible. Para algunos tratamientos el efecto terapéutico es tan notorio, que bastan unas cuantas observaciones para considerarlo válido. Infortunadamente, estas situaciones (por ejemplo, la vitamina C para el escorbuto, o la penicilina G para la neumonía) son cada vez menos frecuentes. En algunas enfermedades crónicas la magnitud del efecto esperado para una intervención, es menos obvio y se pueden requerir varios años para su verificación. Entre más pequeño sea el efecto esperado o mayor el tiempo necesario para observar modificaciones de la enfermedad en cuestión, más inciertas serán las observaciones sobre el beneficio de una intervención. Es usual que en esas situaciones de incertidumbre coexistan quienes consideran una intervención benéfica con quienes no la encuentran justificada, de acuerdo con sus propias experiencias (por ejemplo, tratamiento de grupos de pacientes con mejor/peor pronóstico o exclusión de quienes tuvieron mejor/peor resultado por cualquier razón). Es en esas circunstancias de incertidumbre clínica (*equipoise*) cuando el marco en el que se hicieron esas observaciones (el diseño del estudio) desempeña un papel determinante en la documentación del efecto^{1,2}.

Niveles de evidencia y toma de decisiones

La información que se ofrece para orientar nuestras decisiones alrededor de un tratamiento, tiene diferentes grados de validez (ausencia de sesgos) y de precisión (confianza estadística) en la estimación del efecto. Un ensayo clínico aleatorizado en una población representativa, ofrece el diseño con mayor validez para contestar este tipo de preguntas. Cuando los resultados de un ensayo clínico aleatorizado son replicados y la población expuesta al tratamiento es lo suficientemente grande, se tiene mayor validez y exactitud en la estimación del efecto. De ahí que se considere a los meta-análisis de varios ensayos clínicos aleatorizados con resultados homogéneos, como

un nivel de evidencia superior al de un ensayo clínico aleatorizado aislado³, o un ensayo clínico aleatorizado de tamaño superior a otros más pequeños⁴. De igual forma, un ensayo clínico aleatorizado constituye una evidencia más aceptable comparado con estudios no experimentales (observacionales) en donde las características de los pacientes que reciben o no reciben tratamiento, pueden diferir^{5,6}, el grupo control es seleccionado a posteriori o incluso no existe. Las opiniones de expertos están en el grado inferior de esta escala de niveles de evidencia⁷.

La evaluación de la eficacia del tratamiento que busca la eliminación del *Trypanosoma cruzi* (tratamiento tripanosomicida) en el huésped crónicamente infectado, es una situación en la que el efecto no ha sido ni obvio ni inmediato para los observadores, por lo que la discusión precedente aplica. Esta presentación describe la cantidad y calidad de la evidencia disponible alrededor de la eficacia del tratamiento tripanosomicida en esta población, en términos de prevención de la cardiomiopatía chagásica crónica o sus complicaciones. Su contenido se basa en la revisión sistemática de los estudios que abordan esta pregunta y del meta-análisis de sus datos.

Evidencia en ensayos clínicos

Se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia de alguno de los tratamientos considerados como tripanosomicidas⁸, comparado con placebo o no tratamiento. La búsqueda incluyó bases de datos (EMBASE, MEDLINE y LILACS), referencias de artículos de revisión seleccionados sistemáticamente⁹, archivos de expertos y organizaciones (Organización Mundial de la Salud, compañías farmacéuticas). Se usaron términos compatibles para asegurar la consistencia de las búsquedas en Español, Portugués e Inglés. Los métodos de identificación de estudios se hallan descritos en detalle en otra publicación¹⁰.

Se encontraron cinco ensayos clínicos aleatorizados, todos publicados en la última década y conducidos en países del Cono Sur¹¹⁻¹⁵. Tan sólo

756 pacientes fueron asignados a tratamiento tripanosomicida o placebo (Tabla 1). El único desenlace de evolución clínica registrado en estos estudios, fue la aparición de nuevas anomalías electrocardiográficas. Se evaluaron niños y adultos tratados con diferentes modalidades de tratamiento tripanosomicida (benznidazol, nifurtimox, alopurinol e itraconazol), lo que imposibilitó los análisis sobre medicamentos particulares, dada la escasísima cantidad de información. La calidad de estos ensayos clínicos aleatorizados (medida en términos de aleatorización y preservación del ciego¹⁶) fue considerada intermedia o baja.

La figura 1 resume los resultados en los desenlaces registrados (expresados en términos de *odds ratio* (OR) e intervalos de confianza (IC) del 95% para cada estudio y para el agregado de datos. Para la aparición de anomalías electrocardiográficas éste fue de 0,41 (0,09, 1,85); para la persistencia de anticuerpos (por la técnica de ELISA) fue de 0,09 (0,05, 0,16) y para la persistencia de positividad de xenodiagnóstico positivo durante el seguimiento fue de 0,19 (0,12; 0,30). La media de títulos de anticuerpos mostró una reducción post tratamiento en 0,54 (0,31; 0,84) desviaciones estándar. El advenimiento de la PCR para *Trypanosoma cruzi*, permitió la evaluación de la eficacia del tratamiento con benznidazol en niños en uno de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos¹⁷. La tasa de PCR positivos después de tres años de tratamiento fue 23/58 (39,7%) y 34/53 (64,2%) en los niños tratados con benznidazol y placebo respectivamente (RR= 0,62, IC 95% 0,42, 0,90).

Los resultados de estos ensayos clínicos aleatorizados fueron estadísticamente homogéneos para todos los desenlaces analizados, excepto para la tasa de xenodiagnósticos positivos después del tratamiento ($p < 0,001$ para la heterogeneidad del efecto a través de los estudios). La exploración de esta heterogeneidad, muestra que los agentes nitroimidazólicos produjeron mayor reducción que los otros agentes, en los que se observó un efecto más discreto (itraconazol), o indiferenciable del placebo

Tabla 1

CARACTERÍSTICAS DE CINCO ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS QUE EVALÚAN EL TRATAMIENTO TRIPANOSOMICIDA EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR *TRYPANOSOMA CRUZI*.

Autor y país (año)	Participantes (% ECG normal)	Intervenciones (n) Dosis	Desenlaces*	Aleatorización		Enmascaramiento	
				INF	DESC	INF	DESC
Andrade Brasil (1996)	Niños (90%)	• Benznidazol (64) 7,5 mg/k/d – 8 sem • Placebo (65)	Estado serológico Cambios en anticuerpos	+	-	+	+
Apt Chile (1998)	Adultos (70%)	• Alopurinol (187) 8,5 mg/k/d – 8 sem • Itraconazol (217) 6 mg/k/d – 16 sem • Placebo (165) ♦	Estado serológico Xenodiagnóstico Cambios ECG Efectos secundarios	+	[+/-]	+	-
Coura Brasil (1997)	Adultos (NA)	• Benznidazol (26) 5 mg/kg/d- 4 sem • Nifurtimox (27) 5 mg/kg/d- 4 sem • Placebo (24)	Xenodiagnóstico	+	-	+	-
Gianella Bolivia (1997)	Adultos (100%)	• Alopurinol (20) 900 mg/d – 8 sem • Placebo (20)	Xenodiagnóstico	+	-	+	-
Sosa-Estani Argentina (1998)	Niños (95%)	• Benznidazol (55) 5 mg/kg/d – 8 sem • Placebo (51)	Estado serológico Cambios en anticuerpos	+	-	+	-

* De acuerdo con lo establecido por los autores en cada estudio. INF y DESC se refiere a si los autores en sus respectivas publicaciones informaron y describieron estas dos características de los ensayos clínicos.

(alopurinol) (datos disponibles en otra publicación¹⁰). Una limitación mayor en el uso del xenodiagnóstico para evaluar esta respuesta, es la tasa de pruebas positivas al ingreso (30% de los pacientes incluidos).

Evidencia de estudios observacionales

Como se describió antes, no se cuenta con información sobre desenlaces clínicos en los ensayos clínicos aleatorizados producidos hasta ahora. El siguiente nivel de la evidencia para la toma de decisiones clínicas, son los estudios no experimentales. Usando una estrategia de búsqueda similar, se buscó identificar estudios de cohorte en donde se compararan individuos expuestos y no expuestos al tratamiento tripanosomicida, se reportaran desenlaces clínicos atribuibles al desarrollo de cardiomiopatía chagásica crónica o sus

complicaciones, y se hubiera hecho un seguimiento a las cohortes de al menos cinco años después del tratamiento¹⁸. Se identificaron cinco estudios que incluyen 2.096 sujetos expuestos o no tratamiento¹⁹⁻²³. La mortalidad por todas las causas en las cohortes tratadas y no tratadas, fue de 19/827 (2,3%) versus 62/1269 (4,9%) respectivamente (OR= 0,55, IC 95% 0,17, 1,80, por el método de modelos aleatorios). Los resultados de estos estudios, descritos en la figura 2, sugieren que el efecto del tratamiento tripanosomicida no fue homogéneo en estos estudios. Tratándose de estudios observacionales, este resultado plantea aun mayores dificultades para su interpretación. La información sobre otros desenlaces clínicos, tales como aparición de falla cardíaca o alteraciones electrocardiográficas, es mínima (8 y 11 eventos registrados respectivamente). En ambos casos se observó una reducción no significativa del riesgo de estos desenlaces.

I - Incidencia de anomalías ECG (BZD- niños)

Estudio	BZD n/N	Plac. n/N	Peso (%)	OR (IC 95%)
Andrade	1/59	4/58	71	0,28 (0,05, 1,69)
Sosa-Estani	1/40	1/41	29	1,03 (0,06, 16,99)
Agregado	2/99	5/99	100	0,41 (0,09, 1,85)

Prueba de heterogeneidad $X^2 = 0,58$ $p = 0,45$ / Efecto agregado $Z = -1,16$
 $p = 0,2$

II - Serología positiva (AT ELISA - niños - BZD)

Estudio	BZD N/N	Plac. n/N	Peso (%)	OR (IC 95%)
Andrade	21/58	51/54	57,8	0,08 (0,04, 0,17)
Sosa-Estani	20/44	41/44	42,2	0,11 (0,04, 0,26)
Agregado	41/102	92/98	100	0,09 (0,05, 0,16)

Prueba de heterogeneidad $X^2 = 0,24$ $p = 0,63$ / Efecto agregado $Z = 8,0$
 $p = 0 < 0,001$

III - Xenodiagnóstico positivo

Estudio	All TT n/N	Plac. n/N	Peso (%)	OR (IC 95%)
Apt	22/336	19/165	48,9	0,52 (0,26, 1,02)
Coura	10/53	23/24	24,1	0,04 (0,02, 0,12)
Gianella	12/13	17/17	1,4	0,10 (0,00, 5,26)
Sosa-Estani	2/42	22/43	25,6	0,10 (0,04, 0,27)
Agregado	6/404	81/249	100	0,19 (0,12, 0,30)

Prueba de heterogeneidad $X^2 = 18,54$, $p < 0,001$ / Efecto agregado $Z = 6,94$
 $p < 0,001$

IV - Diferencias en títulos de Acs/IFI

Estudio	n TT/ n Plac. (%)	Media TT (ds)	Media Plac. (ds)	DMS (IC 95%)
Andrade	58/54 (48,4)	-1409 (1052)	- 566 (1400)	- 0,68 (-0,1,06 -0,30)
Gianella	13/17 (13,5)	- 19,7 (317,5)	- 30,1 (234,7)	0,04 (-0,69, 0,76)
Sosa-Estani	44/44 (38,1)	- 1,40 (2,31)	0,17 (2,40)	- 0,66 (-1,09 - 0,23)
Agregado	115/115 (100)			- 0,58 (- 0,84 - 0,31)

Prueba de heterogeneidad $X^2 = 3,20$ $p = 0,20$ / Efecto agregado $Z = 4,25$
 $p < 0,001$

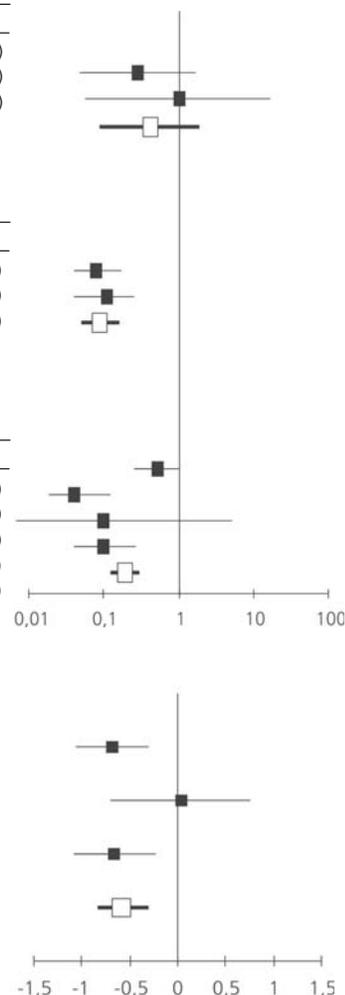


Figura 1. Panorama del tamaño del efecto agregado del tratamiento tripanosomicida (TT) para los datos extraídos de ensayos clínicos. Los efectos se presentan como *odds ratio* (OR) y sus intervalos de confianza (IC) 95%, usando el método propuesto por Peto, o como diferencias medias estandarizadas (DMS). Una diferencia negativa significa reducción de los niveles de anticuerpos después del tratamiento tripanosomicida BZD: benznidazol. IFI: inmunofluorescencia indirecta.

Resulta interesante la observación de que el efecto del tratamiento tripanosomicida en mortalidad de toda causa, difiere en los cuatro estudios en países del Cono Sur (OR= 0,35, IC 95% 0,13, 0,97) cuando se compara con el estudio restante hecho en Venezuela (OR= 1,83 IC 95% 0,71, 4,69). Sin embargo, el agregado de los estudios

evaluados como de mejor calidad (esto es, con una menor probabilidad de sesgos de selección en la asignación de tratamiento o la estimación del efecto), mostró un aumento no significativo de la mortalidad (OR= 1,49, IC 95% 0,69, 3,24). Esta heterogeneidad del efecto confirma la verdadera incertidumbre clínica alrededor de esta

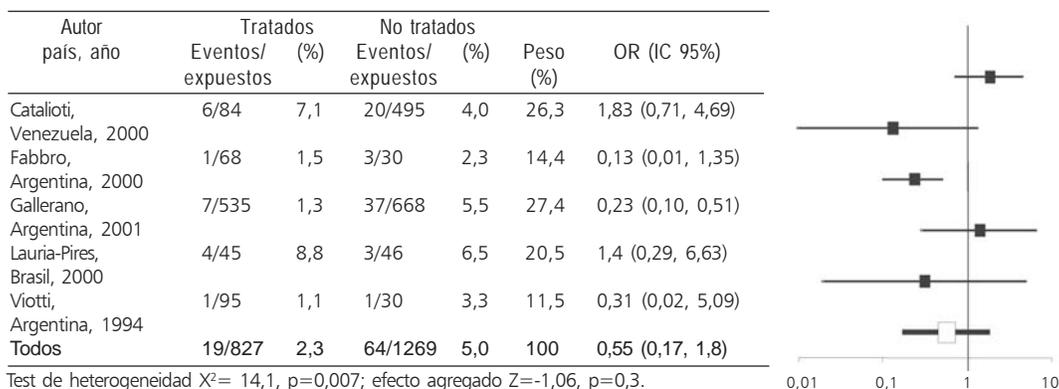


Figura 2. Mortalidad por todas las causas informada en los estudios observacionales incluidos en el meta-análisis.

pregunta, que urge resolver con ensayos clínicos aleatorizados con suficiente poder para estimar con validez y precisión el efecto del tratamiento tripanosomicida sobre los desenlaces clínicos.

Interpretación y conclusiones

La evidencia acumulada sobre la eficacia del tratamiento tripanosomicida en pacientes con infección crónica por *Trypanosoma cruzi* en términos de desenlaces clínicos, es muy limitada en cantidad y calidad. Los datos disponibles señalan que estos agentes reducen significativamente la carga parasitaria (tres ensayos clínicos aleatorizados con resultados homogéneos). Con base en estos efectos en la población escolar tratada con benznidazol, algunos países han extendido la recomendación de tratamiento de casos agudos y de infección congénita a menores de 18 años y personas «con infección crónica reciente»²⁴. Aunque los resultados en desenlaces «sustitutos» (marcadores de carga parasitaria) son convincentes, los resultados en desenlaces clínicos son inciertos: no significativos estadísticamente, heterogéneos a través de los estudios y provenientes de estudios de cohortes. No obstante, la magnitud del efecto antiparasitario y el hecho de que el resultado agregado de estos datos señala una dirección consistente hacia el beneficio clínico, dan so-

porte a la hipótesis de eficacia que necesariamente debe confirmarse. Existen varias e infortunadas situaciones en medicina cardiovascular en las que el beneficio en términos de desenlaces sustitutos (por ejemplo, cambios en marcadores fisiológicos o bioquímicos) no se ha confirmado en ensayos clínicos aleatorizados que evalúan desenlaces de importancia para los pacientes²⁵ (por ejemplo, mortalidad cardíaca, eventos vasculares, hospitalizaciones)^{6, 26, 27}.

En síntesis, la evidencia actual no permite la recomendación de manejo con tratamiento tripanosomicida en pacientes con infección crónica por *Trypanosoma cruzi* con el propósito de mejorar su pronóstico clínico. Existe igualmente sustento para evaluar la hipótesis de eficacia del tratamiento tripanosomicida mediante ensayos clínicos aleatorizados apropiadamente diseñados, con los que se supere la incertidumbre clínica alrededor de esta importante pregunta.

Bibliografía

- Collins R, MacMahon S. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials. Lancet 2001; 357: 373-80.
- MacMahon S, Collins R. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, II: observational studies. Lancet 2001; 357: 455-62.
- Connolly SJ. Meta-analysis of antiarrhythmic drug trials. Am J Cardiol 1999; 84: 90R-3R.

4. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
5. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933-41.
6. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
7. Sackett DL. The arrogance of preventive medicine. *CMAJ* 2002; 167: 363-64.
8. De Castro SL. The Challenge of Chagas' disease chemotherapy: an update of drugs assayed against *Trypanosoma cruzi*. *Acta Tropica* 1993; 53: 83-98.
9. Villar JC, Cortés OL. Carencia de revisiones sistemáticas en la literatura biomédica latinoamericana: El caso del tratamiento tripanocida para la enfermedad de Chagas. *MEDUNAB* 2000; 3: 76-83.
10. Villar JC, Marin-Neto JA, Ebrahim S, Yusuf S. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003463.
11. Apt W, Aguilera X, Arribada A, Pérez C, Miranda C, Sánchez G et al. Treatment of chronic Chagas' disease with itraconazole and allopurinol. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 133-38.
12. Coura JR, de Abreu LL, Faraco Willcox HP, Petana W. Estudio comparativo controlado com emprego de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão o interrompida. I. Avaliação preliminar. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30: 139-44.
13. Gianella A, Holzman A, Lihoshi N, Barja Z, and Peredo Z. Eficacia del alopurinol en la enfermedad de Chagas crónica. Resultados del estudio realizado en Santa Cruz, Bolivia. *Bol Cientif CENETROP* 1997; 16: 25-30.
14. de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti AO, Travassos LR, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 1996; 348: 1407-1413.
15. Sosa S, Segura EL, Velazquez E, Ruiz AM, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 526-29.
16. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
17. Galvao LM, Chiari E, Macedo AM, Luquetti AO, Silva SA, Andrade AL. PCR assay for monitoring *Trypanosoma cruzi* parasitemia in childhood after specific chemotherapy. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5066-70.
18. Villar JC. Desenlaces clínicos de sujetos con infección crónica por *Trypanosoma cruzi* tratados o no con agentes tripanocidas: Un metaanálisis de estudios observacionales. *MEDUNAB* 2002; 5: 166-73.
19. Cataliotti F, Acquatella H. Comparación de mortalidad durante seguimiento por 5 años en sujetos con enfermedad de Chagas crónica con y sin tratamiento de benznidazol. Primer simposio virtual de Cardiología. 2001. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/cvirtual/tlibres/tnn2574/tnn2574.htm> Último acceso: mayo 2005.
20. Fabbro DS, Arias E, Streiger M, Piacenza M, Ingaramo M, Del Barco M et al. Evolutive behavior towards cardiomyopathy of treated (nifurtimox or benznidazole) and untreated chronic chagasic patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42: 99-109.
21. Gallerano RSR. Resultados de un estudio a largo plazo con drogas antiparasitarias en infectados chagásicos crónicos. *Rev Fed Arg Cardiol* 2001; 30: 289-96.
22. Lauria-Pires L, Braga MS, Vexenat AC, Nitz N, Simoes-Barbosa A, Tinoco DL et al. Progressive chronic Chagas heart disease ten years after treatment with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63: 111-18.
23. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994; 127: 151-62.
24. Sosa ES, Segura EL. Tratamiento de la infección por *Trypanosoma cruzi* en fase indeterminada. Experiencia y normatización actual en la Argentina. *Medicina (B Aires)* 1999; 59 (Suppl 2): 166-70.
25. Guyatt G, Montori V, Devereaux PJ, Schunemann H, Bhandari M. Patients at the center: in our practice, and in our use of language. *ACP J Club* 2004; 140: A11-A12.
26. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
27. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Jr., Benza R, Bourge R, Colucci WS et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541-47.

Nuevos avances en el desarrollo del tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas*

Julio A. Urbina, Ph.D.

Resumen

Aunque la relevancia del tratamiento antiparasitario en el manejo de la enfermedad de Chagas crónica, ha sido motivo de muchas controversias, recientes estudios sobre la patogénesis de esta dolencia llevaron a un consenso creciente en el sentido de que la eliminación del agente etiológico, *Trypanosoma cruzi*, de los pacientes infectados, sería un requisito necesario y suficiente para frenar la evolución de la enfermedad y evitar sus serias consecuencias a largo plazo. Infortunadamente, los tratamientos específicos actualmente disponibles para esta parasitosis (nifurtimox y benznidazol) poseen una eficacia muy limitada en la fase crónica y tienen frecuentes efectos colaterales indeseables. Hoy se adelantan nuevos enfoques para el tratamiento específico de la dolencia, basados en el notable avance del conocimiento de la bioquímica y fisiología del *Trypanosoma cruzi* en los últimos veinticinco años, que prometen ser mucho más eficaces contra el parásito y tolerables para el paciente. Entre los agentes más promisorios y avanzados en su desarrollo, se encuentran los inhibidores específicos (triazoles) de la biosíntesis de ergosterol, que actúan a nivel de la enzima C14 demetilasa de esteroides, y pueden entrar en pruebas clínicas en pacientes con enfermedad de Chagas a corto plazo (5 años). Hay otros compuestos que podrían entrar en desarrollo clínico en la próxima década, incluyendo los inhibidores de proteasas específicas del parásito (cruzipaína) y los bisfosfonatos, inhibidores de la enzima farnesildifosfato sintetasa. Finalmente, ya se han identificado otros compuestos que actúan selectivamente contra el parásito e incluyen inhibidores de la tripanotión reductasa, hipoxantina-guanina fosforibosil-transferasa, prenil-transferasa de proteínas

*Este capítulo es una versión revisada y actualizada de un documento de trabajo presentado en la reunión del Grupo Científico de Trabajo sobre Enfermedad de Chagas del Programa de Investigación y Docencia en Enfermedades Tropicales (TDR) de la Organización Mundial de la Salud/Oficina Panamericana de la Salud, que tuvo lugar en Buenos Aires, Argentina, entre el 17 y el 20 de abril de 2005.

y nuevos inhibidores de la biosíntesis de ergosterol que actúan a nivel de la escualeno sintetasa y oxidoescualeno ciclasa; tales compuestos también han iniciado desarrollo preclínico, pero su desarrollo clínico se estima en el mediano a largo plazo (10 a 15 años).

Introducción

Relevancia del tratamiento etiológico en el manejo de la enfermedad de Chagas

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas continúa siendo la mayor carga de morbi-mortalidad de origen parasitario en el continente americano, a pesar de los importantes avances en el control de la transmisión vectorial y transfusional de su agente etiológico, el protozooario *Trypanosoma cruzi*¹. No hay vacunas disponibles para la prevención de esta infección y la perspectiva actual sobre el eventual desarrollo de las mismas, es incierta^{2,3}.

Aunque la participación del *Trypanosoma cruzi* en la patogénesis de la fase aguda de la enfermedad de Chagas es ampliamente aceptada^{2,4}, el papel del parásito en el origen de las manifestaciones patológicas características de la fase crónica, ha sido muy controvertido^{3,5-8}. Desde los años 70 del siglo pasado, numerosos estudios habían concluido que las manifestaciones patológicas presentes en la fase crónica de la dolencia, incluyendo la cardiomiopatía chagásica, son de origen autoinmune^{6,7}. Dicha hipótesis se basó en la aparente ausencia de parásitos en las lesiones inflamatorias presentes en el miocardio y el tracto gastro-intestinal de pacientes con enfermedad de Chagas crónica. Se postula que tales procesos inflamatorios resultarían del «mimetismo molecular» entre antígenos parasitarios y ciertos componentes de los tejidos del huésped^{6,7}, así como por liberación de autoantígenos resultantes de la citólisis inducida por el parásito intracelular^{8,9}. De acuerdo con esa hipótesis, luego de que los procesos autoinmunes se establecen en el hospedero, la persistencia del parásito no desempeñaría un papel determinante en la

patogénesis de la enfermedad y aunque el tratamiento anti-parasitario fuera exitoso, éste no conllevaría un mejoramiento clínico de los pacientes. De hecho, esta conceptualización desestimuló el desarrollo de nuevos agentes tripanosomicidas por décadas, al considerarlos irrelevantes^{10,11}. Sin embargo, la hipótesis del origen autoinmune de la enfermedad de Chagas, ha sido seriamente cuestionada por los resultados de estudios más recientes que han concluido que la persistencia del parásito, combinada con un desbalance del sistema inmune que puede incluir procesos autoinmunes, es la condición necesaria y suficiente para generar y mantener los procesos inflamatorios que subyacen las lesiones presentes en la etapa crónica de la enfermedad^{3,11}. Tales hallazgos indicarían que la eliminación del *Trypanosoma cruzi* de los pacientes infectados, sería un prerrequisito para detener la evolución de la enfermedad y evitar sus consecuencias terminales. Así pues, el consenso que prevalece actualmente es que esta dolencia debe ser tratada como una enfermedad parasitaria, no autoinmune^{3,11-13}.

Tratamientos etiológicos disponibles para la enfermedad de Chagas y sus limitaciones

Los medicamentos que se usan en la actualidad para el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas son el nitrofurano nifurtimox (Lampit[®], de Bayer) y el nitroimidazol benznidazol (Rochagan[®], Radanil[®], de Roche), cuya actividad anti-*Trypanosoma cruzi* fue descubierta empíricamente hace más de tres décadas. El nifurtimox actúa por vía de la reducción del grupo nitro de la molécula a radicales nitroaniónicos, que a su vez reaccionan con el oxígeno molecular para generar metabolitos reducidos del mismo, altamente tóxicos (anión superóxido, peróxido). Estudios realizados por Docampo y colaboradores, han demostrado que el *Trypanosoma cruzi* es deficiente en algunos de los mecanismos de detoxificación de metabolitos de oxígeno, particularmente del peróxido de hidrógeno, y es por ende más susceptible al estrés oxidativo que las células de

vertebrados¹⁴. El benznidazol parece actuar por una vía diferente, resultante de la reacción de sus derivados nitrorreducidos con macromoléculas como ADN, ARN, proteínas y posiblemente lípidos insaturados¹⁴. Estos resultados llevaron a concluir que la actividad antiparasitaria de estos compuestos está indisolublemente asociada con su toxicidad hacia el hospedero vertebrado.

Ambos medicamentos son activos en la fase aguda (hasta un 80% de éxitos terapéuticos, definidos como cura parasitológica radical indicada por negativización de todas las pruebas parasitológicas y serológicas)⁴, así como en la fase crónica temprana de la enfermedad (hasta 60% de curas)^{13, 15-17}, aunque hay reportes recientes que discrepan de esos resultados^{18, 19}. Mas aún, la eficacia antiparasitaria de los compuestos varía según la región geográfica, probablemente como resultado de la diferente susceptibilidad intrínseca a las drogas de las cepas del *Trypanosoma cruzi* que circulan en diferentes zonas endémicas^{4, 20}. Así mismo, estos compuestos presentan efectos colaterales deletéreos, que incluyen anorexia, vómitos, polineuropatía periférica y dermatopatía alérgica, que pueden conducir a la interrupción del tratamiento⁴. No obstante, la mayor limitación de los tratamientos actualmente disponibles es su baja eficacia en la fase crónica establecida de la enfermedad ($\geq 80\%$ de fracasos terapéuticos), que es la presentación clínica más frecuente en Latino América⁴. Esta conclusión, inicialmente basada en la persistencia de la serología anti-*Trypanosoma cruzi* y la evolución clínica de los pacientes tratados, ha sido confirmada recientemente a través de métodos de PCR²¹⁻²⁴. Las razones de la marcada diferencia en la eficacia de estas drogas en las dos fases de la enfermedad no están claras aún, pero posiblemente resulten de la inadecuada farmacocinética de estos compuestos frente a la ubicación de los parásitos en tejidos profundos en la fase crónica de la infección^{25, 26}. Pese a ello, algunos estudios han demostrado que el tratamiento antiparasitario con benznidazol en pacientes crónicos, aunque incapaz de inducir cura

parasitológica en la mayoría de los pacientes, conllevó una marcada reducción en la ocurrencia de cambios electrocardiográficos y menor frecuencia de deterioro del cuadro clínico de los pacientes^{27, 28}. Se ha argumentado que estos resultados son compatibles con la hipótesis de la persistencia parasitológica como factor primario desencadenante de las lesiones características de esta fase de la dolencia, pues al reducirse (sin necesariamente eliminarse) la carga parasitaria de los tejidos debería bajar la severidad de los procesos inflamatorios que subyacen tales lesiones^{3, 27, 28}; esta interpretación ha recibido un apoyo experimental directo en un estudio en un modelo murino de la enfermedad²⁹. Con base en esos hallazgos, un grupo de expertos reunido en 1998 en Río de Janeiro, Brasil, produjo un conjunto de recomendaciones para el tratamiento específico de pacientes seropositivos para *Trypanosoma cruzi* (Oficina Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, documento OPS/HCP/HCT140/99). Sin embargo, aunque existe un amplio consenso en el sentido de que todos los pacientes seropositivos deben recibir tratamiento específico para eliminar o reducir su carga parasitaria, muchos médicos mantienen serias reservas con relación al uso de nifurtimox o benznidazol en pacientes crónicos, debido a la desfavorable relación riesgo/beneficio de estos fármacos.

Nuevos enfoques para el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas

Inhibidores de la biosíntesis de ergosterol

Estudios llevados a cabo en las últimas dos décadas, han demostrado de manera sólida que el *Trypanosoma cruzi*, como la mayoría de los hongos y levaduras patógenas, requiere esteroides específicos para mantener su viabilidad y capacidad de proliferación a lo largo de todo su ciclo de vida y que los inhibidores específicos de la biosíntesis de ergosterol (IBE) son potentes agentes antiproliferativos contra este parásito, tanto *in vitro* como *in vivo*^{11, 26}. Con todo, varios estudios han coincidido en que los inhibidores de la biosíntesis de ergosterol comercialmente dispo-

nibles, como ketoconazol, itraconazol o terbinafina, son incapaces de erradicar el *Trypanosoma cruzi* de humanos o animales con infecciones crónicas o detener el progreso de la dolencia, indicando que su actividad *in vivo* es tripanostática, no tripanosomicida^{11, 26}. Una excepción son los estudios de Apt y colaboradores en Chile, quienes reportan que el itraconazol, aunque incapaz de curar parasitológicamente a los pacientes, puede retardar o detener la progresión del compromiso cardíaco de los mismos^{30, 31}; la discrepancia con los resultados obtenidos en otras partes del continente, puede explicarse probablemente por la mayor susceptibilidad al medicamento de las cepas de *Trypanosoma cruzi* que circulan en el área endémica chilena, también observada con el alopurinol (ver abajo)^{30, 31}. Por otro lado, estudios hechos en la última década han demostrado que los nuevos derivados triazólicos, inhibidores de la C14 demetilasa de esteroides en hongos y levaduras (Figura 1), como D0870 (Zeneca Pharmaceuticals, Macclesfield, Reino Unido) y posaconazol (SCH 56592, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J., EUA), son capaces de inducir una cura parasitológica radical en modelos murinos de enfermedad de Chagas, tanto aguda como crónica^{11, 26, 32}, siendo los primeros compuestos capaces de curar infecciones crónicas de este parásito en animales. Más aún, los compuestos demostraron ser activos contra cepas de *Trypanosoma cruzi* naturalmente resistentes a nifurtimox y/o benznidazol, incluso si el hospedero estaba inmunosuprimido^{11, 26}. La actividad tripanosomicida *in vivo* de estos compuestos, ha sido atribuida a su potente y selectiva actividad intrínseca contra el parásito (las concentraciones mínimas inhibitorias contra la forma amastigote intracelular del parásito, cultivada en células de mamífero *in vitro*, está en el rango nanomolar a sub-nanomolar), así como a propiedades farmacocinéticas muy apropiadas para esta aplicación (grandes volúmenes de distribución y largos tiempos de eliminación)^{10, 11, 26}. El posaconazol (Figura 1), un análogo estructural

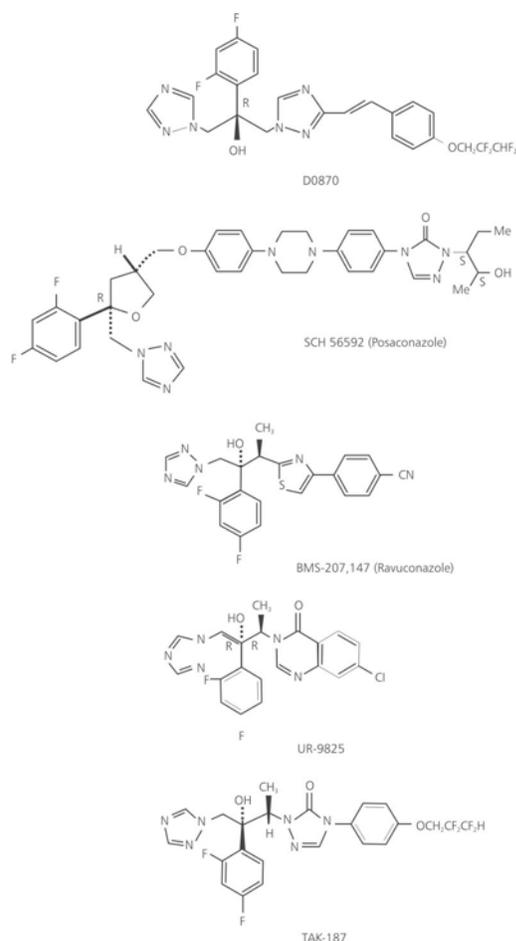


Figura 1. Nuevos derivados triazólicos.

del itraconazol que está actualmente en estudios clínicos fase III como antimicótico sistémico en los Estados Unidos, América Latina y Europa, es un candidato obvio a corto plazo para estudios clínicos en pacientes con enfermedad de Chagas, ya que además de sus demostradas propiedades antiparasitarias, se ha comprobado su eficacia como antimicótico y su excelente perfil de seguridad en humanos, aun en tratamientos prolongados³³. Otros triazoles (Figura 1) como TAK-187 (Takeda Chemical Industries, Osaka, Japón)^{34, 35}, UR-9825 (albaconazol, Uriach y Compañía, Barcelona, España)^{36, 37} y ravuconazol (ER-30346; BMS 207,147, Eisai Chemical Company, Tsukuba, Japón)³⁸, también

han demostrado ser tripanosomicidas, tanto *in vitro* como *in vivo*. TAK-187 es un triazol con largos tiempos de vida media en varios mamíferos y actividad antimicótica de amplio espectro, que tiene una potente actividad anti-*Trypanosoma cruzi in vitro* e igual que el posaconazol, es capaz de curar infecciones agudas y crónicas en ratones, aun cuando la cepa infectante sea refractaria al tratamiento con nifurtimox o benznidazol³⁴. En un trabajo muy reciente se demostró que este compuesto es significativamente superior al benznidazol en la prevención de daño cardíaco en un modelo murino de enfermedad de Chagas³⁵.

UR-9825 es otro potente inhibidor de la C14 demetilasa de esteroides en hongos y protozoarios, y tiene una notable actividad anti-*Trypanosoma cruzi in vitro*³⁶, aunque su corto tiempo de vida media (<0,5 h) en ratones no permitió evaluar su actividad en modelos murinos de la enfermedad. Un estudio reciente en un modelo canino demostró que el compuesto puede curar infecciones establecidas de la virulenta cepa Y, sin aparente toxicidad a las dosis terapéuticas, si bien también se encontró resistencia natural a la droga con la cepa Berenice-78³⁷.

Finalmente, el ravuconazol es un triazol desarrollado originalmente por Eisai Company en Japón y luego por Bristol-Myers Squibb en los Estados Unidos, de nuevo como antimicótico sistémico, con una muy potente actividad anti-*Trypanosoma cruzi in vitro*, pero su actividad *in vivo* en modelos murinos fue limitada debido a inadecuadas propiedades farmacocinéticas de la droga en ratones³⁸. Sin embargo, tales resultados no niegan su potencial utilidad para el tratamiento de la enfermedad de Chagas humana pues la concentración mínima inhibitoria del crecimiento de los amastigotes intracelulares por este compuesto (1 nM), es 1.000 a 5.000 veces más baja que los niveles obtenidos en plasma a dosis terapéuticas contra hongos en humanos y el tiempo de vida media es ≥ 120 h^{39,40}. El desarrollo del compuesto como antimicótico sistémico ha sido ahora retomado por Eisai Company y se adelantan estudios en modelos

caninos con enfermedad de Chagas, como un preludeo para posibles pruebas clínicas en humanos (Bahía MT, Urbina JA, en progreso).

La mayoría de estos compuestos ha terminado sus estudios preclínicos como agentes anti-*T* del compuesto *cruzi* y la totalidad han completado estudios de farmacocinética y seguridad en humanos, como paso previo a su desarrollo clínico como antimicóticos. Así pues, dependiendo de la conclusión de acuerdos económicos y legales con las empresas que originalmente desarrollaron estos compuestos como antimicóticos, los nuevos triazoles podrían entrar en desarrollo clínico para el tratamiento de enfermedad de Chagas humana en el corto plazo (5 años).

Otro grupo prometedor de inhibidores de la biosíntesis de ergosterol son los inhibidores de la escualeno sintetasa (SQS). Ésta cataliza el primer paso específico para la síntesis de esteroides y ha sido el objeto de un gran número de estudios, tanto en el sector académico como en el industrial, como un potencial blanco de nuevos agentes hipocolesterolémicos, que tendrían significativas ventajas sobre las estatinas disponibles en la actualidad^{41, 42}. Esta enzima ha sido validada químicamente con un blanco quimioterapéutico en *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania mexicana*, usando el inhibidor prototipo 3-(biphenyl-4-yl)-3-hydroxyquinuclidine (BPQ-OH)⁴³. Ulteriores estudios demostraron que los compuestos E5700 y ER-119884 (Figura 2), dos nuevos derivados quinuclidínicos inhibidores de la SQS que están siendo desarrollados como agentes reductores de colesterol y triglicéridos en humanos por Eisai (Figura 2), tienen muy potente y selectiva actividad anti-*Trypanosoma cruzi in vitro* y uno de ellos (E5700), administrado por vía oral, fue capaz de inducir supresión completa de la parasitemia y conferir protección total contra la muerte en un modelo murino de enfermedad de Chagas fulminante⁴⁴; este es el primer reporte de la actividad como anti-infectivo de un inhibidor de la SQS suministrado en forma oral. Aunque estos compuestos y otras aril-quinuclidinas también son inhibidores de la SQS de mamíferos⁴³⁻⁴⁶, su selectiva actividad antiparasitaria *in vitro* e *in vivo* pro-

bablemente se explica por la capacidad de las células hospederas de compensar por la reducción de la síntesis endógena de colesterol por vía de incrementar la expresión de los receptores de LDL de la membrana plasmática y tomar este esteroles del plasma sanguíneo o del medio de cultivo⁴⁷. En contraste, el parásito no puede compensar de manera análoga la inhibición de la síntesis de sus esteroides endógenos (ergosterol y análogos), pues no hay cantidades apreciables de los mismos en las células hospederas o el medio extracelular. Sin embargo, el requerimiento de algunos órganos esenciales como las gónadas (en particular los testículos) de elevados niveles de síntesis endógena de colesterol para sostener la producción de hormonas sexuales requerida por organismos adultos, plantea una limitación fundamental para el uso prolongado de inhibidores de la SQS que actúen sobre la enzima del hospedero, y sugiere que el uso de los mismos como anti-infectivos probablemente requerirá el desarrollo de compuestos selectivos para la SQS del patógeno. Con base en esas consideraciones, el

desarrollo clínico de inhibidores de la SQS para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, sólo puede esperarse a mediano plazo (10 años).

Otro desarrollo reciente de interés en esta área, es la validación de la óxido escualeno ciclasa (OSC o lanosterol sintetasa) como un nuevo blanco terapéutico en *Trypanosoma cruzi* y parásitos relacionados⁴⁸⁻⁵⁰. Buckner y colaboradores⁴⁸ han demostrado que ciertos inhibidores de la OSC son potentes y selectivos agentes anti-*Trypanosoma cruzi* *in vitro*. Aunque no se han publicado resultados *in vivo* en la literatura científica, una patente reciente de los mismos autores describe una serie de inhibidores de la SQS como eficaces agentes para el tratamiento de enfermedades parasitarias, incluyendo la enfermedad de Chagas en varios modelos animales (U.S Patent WO0076316)⁵¹. Dado este limitado desarrollo pre-clínico, el desarrollo clínico de inhibidores de la OSC para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, sólo puede esperarse a largo plazo (10 a 15 años).

Inhibidores de cisteína-proteasas (cruzipaína)

El *Trypanosoma cruzi* contiene elevadas cantidades de una cisteína-proteasa análoga a la catepsina L, que ha sido denominada cruzipaína (también conocida como gp51/57 o cruzáina, en su forma recombinante) y que es responsable de la mayor parte de la actividad proteolítica de este parásito, en todos los estadios de su ciclo de vida^{52, 53}. Los inhibidores selectivos de esta proteasa son capaces de bloquear la proliferación tanto de la forma extracelular (epimastigotes) como de los amastigotes intracelulares, así como de impedir la metaciclogénesis (transformación de epimastigotes a tripomastigotes metacíclicos), lo que indica que la proteína tiene funciones esenciales en el ciclo de vida del parásito^{52, 53}. El gen codificador para esta proteína (que presenta un elevado número de repeticiones en el genoma del parásito) ha sido clonado, secuenciado y expresado en forma heteróloga. La estructura tridimensional de la proteína recombinante, en ausencia y presencia de inhibidores, ha sido determinada usando cristalografía de rayos-x (Figura 3) y a partir de la misma y de consideraciones sobre

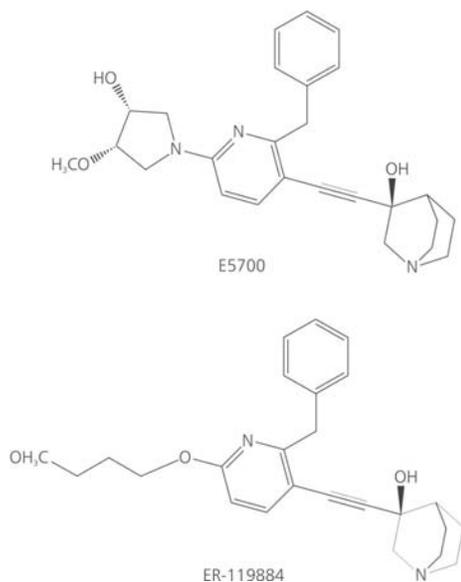


Figura 2. Inhibidores de la biosíntesis de ergosterol: inhibidores de la escualenosintetasa.



Figura 3. Estructura tridimensional de la cruzipaína.

el mecanismo de la enzima se han diseñado inhibidores específicos, como la N-metilpiperazina-urea-F-hF-vinyl-sulfona-fenil, también conocida como CRA-3316 ó K-777 (Figura 4A).

Este compuesto y sus análogos son capaces de reducir dramáticamente la parasitemia e incrementar la supervivencia en modelos murinos de enfermedad de Chagas, con mínima toxicidad, lo que indica una potente actividad *in vivo*⁵⁴. Sin embargo, no se han publicado hasta ahora reportes que demuestren que este tipo de compuestos sean capaces de inducir una cura parasitológica radical en modelos animales. Una limitación de los compuestos hasta hoy reportados es su poca biodisponibilidad oral y cortos tiempos de vida media. Recientemente se han descrito nuevos motivos estructurales para inhibidores de la cruzipaína, con potente y selectiva actividad anti-*Trypanosoma cruzi in vitro*^{55, 56}; entre ellos se encuentran los inhibidores no peptídicos de la enzima, basados en la estructura de la tio-semicarbazona (Figura 4B), para los cuales se ha hecho un estudio detallado de correlación estructura-actividad, racionalizada en términos de la estructura y el mecanismo de la enzima⁵⁶. Estos compuestos son activos contra la forma amastigote intracelular del *Trypanoso-*

ma cruzi a concentraciones nanomolares *in vitro*⁵⁶ y su simplicidad y bajo costo de síntesis, los hacen ideales como punto de partida para el desarrollo de nuevos agentes tripanosomicidas.

En conclusión, este conjunto de resultados indica que la cruzipaína es otro atractivo blanco quimioterapéutico rigurosamente validado en el *Trypanosoma cruzi* y esta percepción es consistente con el reciente registro, por grupos independientes, de una serie de patentes de inhibidores de cruzipaína como potenciales agentes para el tratamiento de la enfermedad de Chagas⁵¹. En 2002, la división farmacéutica de Celera Genomics, anunció que el *Institute for One World Health* (California, EUA) y los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, habían iniciado el desarrollo del K-777 para el tratamiento etiológico de esta dolencia (http://www.celera.com/company/celeraPress_frameset.cfm?ppage=3E79F3CCE7DFDFDEF88256C1B005A99D3). Sin embargo, con base en la información disponible en este momento en la literatura científica y de patentes sobre el grado

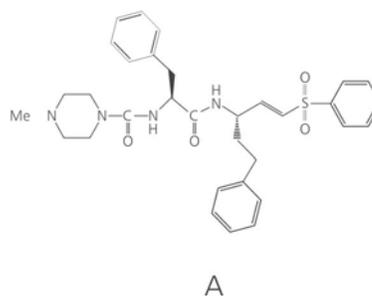


Figura 4A. Inhibidores específicos de la cruzipaína.

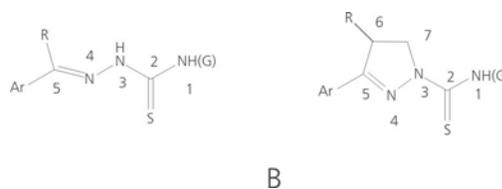


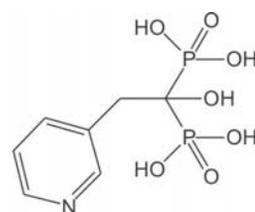
Figura 4B. Inhibidores no peptídicos de la cruzipaína.

de avance del desarrollo preclínico de estos compuestos, su desarrollo clínico para el tratamiento de la enfermedad de Chagas sólo puede esperarse a mediano plazo (10 años).

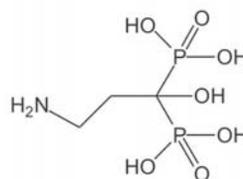
Inhibidores del metabolismo del pirofosfato

Los parásitos de Tripanosomatídeos, así como aquellos pertenecientes al orden Apicomplexa (*Toxoplasma*, *Plasmodium*), contienen organelas especializadas en el almacenamiento de calcio y polifosfatos, llamados acidocalcisomas, no presentes en la mayoría de las células de vertebrados^{57, 58}. La toma y descarga de iones Ca^{2+} hacia y desde la matriz del acidocalcisoma, es controlada por una serie de mecanismos que incluyen una Ca^{2+} ATPasa, un intercambiador Na^+/H^+ , bombas de protones energizadas por ATP y pirofosfato inorgánico (PPi), así como por pirofosfatasa^{57, 58}. Polifosfatos de cadena corta (principalmente el PPI y trifosfato inorgánico), están involucrados en la respuesta de este organismo al estrés osmótico, así como en el mantenimiento del estado energético del parásito^{57, 58}. Los bisfosfonatos, análogos metabólicamente inertes del PPI, se acumulan selectivamente en *Trypanosoma cruzi* y otros Tripanosomatídeos (probablemente por su afinidad por los acidocalcisomas) y pueden inhibir enzimas esenciales del parásito involucradas en el metabolismo de pirofosfato inorgánico y orgánico, como la farnesil-difosfato sintetasa (FPPS)^{59, 60}, SQS⁶¹ o bombas de protones dependientes de PPI. Así pues, se ha demostrado que los N-alkil-bisfosfonatos (Figura 5), inhibidores específicos de la FPPS que hoy son ampliamente usados en el manejo de problemas de la resorción ósea como la osteoporosis y la enfermedad de Paget⁶², también tienen una potente y selectiva acción contra el *Trypanosoma cruzi*, tanto *in vitro* como *in vivo*⁶³⁻⁶⁵; no obstante, aunque se ha reportado que el pamidronato (Aredia®, de Novartis) puede inducir cura parasitológica radical en un modelo murino de leishmaniasis cutánea⁶⁶, no se reportaron curas parasitológicas completas en un estudio con risedronato (Actonel®, de Procter & Gamble) en un modelo murino de enfermedad

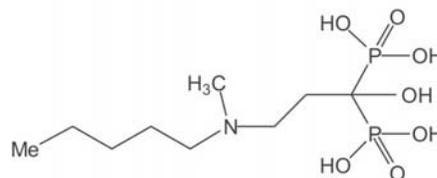
de Chagas aguda⁶⁵, hecho probablemente debido al carácter diseminado de la infección, las propiedades farmacocinéticas del compuesto y el corto período de tratamiento usado (7 días). Así pues, aunque los bisfosfonatos ya aprobados para uso en humanos (osteoporosis) son promisorios compuestos-guía para el desarrollo de nuevos antiparasíticos de amplio espectro, su eventual desarrollo para esta aplicación probablemente requiera nuevas formulaciones de los compuestos existentes (incluyendo pro-drogas), con propiedades farmacocinéticas más apropiadas, así como compuestos selectivos contra enzimas de los parásitos. De acuerdo con



Risedronato



Pamidronato



Ibandronato

Figura 5. Inhibidores específicos de la farnesil-difosfatosintetasa.

esas consideraciones, el desarrollo clínico de los bisfosfonatos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas sólo puede esperarse a mediano plazo (10 años).

Inhibidores de la síntesis y metabolismo del tripanotión

Trabajos independientes de varios grupos, han identificado las enzimas involucradas en la síntesis y metabolismo redox del tripanotión (N^1, N^8 -bis(glutationil)-spermidina (Figura 6) como potenciales blancos quimioterapéuticos en Tripanosomatídeos patógenos⁶⁷. Esta ruta bioquímica es única de protozoarios del orden Kinetoplastida, en los cuales cumple funciones análogas a las del glutatión y la glutatión reductasa de otras células, en el mantenimiento del estado redox de los grupos tiol^{67, 68}. Los genes de todas las enzimas de esta ruta bioquímica han sido clonados y expresados de forma heteróloga, y las estructuras tridimensionales de todas las enzimas han sido determinadas por cristalografía de rayos-X (Figura 5). Así mismo, varias enzimas de la ruta, incluyendo la tripanotión reductasa (TR) y la tripanotión sintetasa, han sido validadas genéticamente como esenciales para estos parásitos⁶⁷. El diseño y la prueba de inhibidores específicos de la TR está en progreso y se han identificado varias familias de

compuestos que son potentes inhibidores de la enzima pura y del crecimiento del *Trypanosoma cruzi in vitro*⁶⁸⁻⁷¹, pero hay muy pocos estudios sobre la acción de tales compuestos como agentes anti-parasitarios *in vivo*. En uno de los pocos estudios publicados, se demostró que la tioridazina, un conocido inhibidor de la TR *in vitro*⁶⁹, es capaz de reducir la parasitemia, incrementar la supervivencia y prevenir el daño cardíaco en modelos murinos de enfermedad de Chagas aguda^{72, 73}; pese a ello, no se pudo obtener cura parasitológica de los animales y no se demostró la selectividad de la acción del compuesto sobre la TR. Dado este limitado desarrollo pre-clínico, el desarrollo clínico de inhibidores de TR para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, sólo puede esperarse a largo plazo (10 a 15 años).

Inhibidores de la captura de purinas

Los Tripanosomatídeos parásitos son organismos absolutamente deficientes en la síntesis de novo de las purinas, por lo que deben obtener estos compuestos esenciales del hospedero o de medios de cultivo. Una enzima esencial en este proceso es la hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa (HGPRT); un blanco bioquímico validado son estos organismos⁷⁴. El alopurinol (4-hidroxi-pyrazol-(3,4d)-pirimidina) ha sido

usado por décadas en humanos para el tratamiento de la gota, pues es transformado en vertebrados al oxipurinol, que es un potente inhibidor de la xantina oxidasa. En Tripanosomatídeos, que no tienen xantina oxidasa, el alopurinol actúa como un análogo de purinas y es incorporado, vía HGPRT, a los ácidos nucleicos, lo que conlleva un bloqueo secuencial en la síntesis de ADN, ARN y proteínas⁷⁴. Se ha demostrado que este compuesto es un potente inhibidor del crecimiento de *Trypanosoma cruzi in vitro*, pero *in vivo* se

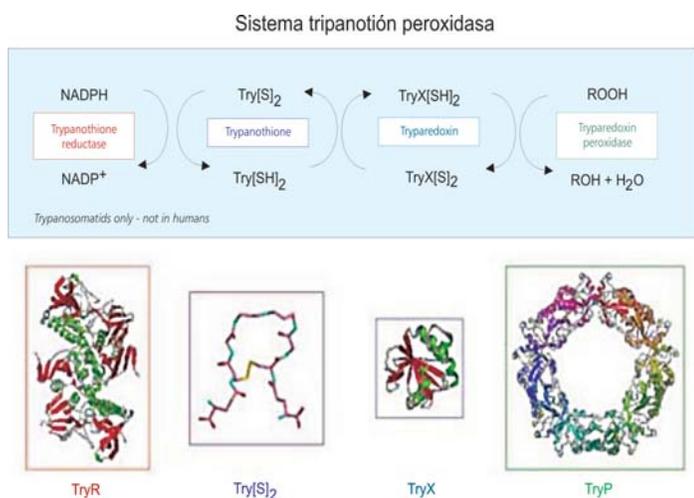


Figura 6 Otros blancos quimioterapéuticos en Tripanosomatídeos patógenos.

han encontrado fuertes diferencias en la susceptibilidad de diferentes cepas del parásito a la droga⁷⁴. La eficacia del alopurinol en el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas en humanos, ha sido controversial. Estudios pioneros en Brasil reportaron que el compuesto era ineficaz aun en la fase aguda de la infección⁷⁵, lo cual fue confirmado por un estudio multicéntrico en pacientes crónicos llevado a cabo durante 1992 en Argentina, Brasil y Bolivia bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud, que fue interrumpido por la evidente ineficacia terapéutica del compuesto⁷⁶. De nuevo, los estudios de Apt y colaboradores en Chile, reportan resultados que discrepan de los obtenidos en otras partes del continente. De acuerdo con estos autores aunque el alopurinol suministrado a 8,5 mg/kg⁻¹/día⁻¹ por 60 días a pacientes en fase crónica, fue incapaz de inducir cura parasitológica, pudo prevenir (75% de los casos) o revertir (49% de los casos) el desarrollo de anomalías electrocardiográficas, luego de un seguimiento de 9 años^{30, 31}. Freymann y colaboradores⁷⁷, mediante la estructura cristalográfica de la HGPRT del *Trypanosoma cruzi* en una conformación análoga a la del estado de transición de la reacción y un programa de reconocimiento molecular flexible, identificaron 22 compuestos *in silico*, 16 de los cuales demostraron ser potentes inhibidores de la HGPRT pura y 8 de ellos efectivos agentes antiproliferativos contra la forma amastigote intracelular del parásito, *in vitro*⁷⁷. No se ha reportado la actividad de esos compuestos *in vivo*. Dado este limitado desarrollo pre-clínico, el desarrollo clínico de nuevos inhibidores de HGPRT para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, sólo puede esperarse a largo plazo (10 a 15 años).

Conclusiones

En los últimos 25 años ha ocurrido un enorme avance en el conocimiento de la bioquímica y biología celular del *Trypanosoma cruzi* y organismos relacionados como el *Trypanosoma brucei* y varios miembros del género *Leishmania*, incluyendo el secuenciamiento del genoma completo de esos organismos, recientemente reporta-

do⁷⁸⁻⁸¹. Estos logros son producto del esfuerzo del sector académico, con financiamiento público. En principio, todos los posibles blancos quimioterapéuticos en tales parásitos ahora son accesibles, pero en el caso del *Trypanosoma cruzi* la situación es más avanzada pues se han validado varios blancos de manera química y genética o de ambas formas, siendo los mejor caracterizados la biosíntesis de ergosterol, la cruzipaina y el metabolismo de pirofosfato y tripanotión. Aun así, las únicas medicaciones disponibles en la actualidad para los pacientes con enfermedad de Chagas, siguen siendo las mismas disponibles desde los años 60 y 70 del siglo pasado, con sus bien conocidas limitaciones. La razón de este lento desarrollo de los conocimientos básicos hacia productos farmacéuticos que puedan usarse, reside fundamentalmente en la falta de estímulos económicos para la industria farmacéutica dentro del modelo prevalente de desarrollo de fármacos con fines de lucro y de la ausencia, hasta muy recientemente, de modelos alternativos para ese fin. El costo estimado actual para el desarrollo de un medicamento que alcance el mercado de los países desarrollados, es del orden de los 800 millones de dólares americanos⁸² y refleja el elevado número de fracasos en el desarrollo de compuestos candidatos a drogas (particularmente en las pruebas clínicas), los elevados costos inherentes a los sistemas de salud de los países industrializados y la continua declinación de la productividad de esta industria, que ha bajado por más de un orden de magnitud en el último cuarto de siglo⁸³. Para las enfermedades tropicales, que afligen a poblaciones humanas con muy bajos recursos económicos, los resultados de este modelo han sido catastróficos; apenas el 1% de las drogas registradas en ese mismo período, fueron para el tratamiento de dolencias principalmente prevalentes en zonas tropicales⁸⁴⁻⁸⁶ y 90% de la inversión en investigación y desarrollo en la industria, se destinó a productos farmacéuticos y cosméticos demandados por el 10% de la población mundial con recursos adecuados o abundantes, lo que es obviamente un fracaso, tanto de la economía de mercado como

de las políticas públicas en los países endémicos⁸⁴⁻⁸⁶. Sin embargo, el costo del desarrollo de medicamentos en países en vía de desarrollo, no tiene que ser tan elevado como en los países desarrollados y en reconocimiento de este hecho han surgido, en años recientes, varias iniciativas para el desarrollo de fármacos sin fines de lucro, que reúnen los esfuerzos del sector público y el privado y entre las que se encuentran la *Drug for Neglected Diseases initiative* (DNDi, www.dndi.org), *Medicines for Malaria Venture* (MMV, www.mmv.org) y el *Institute for One World Health* (IOWH, www.oneworldheath.org), junto al programa de Investigación y Docencia en Enfermedades Tropicales (TDR) de la Organización Mundial de la Salud. Estas iniciativas implementan nuevos modelos para el desarrollo de drogas que se apoyan en el sector académico internacional, en alianzas estratégicas con el sector industrial público y privado y en los servicios de salud de los países endémicos, donde los costos de investigación y servicios son mucho más bajos⁸⁶. Tales iniciativas constituyen actualmente la opción más realista para atacar las enormes necesidades de medicamentos en los países en vía de desarrollo.

Bibliografía

1. WHO Technical Report Series 905 control of Chagas disease. Second report of the WHO Expert Committee; 2002. p. 1-109.
2. Brener Z, Gazzinelli RT. Immunological control of *Trypanosoma cruzi* infection and pathogenesis of Chagas' disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114 (2): 103-10.
3. Tarleton RL. Parasite persistence in the aetiology of Chagas disease. *Int J Parasitol* 2001; 31 (5-6): 550-4.
4. Cancado JR. Criteria of Chagas disease cure. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999; 94 (Suppl 1): 331-5.
5. Tarleton RL, Zhang L. Chagas disease etiology: autoimmunity or parasite persistence? *Parasitol Today* 1999; 15 (3): 94-9.
6. Kalil J, Cunha-Neto E. Autoimmunity in Chagas disease cardiomyopathy: fulfilling the criteria at last? *Parasitol Today* 1996; 12 (10): 396-9.
7. Cunha-Neto E, Duranti M, Gruber A, et al. Autoimmunity in Chagas disease cardiopathy: biological relevance of a cardiac myosin-specific epitope crossreactive to an immunodominant *Trypanosoma cruzi* antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92 (8): 3541-5.
8. Engman DM, Leon JS. Pathogenesis of Chagas heart disease: role of autoimmunity. *Act Trop* 2002 eb; 81 (2): 123-32.
9. Leon JS, Engman DM. The significance of autoimmunity in the pathogenesis of Chagas heart disease. *Front Biosci* 2003; 8: e315-22.
10. Urbina JA. Parasitological cure of Chagas disease: is it possible? Is it relevant? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94 (Suppl 1): 349-55.
11. Urbina JA, Docampo R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends Parasitol* 2003 (11): 495-501.
12. Luquetti AO. Etiological treatment for Chagas' disease. *Parasitol Today* 1997; 13: 127-28.
13. Estani SS, Segura EL. Treatment of *Trypanosoma cruzi* infection in the undetermined phase. Experience and current guidelines of treatment in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94 (Suppl 1): 363-5.
14. Docampo R. Sensitivity of parasites to free radical damage by antiparasitic drugs. *Chem Biol Interact* 1990; 73 (1): 1-27.
15. de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 1996; 348 (9039): 1407-13.
16. de Andrade AL, Zicker F, Rassi A, et al. Early electrocardiographic abnormalities in *Trypanosoma cruzi*-seropositive children. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59 (4): 530-4.
17. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, et al. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59 (4): 526-9.
18. Silveira CA, Castillo E, Castro C. Evaluation of a specific treatment for *Trypanosoma cruzi* in children, in the evolution of the indeterminate phase. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; 33 (2): 191-6.
19. Solari A, Ortiz S, Soto A. Treatment of *Trypanosoma cruzi*-infected children with nifurtimox: a 3 year follow-up by PCR. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48 (4): 515-9.
20. Andrade SG, Rassi A, Magalhaes JB, et al. Specific chemotherapy of Chagas disease: a comparison between the response in patients and experimental animals inoculated with the same strains. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992; 86 (6): 624-6.
21. Anez N, Carrasco H, Parada H, et al. Myocardial parasite persistence in chronic chagasic patients. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60 (5): 726-32.
22. Braga MS, Lauria-Pires L, et al. Persistent infections in chronic Chagas' disease patients treated with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42 (3): 157-61.
23. Britto C, Silveira C, Cardoso MA, et al. Parasite persistence in treated chagasic patients revealed by xenodiagnosis and polymerase chain reaction. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96 (6): 823-6.
24. Lauria-Pires L, Braga MS, Vexenat AC, et al. Progressive chronic Chagas heart disease ten years after treatment with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63 (3-4): 111-8.
25. Urbina JA. Chemotherapy of Chagas disease. *Curr Pharm Des* 2002; 8 (4): 287-95.
26. Urbina JA. Chemotherapy of Chagas' disease: the how and the why. *J Mol Med* 1999; 77 (3): 332-8.
27. Bahia-Oliveira LM, Gomes JA, Cancado JR et al. Immunological and clinical evaluation of chagasic patients subjected to chemotherapy during the acute phase of *Trypanosoma cruzi* infection 14-30 years ago. *J Infect Dis* 2000; 182 (2): 634-8.
28. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, et al. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994; 127 (1): 151-62.

29. Garcia S, Ramos CO, Senra JF, et al. Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 (4): 1521-8.
30. Apt W, Arribada A, Zulantay I, et al. Itraconazole or allopurinol in the treatment of chronic American trypanosomiasis: the regression and prevention of electrocardiographic abnormalities during 9 years of follow-up. *Ann Trop Med Parasitol* 2003; 97 (1): 23-9.
31. Apt W, Aguilera X, Arribada A, et al. Treatment of chronic Chagas' disease with itraconazole and allopurinol. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59 (1): 133-8.
32. Urbina JA, Payares G, Molina J, et al. Cure of short- and long-term experimental Chagas' disease using D0870. *Science* 1996; 273 (5277): 969-71.
33. Negroni R, Helou SH, Petri N, et al. Case study: posaconazole treatment of disseminated phaeohiphomycosis due to *Exophiala spinifera*. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (3): e15-20.
34. Urbina JA, Payares G, Sanoja C, et al. Parasitological cure of acute and chronic experimental Chagas disease using the long-acting experimental triazole TAK-187. Activity against drug-resistant *Trypanosoma cruzi* strains. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21 (1): 39-48.
35. Corrales M, Cardozo R, Segura MA, et al. Comparative efficacies of TAK-187, a long-lasting ergosterol biosynthesis inhibitor, and benznidazole in preventing cardiac damage in a murine model of Chagas' disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 (4): 1556-60. REPETIDA (38)
36. Urbina JA, Lira R, Visbal G, et al. In vitro antiproliferative effects and mechanism of action of the new triazole derivative UR-9825 against the protozoan parasite *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44 (9): 2498-502.
37. Guedes PM, Urbina JA, de Lana M, et al. Activity of the new triazole derivative albaconazole against *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi* in dog hosts. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48 (11): 4286-92.
38. Urbina JA, Payares G, Sanoja C, et al. In vitro and in vivo activities of ravuconazole on *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of Chagas disease. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21 (1): 27-38.
39. Andes D, Marchillo K, Stamstad T, et al. In vivo pharmacodynamics of a new triazole, ravuconazole, in a murine candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47 (4): 1193-9.
40. Mikamo H, Yin XH, Hayasaki Y, Shimamura Y, Uesugi K, Fukayama N, et al. Penetration of ravuconazole, a new triazole antifungal, into rat tissues. *Chemotherapy* 2002; 48 (1): 7-9.
41. Tansey TR, Shechter I, Menys VC, et al. Squalene synthase inhibitors. *Br J Pharmacol* 2003; 139 (5): 881-2.
42. Menys VC, Durrington PN. Squalene synthase inhibitors. *Br J Pharmacol* 2003; 139 (5): 881-2.
43. Urbina JA, Concepcion JL, Rangel S, et al. Squalene synthase as a chemotherapeutic target in *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania mexicana*. *Mol Biochem Parasitol* 2002; 125 (1-2): 35-45.
44. Urbina JA, Concepcion JL, Caldera A, Payares G, Sanoja C, Otomo T, et al. In vitro and in vivo activities of E5700 and ER-119884, two novel orally active squalene synthase inhibitors, against *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48 (7): 2379-87.
45. Ishihara T, Kakuta H, Moritani H, Ugawa T, Yanagisawa I. Synthesis and biological evaluation of quinclidine derivatives incorporating phenothiazine moieties as squalene synthase inhibitors. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2004; 52 (10): 1204-9.
46. Ward WH, Holdgate GA, Freeman S, McTaggart F, Girdwood PA, Davidson RG, et al. Inhibition of squalene synthase in vitro by 3-(biphenyl-4-yl)-quinclidine. *Biochem Pharmacol* 1996; 51 (11): 1489-501.
47. Goldstein JL, Brown MS. Molecular medicine. The cholesterol quartet. *Science* 2001; 292 (5520): 1310-2.
48. Buckner FS, Griffin JH, Wilson AJ, Van Voorhis WC. Potent anti-*Trypanosoma cruzi* activities of oxidosqualene cyclase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45 (4): 1210-5.
49. Buckner FS, Nguyen LN, Joubert BM, Matsuda SP. Cloning and heterologous expression of the *Trypanosoma brucei* lanosterol synthase gene. *Mol Biochem Parasitol* 2000; 110 (2): 399-403.
50. Joubert BM, Buckner FS, Matsuda SP. *Trypanosome* and animal lanosterol synthases use different catalytic motifs. *Org Lett* 2001; 3 (12): 1957-60.
51. Urbina JA. New chemotherapeutic approaches for the treatment of Chagas disease (American trypanosomiasis). *Expert Opin Ther Patents* 2003; 13: 661-669.
52. Cazzulo JJ. Proteinases of *Trypanosoma cruzi*: potential targets for the chemotherapy of Chagas disease. *Curr Trop Med Chem* 2002; 2 (11): 1261-71.
53. Caffrey CR, Scory S, Steverding D. Cysteine proteinases of trypanosome parasites: novel targets for chemotherapy. *Curr Drug Targets* 2000; 1 (2): 155-62.
54. Engel JC, Doyle PS, Hsieh I, et al. Cysteine protease inhibitors cure an experimental *Trypanosoma cruzi* infection. *J Exp Med* 1998; 188 (4): 725-34.
55. Caffrey CR, Schanz M, Nkemngu NJ, et al. Screening of acyl hydrazide proteinase inhibitors for antiparasitic activity against *Trypanosoma brucei*. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19 (3): 227-31.
56. Du X, Guo C, Hansell E, et al. Synthesis and structure-activity relationship study of potent trypanocidal thio semicarbazone inhibitors of the trypanosomal cysteine protease cruzain. *J Med Chem* 2002; 45 (13): 2695-707.
57. Docampo R, Moreno SN. The acidocalcisome. *Mol Biochem Parasitol* 2001; 114 (2): 151-9.
58. Docampo R, de Souza W, Miranda K, et al. Acidocalcisomes - conserved from bacteria to man. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3 (3): 251-61.
59. Martin MB, Arnold W, Heath HT, Urbina JA, Oldfield E. Nitrogen-containing bisphosphonates as carbocation transition state analogs for isoprenoid biosynthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 263 (3): 754-8.
60. Montalvetti A, Bailey BN, Martin MB, Severin GW, Oldfield E, Docampo R. Bisphosphonates are potent inhibitors of *Trypanosoma cruzi* farnesyl pyrophosphate synthase. *J Biol Chem* 2001; 276 (36): 33930-7.
61. Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. *Science* 2000; 289 (5484): 1508-14.
62. Docampo R, Moreno SN. Bisphosphonates as chemotherapeutic agents against trypanosomatid and apicomplexan parasites. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2001; 1 (1): 51-61.
63. Garzoni LR, Caldera A, Meirelles Mde N, et al. Selective in vitro effects of the farnesyl pyrophosphate synthase inhibitor risredronate on *Trypanosoma cruzi*. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23 (3): 273-85.
64. Garzoni LR, Waghbi MC, Baptista MM, et al. Antiparasitic activity of risredronate in a murine model of acute Chagas' disease. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23 (3): 286-90.

65. Rodriguez N, Bailey BN, Martin MB, et al. Radical cure of experimental cutaneous leishmaniasis by the bisphosphonate pamidronate. *J Infect Dis* 2002; 186 (1): 138-40.
66. Schmidt A, Krauth-Siegel RL. Enzymes of the trypanothione metabolism as targets for antitrypanosomal drug development. *Curr Trop Med Chem* 2002; 2 (11): 1239-59.
67. Salmon-Chemin L, Buisine E, Yardley V, et al. 2- and 3-substituted 1,4-naphthoquinone derivatives as subversive substrates of trypanothione reductase and lipoamide dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi*: synthesis and correlation between redox cycling activities and in vitro cytotoxicity. *J Med Chem* 2001; 44 (4): 548-65.
68. Gutierrez-Correa J, Fairlamb AH, Stoppani AO. *Trypanosoma cruzi* trypanothione reductase is inactivated by peroxidase-generated phenothiazine cationic radicals. *Free Radic Res* 2001; 34 (4): 363-78.
69. Li Z, Fennie MW, Ganem B, et al. Polyamines with N-(3-phenylpropyl) substituents are effective competitive inhibitors of trypanothione reductase and trypanocidal agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2001; 11 (2): 251-4.
70. Rivarola HW, Paglini-Oliva PA. *Trypanosoma cruzi* trypanothione reductase inhibitors: phenothiazines and related compounds modify experimental Chagas' disease evolution. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2002; 2 (1): 43-52.
71. Lo Presti MS, Rivarola HW, Bustamante JM, et al. Thioridazine treatment prevents cardiopathy in *Trypanosoma cruzi* infected mice. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23 (6): 634-6.
72. Rivarola HW, Fernandez AR, Enders JE, et al. Thioridazine treatment modifies the evolution of *Trypanosoma cruzi* infection in mice. *Ann Trop Med Parasitol* 1999; 93 (7): 695-702.
73. Stoppani AO. The chemotherapy of Chagas disease. *Medicina (B Aires)* 1999; 59 (Suppl 2): 147-65.
74. Lauria-Pires L, et al. Ineffectiveness of allopurinol in patients in the acute phase of Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 1988; 21: 79-0.
75. World Health Organization (1995) Tropical disease research. In Twelfth Programme Report, UNDP/World Bank/World Health Organization Programme for Research and Training in Tropical Diseases; 1995. p. 129-133.
76. Freymann DM, Wenck MA, Engel JC. Efficient identification of inhibitors targeting the closed active site conformation of the HPRT from *Trypanosoma cruzi*. *Chem Biol* 2000; 7 (12): 957-68.
77. El-Sayed NM, Myler PJ, Bartholomeu DC. The genome sequence of *Trypanosoma cruzi*, etiologic agent of Chagas disease. *Science* 2005; 309 (5733): 409-15.
78. El-Sayed NM, Myler PJ, Blandin G. Comparative genomics of trypanosomatid parasitic protozoa. *Science* 2005; 309 (5733): 404-9.
79. Berriman M, Ghedin E, Hertz-Fowler C, Blandin G, et al. The genome of the African trypanosome *Trypanosoma brucei*. *Science* 2005; 309 (5733): 416-22.
80. Ivens AC, Peacock CS, Worthey EA, et al. The genome of the kinetoplastid parasite, *Leishmania major*. *Science* 2005; 309 (5733): 436-42.
81. Booth B, Zemmel R. Prospects for productivity. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3 (5): 451-6.
82. Preziosi P. Science, pharmacoeconomics and ethics in drug R&D: a sustainable future scenario? *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3 (6): 521-6.
83. Pecoul B, Chirac P, Trouiller P, et al. Access to essential drugs in poor countries: a lost battle? *JAMA* 1999; 281 (4): 361-7.
84. Trouiller P, Olliaro P, Torreele E, et al. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. *Lancet* 2002; 359 (9324): 2188-94.
85. Trouiller P, Torreele E, Olliaro P, et al. Drugs for neglected diseases: a failure of the market and a public health failure? *Trop Med Int Health* 2001; 6 (11): 945-51.
86. Morel CM, Acharya T, Broun D, et al. Health innovation networks to help developing countries address neglected diseases. *Science* 2005; 309 (5733): 401-4.

El control de la enfermedad de Chagas en la Argentina

◆ Sergio Sosa, MD.; Elsa L. Segura, MD.

La enfermedad de Chagas, descubierta por Carlos Chagas en 1909, fue ampliamente estudiada por el Dr. Salvador Mazza, quien promovió la investigación de la enfermedad desde 1920 en Argentina^{1,2}. Desde entonces, Mazza organizó la Misión de Estudios de Patología Regional, que se inauguró en San Salvador de Jujuy y recorrió las provincias argentinas, dando conferencias a los médicos. Su accionar trajo como resultado la producción de un conocimiento vasto y profuso de la ocurrencia de casos y de la existencia de vectores y reservorios de *Trypanosoma cruzi*. El Dr. Mazza falleció en Ciudad de México en 1946, un año antes de que Emmanuel Días y Pellegrino, sugirieran al hexoclorociclohexano (HCH) isómero gamma, como insecticida eficaz para los triatomos.

En Argentina el control de la transmisión de *Trypanosoma cruzi*, comenzó desde el ente gubernamental en 1951, con investigaciones sistemáticas sobre la magnitud de distribución del vector y la eficacia del HCH isómero gamma. En 1962 se inauguró el Programa Nacional de Chagas que agrupó a once provincias argentinas.

Los pilares técnicos del Programa Nacional de Chagas tuvieron base en el actual Instituto Nacional de Parasitología «Dr. Mario Fatała Chaben», creado en 1957 como Laboratorio Sanitario, y el núcleo del mismo se organizó en 1962 en Córdoba. Los resultados serológicos que se obtuvieron entre 1955 y 1957 en comunidades rurales, en conjunto con la observación de ecocardiogramas patológicos, permitió al Ministerio de Salud contar con las bases del daño provocado por la enfermedad de Chagas.

En septiembre de 1959, el Ministerio de Salud realizó un seminario que reunió a técnicos y sanitaristas en La Rioja. En esa reunión la experiencia acumulada en la Argentina dio lugar a un volumen titulado «Exigencias mínimas para un programa contra la enfermedad de Chagas-Mazza», que sirvió de antecedente y norma para los programas de todas las provincias endémicas³ (Bravo 1981). El Programa Nacional de julio de 1961, realizó una conferencia nacional en Catamarca, dirigida a revisar las actividades realizadas, y con el objetivo de entregar las primeras partidas de fondos para los programas de control; la resolución de organización del Programa fue de 1962. La ejecución en los once ámbitos provinciales que compren-

día lucha contra la enfermedad de Chagas, quedó bajo la responsabilidad técnica y administrativa del Ministerio Nacional, y la dirección técnica en la Dirección de Enfermedades Transmisibles. La Reunión de Catamarca fue considerada como la reunión inicial del Programa Nacional de Chagas de la Argentina y el Jefe operativo del control vectorial fue el Dr. Julio A. Cichero.

Las normas reglamentarias del Programa Nacional de Chagas se presentaron en la Conferencia de Ministros de Salud Pública de los Países de la Cuenca del Plata, celebrada en Puerto Iguazú, Misiones, entre el 21 y el 23 de agosto de 1961. El informe técnico que desarrolló la Dirección de Enfermedades Transmisibles del Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública de la Nación, avaló la realización de un programa a nivel nacional y sus lineamientos técnicos⁴.

Existía triatomismo domiciliario en unos 2.300.000 km² del territorio argentino. Se reconoció la existencia de *Trypanosoma cruzi* en varias especies de mamíferos silvestres, principalmente edentados, marsupiales y roedores. Tenía especial importancia la infección de perros y gatos domésticos.

Las normas reglamentarias del Programa Nacional de Chagas escritas en 1961 y publicadas por el Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública en 1964,⁴ se actualizaron en 1968⁵, en 1983⁶ y en 1993⁷, junto con las normas para desinsectación de 1961 a 1983. Las técnicas del control, comprendían para 1961, la selección del departamento provincial a tratar y la programación del tratamiento contiguo y continuo de carácter centrípeto de las viviendas, comenzando desde la periferia del departamento, hacia el centro, generalmente más poblado. La actividad en terreno comenzaba con la construcción del censo y la cartografía de los pobladores y viviendas, respectivamente, al tiempo que se realizaba la evaluación entomológica de cada uno de los hogares. La actividad seguía con la visita a cada vivienda, a la que se desalojaba de muebles y enseres, antes del rociado. La desinsectación exhaustiva de la vivienda, se realizaba ro-

ciando paredes y techos con HCH isómero gamma; este rociado comprendía el peridomicilio (gallineros, corrales, depósitos). Se llevaba un registro de las actividades que se entregaban al nivel central nacional en la provincia. Esta operación debía repetirse después de seis meses, como segundo ciclo. Cada año se realizaba una vigilancia entomológica tomando muestras de las viviendas tratadas. En caso de encontrar insectos, se efectuaba un tratamiento selectivo y se rociaba la vivienda reinfestada y las 10 viviendas que la rodeaban. La modificación de la norma de 1983, consistió en el uso de Piretroides del tipo de deltametrina, aplicados en un solo ciclo, en tanto que la vigilancia no cambiaba de técnica. Las normas técnicas de 1993, contenían modificación en cuanto al acercamiento de los técnicos del control a las comunidades, invitación a participar en talleres, explicación del procedimiento a realizar e invitación a voluntarios elegidos en los talleres para ser capacitados. La invitación a compartir en talleres participativos y la suma de agentes municipales y personal de salud a la tarea de control, permitió una acción extendida, ejecutada en menor tiempo (1994).

El control de la transmisión no vectorial se asignó al Laboratorio Sanitario, el que tuvo su primera sede en la Av. Huergo 690, Ciudad de Buenos Aires, dentro del puerto de Buenos Aires. El 16 de julio de 1963, el Laboratorio Sanitario añadió el nombre «Dr. Mario Fatała Chaben» en homenaje póstumo a este médico, y este nombre identifica aún a las sucesivas denominaciones que recibió el Laboratorio hasta llegar al actual Instituto Nacional de Parasitología (INP) «Dr. Mario Fatała Chaben»⁸. Existía la necesidad de conocer la real importancia de la enfermedad de Chagas en la Argentina y para ello se hizo necesario contar con técnicas uniformes de diagnóstico en el país, para lo cual el Ministerio encomendó al Laboratorio a:

1. La investigación epidemiológica y experimental correspondiente a los programas de acciones sanitarias de la Dirección Nacional de Enfermedades Transmisibles del Ministerio de Salud Pública.

2. La producción y distribución de antígeno para el diagnóstico serológico.
3. La formación de recursos humanos y organización de laboratorios hábiles para el diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas en todo el país.

El Instituto, la Universidad, la Organización Panamericana de la Salud y los laboratorios de varios países de nuestro continente, hicieron y todavía hacen esfuerzos para la cooperación y el acuerdo para el mejor diagnóstico de las diferentes modalidades y utilidades clínicas del diagnóstico de Chagas.

Como necesidad del control se perfeccionaron las técnicas de diagnóstico y la conservación de reactivos, para así enviarlos a la Red de Laboratorios de Chagas⁹⁻¹³.

Desde 1967, se estudiaron los agentes quimioterapéuticos¹⁰ que hoy están en uso, así como la respuesta inmune contra *Trypanosoma cruzi*, y se desarrollaron inmunógenos experimentales¹⁴⁻¹⁸.

El control vectorial y de la sangre a transfundir, ha cambiado su historia, desde julio de 1991, cuando los Ministros de Salud del Cono Sur de América, decidieron que los países enfrentarían juntos el control de la transmisión del *Trypanosoma cruzi*. Esta iniciativa, comprendió a Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Paraguay y Uruguay. Estos países financiaron las acciones; la Argentina invirtió desde 1993 hasta 1998, 120 millones de dólares. Después de la Iniciativa del Cono Sur de América, la Organización Panamericana de la Salud, los técnicos de los países y éstos, acordaron otras iniciativas, regionales y multinacionales, con el mismo objetivo.

El Programa Nacional de Chagas inicialmente contó con 2.000 técnicos para 19 provincias, y en las décadas de los 60, 70 y 80 aplicó una estrategia de control vertical con un presupuesto aproximado de 120, 280 y 100 millones de dólares americanos, respectivamente. La tasa anual de tratamientos insecticidas disminuyó de 216.000 a 300.000 rociados entre 1978 a 1981 hasta casi 37.000 rociados en 1985, y luego se

incrementó hasta alcanzar casi 120.000 rociados en 1993. Las intervenciones contra el vector y la transmisión por transfusión, se reflejaron en una caída de la prevalencia de infección por *Trypanosoma cruzi* en los varones convocados anualmente para el servicio militar obligatorio, desde el 10,1% en los de 20 años de edad en 1965-1969 al 5,8% en 1981 y 1,9% en 1993 en los de 18 años de edad. Esta tendencia general declinante fue heterogénea entre regiones y provincias. A pesar de las mejoras en los indicadores epidemiológicos, seguían produciéndose casos agudos de Chagas a partir de la repetida reinfestación de las viviendas rociadas de las comunidades, y la ausencia de un sistema de vigilancia entomológica sostenible. En un escenario político continental caracterizado por una clara tendencia a la disminución y descentralización de los recursos invertidos en la salud, en 1980 se iniciaron proyectos de investigación operativa basados, en primera instancia, en una estrategia de intervención que integraba al sistema de Atención Primaria de la Salud, y después en la horizontalización de las acciones de control con participación directa de la propia comunidad provista de tecnología adecuada.

La transferencia y puesta en acción de la estrategia horizontal, se llevó a cabo entre 1993 y 1998, desde los investigadores que la desarrollaron a unos 600 supervisores nacionales y provinciales del Programa Nacional de Chagas, y luego desde éstos a los agentes sanitarios y municipales, los líderes y miembros de la comunidad, durante un proceso de seis años. Entre 1993 a 1998 se realizaron casi 5.000 talleres participativos donde se capacitaron unos 15.500 agentes sanitarios o municipales y líderes, quienes junto con los técnicos del Programa Nacional de Chagas trataron con insecticidas alrededor de 675.000 viviendas. Hasta el año 2000 se rociaron cerca de 1 millón de viviendas y se instaló la vigilancia en unas 830.000 unidades domiciliarias (domicilio más peridomicilio). La prevalencia de infestación por *T. infestans* disminuyó desde el 6,11% en 1992 al 1,19% en 1999. La notificación nacional de ocurrencia de casos

agudos de Chagas de origen vectorial, fue de 22, 19, 2 y 22 casos en 1997, 1998, 1999 y 2000, respectivamente, casi todos casos sintomáticos. La seroprevalencia de *Trypanosoma cruzi* en menores de 15 años residentes en áreas rurales, disminuyó del 6,3% al 2% entre 1992 y 1999, respectivamente. El impacto del Programa Nacional de Chagas entre 1992 a 2000, fue mayor que entre 1964 a 1992 debido a que en menos de 10 años se logró una mayor reducción de la infestación y la seroprevalencia en niños, con cinco veces menor número de técnicos nacionales, un mayor número de viviendas rociadas con insecticidas, a un costo de \$144 millones de dólares, cuatro veces menos que lo que se habría gastado entre 1961 a 1990. En el marco de la «Iniciativa del Cono Sur», el número de controles de infección por *Trypanosoma cruzi* en los donantes de sangre a transfundir, creció de 200.000 en 1991 a cerca de 500.000 en 2000, cubriendo todos los servicios públicos. Se normativizó el control de la mujer embarazada y el seguimiento de su hijo, así como el control y la aplicación de donantes de órganos²⁰.

En Argentina la transmisión vertical de *Trypanosoma cruzi* ha ido aumentando su importancia relativa a medida que la transmisión vectorial y por transfusión han sido y son crecientemente controladas. Es así que la transmisión vertical se plantea a futuro como una fuente continua de recién nacidos infectados aún cuando se haya controlado completamente la transmisión vectorial y transfusional. La transmisión vertical de *Trypanosoma cruzi* no puede prevenirse, pero sí detectarse de manera precoz e incorporar a la madre y su hijo en el sistema de atención médica permitiendo el tratamiento en el recién nacido con una eficacia cercana al 100%. Se estima que en Argentina nacen entre 800 y 1.700 niños por año infectados con *Trypanosoma cruzi* por vía connatal²⁰, aunque en la actualidad sólo se alcanza a completar el seguimiento hasta el año de vida de aproximadamente el 50% de los niños bajo seguimiento. La implementación de una estrategia de detección temprana para el

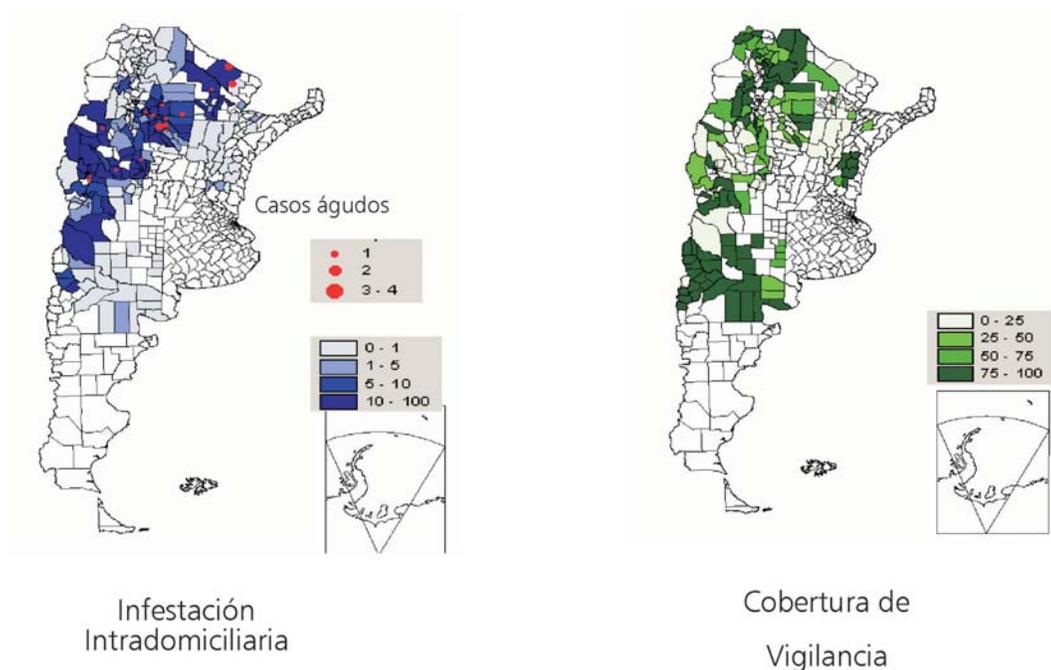
tratamiento eficaz y oportuno, cobra relevancia como política de salud pública^{21, 22}.

Si bien los indicadores epidemiológicos mostraban una tendencia general aparentemente muy favorable hacia el año 2000, es necesario comprender que los promedios nacionales de infestación y cobertura de la vigilancia, diluían y ocultaban la heterogeneidad de condiciones de transmisión e infestación a nivel local y su relativa rápida variación temporal frente a la paralización de las acciones de control, entre los años 1999 al 2002. La figura 1 muestra la heterogeneidad de la cobertura de control y vigilancia en el año 2004, y su asociación con la ocurrencia de casos agudos de transmisión vectorial. La interrupción de la transmisión vectorial de *Trypanosoma cruzi* en la Argentina, sólo podrá consolidarse en el tiempo mediante la continuidad de un sistema de vigilancia con amplia base social, que debería ser dueño consciente de los instrumentos y de las decisiones de acción, y de un sistema de información, monitoreo y evaluación que le otorguen credibilidad al sistema.

En el período 1993 a 1999, el Programa Nacional de Chagas de Argentina cubrió en forma completa, la totalidad del área endémica, a excepción de las provincias de Formosa, Chaco, La Rioja, San Juan y Mendoza, que se cubrieron parcialmente.

Al cabo de esta evolución en la cobertura de control del triatomismo domiciliario, quedan pendientes varias áreas del conocimiento por cubrir. Por ejemplo, cómo se debe realizar la vigilancia entomológica, cuál es la extensión del riesgo del triatomismo silvestre, cómo incluir en los planes de vivienda de los países la mejora o reemplazo de la vivienda rural deficiente, entre otros interrogantes.

Es muy difícil lograr que algún programa, aún bien estructurado de larga data, logre adaptar su funcionamiento parcialmente a la práctica de la participación de la comunidad²³. Esta tendencia también se ha observado en el control del Dengue. Se necesita fortalecer cada vez más la calidad técnica de las actividades a través de la



Cinco provincias con certificación de interrupción de transmisión vectorial
 2002: Jujuy, La Pampa, Neuquén y Río Negro 2004: Entre Ríos

Fuente: Servicio Nacional de Chagas

Figura 1. Cobertura de control y vigilancia vectorial. Programa Nacional de Chagas. Argentina, 2004.

validación de materiales, del establecimiento de línea basal, del establecimiento de indicadores (evaluaciones cualitativa y cuantitativa), de la realización de cortes de monitoreo y de la determinación de conducta factible²⁴.

Entre 2002 y 2004, se ha investigado el alcance de las redes sociales para la vigilancia de la transmisión del *Trypanosoma cruzi*, que significa una profundización de la estrategia de participación comunitaria para la vigilancia. Las redes sociales son «sistemas de relaciones entre actores, sean instituciones o personas, que se abren a otras organizaciones o personas, con las cuales entran en comunicación con fines de utilidad en general, los cuales se traducen en pro-

ducción de bienes o servicios teniendo como beneficiarios a poblaciones de escasos recursos o con necesidades básicas insatisfechas. Estos sistemas abiertos están en constante cambio y potencian sus integrantes y satisfacen sus necesidades y expectativas al reconocer y poner en acción los recursos y fortalezas que ellos poseen para el logro de una mejor calidad de vida»²⁵.

Ante todo, para que las comunidades sientan realmente como propios los proyectos, nos dispusimos a realizar reuniones e intercambios en el terreno, para poder hacer en primer lugar, un diagnóstico situacional y un reconocimiento de la población. De este diagnóstico surgieron los aspectos facilitadores y los obstáculos propios de

cada comunidad así como la posibilidad de escuchar y propiciar que afloren sus capacidades y creatividad. Estos conceptos han sido la base del método aplicado para la convocatoria y la construcción de las redes sociales, en las ciudades y localidades en las que se trabajó en este proyecto. La estrategia empleada en el proceso de conformación de redes sociales, fue la de poner juntas a personas que nunca se habían sentado a intercambiar opiniones sobre temas de preocupación común, y a analizar soluciones²³. La condición para un funcionamiento sostenible, es que el sistema sea estrictamente monitoreado y que cada año se evalúen sus resultados.

Los aspectos del cuidado clínico del paciente forman parte del control de la transmisión del *Trypanosoma cruzi* y enfocan el difícil desafío de detectar y tratar los casos nuevos, así como el cuidado del paciente lesionado. El tratamiento etiológico es uno de los pilares de la conducción clínica de los pacientes. La enfermedad de Chagas constituye la cuarta enfermedad tropical más importante, y solamente es superada por la malaria, la tuberculosis y la esquistosomiasis. Además, la cardiopatía chagásica crónica es la forma más común de miocardiopatía secundaria de etiología no-ischémica. En Argentina hay aproximadamente 2,3 millones de pacientes que padecen la enfermedad de Chagas en su fase crónica. El tratamiento específico contra el *Trypanosoma cruzi* tiene como objetivo curar la infección y disminuir la probabilidad de desarrollar la enfermedad de Chagas, como integrante de la sociedad, de dificultar la cadena de transmisión al disminuir la oferta parasitaria al medio. Nifurtimox (1972) y benznidazol (1974) son las únicas drogas aprobadas por el Ministerio de Salud de Argentina como fármacos anti-*Trypanosoma cruzi*. Ambos se probaron inicialmente para la fase aguda y crónica¹⁰ y posteriormente sólo para la fase aguda (1983). Diferentes autores, han demostrado el efecto del tratamiento tripanosomicida en la fase crónica principalmente en niños de hasta 12 años²⁶. Estos estudios demostraron el decrecimiento de los títulos hasta la negativización de los anticuerpos

anti-*Trypanosoma cruzi*, por serología con control de calidad, como mínimo en el 80% de los pacientes^{26,27}. Por otra parte, se observó la negativización serológica con el uso de antígeno recombinante o con una mucina purificada de tripomastigotes^{26,28}, la negativización del xenodiagnóstico²⁷ y una disminución significativa de la concentración plasmática de p-selectina (molécula de adhesión)²⁹. En la actualidad solamente se dispone de presentaciones farmacéuticas de tripanosomicidas para adultos (comprimidos de 100 mg). Hoy se realizan estudios de desarrollo de formulaciones alternativas de aplicación pediátrica para optimizar el tratamiento de esta infección en esa edad, de mayor riesgo para adquirir la infección²⁶. Basados en la reciente hipótesis de que la cardiopatía por enfermedad de Chagas es producida por el mantenimiento del estímulo antigénico debido a la persistencia del parásito^{30,32}, se hace plausible que el tratamiento tripanosomicida pueda retrasar, reducir o prevenir la progresión de la enfermedad. Esta hipótesis está en evaluación a través de un ensayo clínico controlado³³.

Los mayores desafíos del control de la transmisión entomológica del *Trypanosoma cruzi*, se relacionan con la discontinuidad de la prioridad que esta actividad tenga para los gobiernos centrales y estatales. Contar con un compromiso sostenido, tanto económico, como técnico, sería la fórmula ideal para controlar las poblaciones domésticas de triatomíneos, mientras se consiguen las condiciones socio-económicas para el mejoramiento de las condiciones de vida de los habitantes rurales.

Bibliografía

1. Mazza S. Casos agudos benignos de enfermedad de Chagas comprobados en Jujuy. *Mis Est Pat Reg Arg* 1934; 17: 3-11.
2. Mazza S. Casos crónicos de enfermedad de Chagas determinados en Jujuy. *Mis Est Pat Reg Arg* 1934; 19: 3-19.
3. Bravo CR, de Bravo BRH. Enfermedad de Chagas-Mazza. Una zoonosis de perfil dramático en la República Argentina. Primera edición. Argentina: Editora Dirección de Cultura de la Provincia de Catamarca; 1981.
4. Bejarano JFR, Blaskley JC, Ravinovich GA. Programa Nacional de Lucha contra la enfermedad de Chagas-Mazza (separata del volumen) En Conferencia de Ministros de Salud Pública de los

- países de la cuenca del Plata, celebrada en Puerto Iguazú, Misiones, Argentina, 21-23 agosto, 1961. Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública, Argentina 1964; 1-183.
5. Blaksley JC, Carcavallo RU. La enfermedad de Chagas-Mazza en la Argentina, I estudios epidemiológicos y clínicos. Primera edición, Editor Ministerio de Bienestar Social. Buenos Aires: Talleres Gráficos de la Secretaría de Estado de Salud Pública; 1968.
 6. Becker D, Carcavallo RU, Gualtieri JM. Normas técnicas y de procedimientos para la lucha química contra el vector de la enfermedad de Chagas. Primera edición, Editor Ministerio de Salud y Acción Social. Argentina: 1983.
 7. Gualtieri JM, Andres A, Hurvitz A. Actualización de normas técnicas del programa nacional de Chagas. Primera edición, Editor Ministerio de Salud y Acción Social. Argentina; 1993.
 8. Memorias del Instituto Nacional de Chagas «Dr. Mario Fatala Chaben», Buenos Aires; 1995.
 9. Alvarez M, Cerisola JA, Rohwedder RW. Test de inmunofluorescencia para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Bol Chile Parasitol 1968; 23: 4-9.
 10. Cerisola JA, Alvarez M, Wynne de Martini GJ, Bonacci H. La reacción de hemoaglutinación cualitativa para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Bioq Clin 1971; 5: 94-98.
 11. Manual enfermedad de Chagas y otras parasitosis. Manual de Laboratorio. Octava Edición. Buenos Aires, Argentina: Ed. Instituto Nacional de Chagas "Dr. Mario Fatala Chaben"; 1996.
 12. Lansetti JC, Giordano AD, Subias E, Segura EL. Reacciones serológicas de descarte de la infección chagásica. Medicina (Buenos Aires) 1980; 40 (Supl 1): 258-9.
 13. Cerisola JA. Chemotherapy of Chagas' infection in man. PAHO Scientific Publication 1977; 347.
 14. Cardoni RL, Rottenberg M, Segura EL. A radiometric assay for diagnosing lytic antibodies in *Trypanosoma cruzi* infection. Parasitol Res 1988; 74: 512-515.
 15. Rottenberg M, Cardoni R, de Titto E, Moreno M, Segura EL. *Trypanosoma cruzi* immune response in mice immunized with parasite antigens. Exp Parasitol 1988; 65: 101-105.
 16. Ruiz A, Esteva M, Riarte A, Subias E, Segura EL. Immunoprotection of mice against *Trypanosoma cruzi* with a lyophilized flagellar fraction of the parasite plus adjuvant. Immunol Lett 1986; 12: 1-4.
 17. Segura EL, Bua J, Rosenstein A, Subias E, Esteva M, Moreno M, et al. Monoclonal antibodies against the flagellar fraction of epimastigotes of *Trypanosoma cruzi* complement mediated lytic activity on trypomastigotes and passive immunoprotection in mice. Immunol Lett 1986; 13: 165-171.
 18. Segura EL, Cura EN, Paulone I, Vazquez C, Cerisola JA. Antigenic makeup of subcellular fractions of *Trypanosoma cruzi*. J Protozool 1974; 21: 571-574.
 19. Normas de Atención del Paciente Infectado por *Trypanosoma cruzi*. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina; 1998.
 20. Gurtler RE, Segura EL, Cohen JE. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* infection in Argentina. Emerg Infect Dis 2003; 9 (1): 29-32.
 21. Blanco SB, Segura EL, Cura EN, Chuit R, Tulian L, Flores I, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: an operational outline for detecting and treating infected infants in north-western Argentina. Trop Med Int Health 2000; 5 (4): 293-301.
 22. Sosa-Estani S, Belizan JM, Althabe F, Rubinstein A. The need of a neonatal preparation for Chagas disease. PLoS Med 2005; 2 (11): e387.
 23. Segura EL, Robertazzi M, Sosa Estani S, Vaccari L, Gómez A, Palavecino G, et al. Redes sociales para la vigilancia de la transmisión del *Trypanosoma cruzi* (Chagas). Editores: Elsa L Segura. Edición DEL. Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación; 2005.
 24. Tarleton RL. Chagas disease: a role for autoimmunity? Trends Parasitol 2003; 19 (10): 447-51.
 25. Morillo de Hidalgo. «Las redes sociales: nuevo modelo de organización para el desarrollo humano sostenible». Ed. El Puntal; 2000.
 26. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel B, Yampotis C. Chemotherapy with benznidazole in children in undetermined phase of Chagas disease. Am J Trop Med Hyg 1998; 59 (4): 526-529.
 27. Streiger ML, del Barco ML, Fabbro DL, Arias ED, Amicone NA. Longitudinal study and specific chemotherapy in children with chronic Chagas' disease, residing in a low endemicity area of Argentina. Rev Soc Bras Med Trop 2004; 37 (5): 365-375.
 28. Almeida IC, Pereira-Chioccola VL, Piovezam AG, Silsa LS, Velazquez E, Fragata AA, et al. Criterium of serological cure in treated chronic chagasic patients by chemoluminiscent immunoassay using *Trypanosoma cruzi* trypomastigote mucins. Medicina (Buenos Aires) 1999; 59 (Supl III): 16.
 29. Laucella SA, Segura EL, Riarte A, Sosa Estani S. Soluble platelet selectin (s-P-Selectin) and soluble vascular adhesion molecule-1 (s-VCAM-1). Decrease during therapy with benznidazole in children with indeterminate form of Chagas' disease. Clin Exp Immunol 1999; 118: 423-427.
 30. Prado M.. Simposio sobre control de Dengue en los países del MERCOSUR, Iguazú, Argentina; 2003.
 31. Lazzari JO. Tratamiento parasiticida en la etapa crónica de la enfermedad de Chagas. «Un dilema que se diluye». Act Cardiol Arg 2004; 1 (2): 3-8.
 32. Laucella SA, Postan M, Martin D, Hubby Fralish B, Albareda MC, Alvarez MG, et al. Frequency of interferon- gamma-producing T cells specific for *Trypanosoma cruzi* inversely correlates with disease severity in chronic human Chagas disease. Clin Infect Dis 2004; 189 (5): 909-18.
 33. Sosa-Estani S, Segura E, Morillo C. Red Latinoamericana de Investigadores. Evaluación de la eficacia del tratamiento con benznidazol en pacientes adultos con enfermedad de Chagas crónica. Proyecto BENEFIT, Sitio Argentina. VII Congreso Argentino de Protozoología y Enfermedades Parasitarias. Sociedad Argentina de Protozoología. Libro de Resúmenes; 2005. p. 29-30.

Enfermedad de Chagas: ¿Son realmente útiles las estrategias de control y prevención? Estado actual ¿Qué se debe hacer?

◆ Felipe Guhl, MSc.

Consideraciones generales

Como la enfermedad de Chagas es una zoonosis, no se puede erradicar. Además, en su cadena de transmisión intervienen un gran número de reservorios vertebrados, lo cual hace que sea imposible eliminar todas las fuentes de infección¹. En la actualidad no se dispone de medicamentos que se puedan utilizar a gran escala con miras a reducir, aunque sea sólo parcialmente, las posibilidades de transmisión. Los únicos dos medicamentos disponibles se encuentran en el mercado hace más de 50 años, son relativamente eficaces y presentan efectos secundarios al aplicarlos a jóvenes entre los 0 y 16 años de edad, dado que son las únicas edades en las cuales los medicamentos demuestran su eficacia tripanosomicida²⁻⁷.

A pesar de que el genoma del parásito *Trypanosoma cruzi* ha sido descifrado recientemente, no existe en la actualidad una vacuna que pueda proteger a las personas susceptibles. En consecuencia, las únicas formas viables de reducir las oportunidades de interacción entre los seres humanos y los insectos vectores son, en primer lugar, la lucha contra la transmisión vectorial utilizando insecticidas de tercera generación (piretroides), para matar a los triatomíneos domiciliados y en segundo lugar el mejoramiento de la vivienda rural, a fin de que resulten más difíciles de colonizar por los vectores⁸⁻¹⁴.

En el control químico, la lucha antivectorial con insecticidas es eficaz y se ha comprobado que interrumpe la transmisión, porque las especies más antropofílicas, es decir las que están mejor adaptadas a las viviendas humanas, han resultado susceptibles a la aplicación de estos insecticidas.

A diferencia de las especies vectoriales autóctonas, las especies domiciliadas como el *Rhodnius prolixus*, se consideran especies introducidas, las cuales se han adaptado al hábitat humano a través del transporte pasivo de las migraciones humanas a lo largo del tiempo^{11, 12}.

En el pasado hubo cierta resistencia a la utilización a gran escala de medidas de control químico por el riesgo de contaminación medioambiental.

No obstante, los insecticidas piretroides utilizados en la actualidad, presentan escasa toxicidad directa para seres humanos y para el ambiente. Cuando se conoce que los vectores están domiciliados y están llevando a cabo la transmisión, ya no se pone en entredicho la utilización del rociamiento de insecticidas de acción residual. Los insecticidas representan una medida de control inmediata, que alivia a los habitantes de estar en contacto con los insectos vectores en un momento determinado y durante un tiempo no mayor de seis a ocho meses. Constituye una acción que no es permanente y después de que se complete el tiempo de la acción residual del producto, se hace necesario un segundo ciclo de rociado el cual a su vez es temporal, haciendo evidente la posibilidad de reinfestación de las viviendas. Está claro que la utilización de un método de control no excluye la utilización de otros. El control químico debe considerarse como un complemento al mejoramiento de la vivienda rural y al ordenamiento del peridomicilio en donde frecuentemente se encuentran especies de insectos vectores autóctonos que pueden infestar las viviendas con relativa facilidad.

Se hace indispensable, entonces, adelantar una acción de control paralela a la intervención química, que consiste en el mejoramiento físico de las viviendas incluyendo el ordenamiento del peridomicilio. Estas acciones requieren de una activa coordinación con los fondos sociales y los consejos de desarrollo a nivel municipal¹⁵⁻²¹.

En términos de costos, es claro que la inversión en la reforma de la vivienda rural es considerablemente más alta que los rociamientos con insecticidas, pero a largo plazo los beneficios a la comunidad son mayores, lo que permite a los habitantes no solamente acceder a una vivienda digna sino también evadir la transmisión de la enfermedad, evitando el contacto con los triatomíneos.

En los últimos años se han adelantado unos pocos estudios piloto en los departamentos de Santander y Boyacá en Colombia, y la evaluación del impacto aún no se ha llevado a cabo^{20,21}.

Es por todo esto que cuando se habla de control de la enfermedad de Chagas, hay que pensar en un programa integral e integrado, que abarque todos los aspectos incluyendo también la transmisión transfusional y la congénita de madre infectada a hijo.

Se necesitan varias medidas adicionales para mantener las áreas endémicas libres de transmisión, entre ellas un programa de instrucción dinámica y permanente que proporcione información sobre la enfermedad, las necesarias medidas de control y la importancia de mantener ordenados el domicilio y el peridomicilio. Se entiende por ordenamiento del peridomicilio, no solamente la ubicación apropiada de todos los enseres que habitualmente se encuentran alrededor de las viviendas, sino también la adecuada disposición de las basuras y la limpieza general del mismo. Recuérdese que la enfermedad de Chagas está asociada a las gentes del campo que habitan en las áreas rurales en donde son manifiestas las condiciones de pobreza y la pésima calidad de la vivienda. La estructura de las casas rurales las hace particularmente vulnerables a la infestación por triatomíneos. Las paredes de barro, el pañete de mala calidad, las grietas y el techo de paja ofrecen muchos escondrijos. Además, en las zonas rurales hay una estrecha asociación entre los seres humanos y los animales domésticos, y estos últimos constituyen una fuente de sangre abundante y de fácil acceso, que permite que los triatomíneos alcancen grandes densidades al interior de la vivienda²²⁻³⁰.

En las viviendas rurales es frecuente encontrar un peridomicilio abandonado y sucio, en donde abundan las basuras y los excrementos de los animales domésticos y sus habitantes. Debido a la falta de educación y al notorio abandono del Estado en estas áreas, los habitantes se preocupan por las labores propias del campo y después de las largas y duras jornadas solamente restan unas horas de merecido descanso en las viviendas infestadas con triatomíneos. Este es el panorama general de las áreas endémicas para la enfermedad de Chagas en Latinoamérica. Por

ello se requiere de un programa de control a largo plazo en donde la mejora de la reforma de la vivienda rural desempeñe un papel fundamental. Las familias deben reconocer que el mejoramiento de vivienda es necesario y deben participar de manera activa en la toma de decisiones sobre los materiales de construcción que deben utilizarse y demás detalles relativos al mejoramiento de su vivienda. La participación comunitaria en este proceso es fundamental^{19, 31, 32}.

El programa de control en Venezuela, es un claro ejemplo de que el mejoramiento de la vivienda rural tiene un impacto favorable en la disminución de la transmisión vectorial y sobre todo en el mejoramiento de vida de los habitantes al brindarles una vivienda digna a pesar de su miseria y pobreza.

En Colombia no existe formalmente un programa de control para la enfermedad de Chagas a pesar de que muchos departamentos han tomado acciones de control importantes, como es el caso de Boyacá, Santander y Casanare, esto debido principalmente a que estas actividades están siendo adelantadas en conjunto con la academia³¹. El problema de la enfermedad de Chagas radica en que debido a su largo período de cronicidad, produce muy poca demanda social de servicios de asistencia médica y por lo tanto se encuentra en un grado de abandono e indiferencia por parte del Estado, sumado al desconocimiento del problema por parte de los profesionales médicos y paramédicos.

El modelo organizativo actual de la salud pública en Colombia al igual que en la mayoría de países latinoamericanos, es descentralizado y las competencias administrativas han sido trasladadas a nivel municipal.

En un programa de control antivectorial cualquiera que sea en Colombia, la descentralización operativa es una responsabilidad a nivel municipal y es a nivel local en donde se deben adelantar dichas acciones. En este punto se presentan enormes dificultades pues también existe un desconocimiento a nivel de las alcaldías municipales sobre cuáles deben ser las directrices que se deben seguir y cómo se debe adelantar un

programa de control de manera efectiva, coordinada y sostenible a largo plazo.

Antes de que se expidiera la ley 100, cuando los programas de control de las enfermedades de transmisión por vectores recaían sobre las así llamadas Campañas Directas, se adelantó un estudio interdisciplinario entre varios centros de investigación de diferentes universidades del país apoyado por el Ministerio de Salud de aquel entonces.

Se produjo un interesante modelo de predicción de áreas de riesgo en el país teniendo en cuenta los principales factores de riesgo involucrados en la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas, lo cual dio como resultado el mapa que aparece como figura 1. Para más detalles véase Guhl et al. 2005³³.

Desde los primeros hallazgos realizados en el país a comienzos del siglo XX y la recopilación de registros y nuevos reportes de la década de los sesenta y setenta, se pudo establecer inicialmente la distribución del riesgo de transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas en Colombia^{28, 34-44}. Se observó mayor riesgo de infestación de viviendas por triatominos en la región oriental con índices por encima del 20%.

En 1995 se expidió la resolución 001738 del 30 de mayo del mismo año, la cual ordena la obligatoriedad de realizar una prueba serológica para detectar infección por *Trypanosoma cruzi* a todos los donantes de sangre en los bancos de sangre a nivel nacional. A la fecha la cobertura nacional es del 100%. Se han reportado seroprevalencias cercanas al 1% a nivel nacional, siendo los departamentos más endémicos de la enfermedad los que presentan mayores prevalencias: Casanare 9,58%, Guaviare 3,3%, Cesar 1,8% y Santander 1,7%³².

En 1996, el Ministerio de Salud, bajo el antiguo esquema de Campañas Directas, convocó a los centros de investigación nacionales con experiencia en investigación en la epidemiología de la enfermedad de Chagas para diseñar las fases operativas para la creación de un programa de control. Se creó así el Programa Nacio-

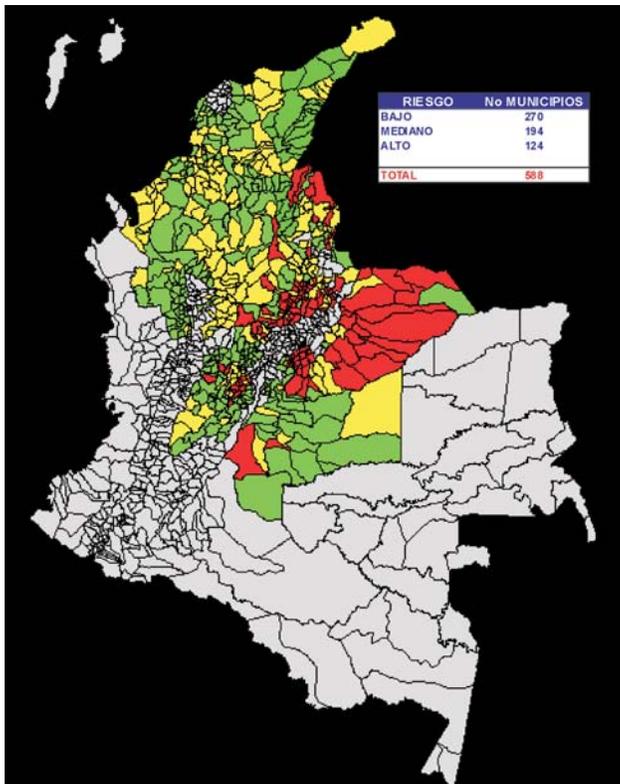


Figura 1. Mapa de riesgo de la transmisión de la enfermedad de Chagas en Colombia.

nal de Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas y la Cardiopatía Infantil.

Se adelantó la fase exploratoria (1998-2000) cubriendo un área de estudio de 15 departamentos, 539 municipios, 3.375 veredas, 41.971 viviendas y diagnóstico serológico en 51.482 niños^{20, 21, 33, 45}.

Los estudios de campo y de laboratorio se llevaron a cabo en estrecha colaboración entre las autoridades de salud, la academia y las instituciones gubernamentales, lo cual permitió establecer un modelo de ponderación de factores de riesgo de la transmisión del parásito^{20, 21}.

Se adelantaron encuestas entomológicas, serológicas y de tipificación de la vivienda rural que permitieron estratificar los diferentes factores de riesgo y establecer, de acuerdo con los índices que aparecen en la tabla 1 y el algoritmo de la tabla 2, las prioridades de acción de control por municipio (IPACM).

Tabla 1 ◆ **ESTRATIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO DE TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS**

	Unidades de riesgo
A. Índice de vivienda	
• Viviendas de mala calidad	
• Paredes con grietas	35
• Techo de palma	35
• Piso de tierra	5
• Animales domésticos	5
• Anexos (gallineros)	10
• Densidad de habitantes	10
100	
B. Índice triatomínico	
• Intradomiciliarios	65
• Peridomiciliarios	35
100	
C. Índice de infección	
• Niños positivos (7-14 años)	100

Con esta información se produjo un mapa de riesgo de la transmisión de la enfermedad de Chagas en Colombia en donde aparecen los municipios de alto mediano y bajo riesgo de transmisión, lo cual permite a las autoridades de salud direccional, determinar de manera más eficiente sus acciones de control y destinar en forma adecuada los recursos financieros.

Estos datos permiten estimar el número de municipios y la población expuesta en cada una de las categorías establecidas tal como se muestra en la tabla 3.

Después de realizar las encuestas serológicas y entomológicas a nivel nacional, se cuenta hoy en día con datos confiables acerca de la distribución de los vectores, índices de infestación domiciliar e índices de prevalencia de infección en escolares en las áreas comprometidas. Esta priorización de las regiones endémicas, permite racionalizar de manera eficaz el escaso presupuesto asignado para adelantar las tareas de control^{20, 21, 33, 45}.

Los resultados de la encuesta entomológica confirmaron que los principales vectores adaptados a hábitats humanos en su orden de importancia como vectores de la tripanosomiasis americana, son: *Rhodnius prolixus*, *Triatoma dimidiata*, *Triatoma venosa* y *Triatoma maculata*.

Las áreas geográficas más comprometidas son: Arauca, Boyacá, Cundinamarca, Santander, Norte de Santander, Casanare y Meta.

El programa de prevención y control se fundamentó principalmente en la interrupción de la transmisión transfusional, la disminución de la transmisión vectorial, la reforma de vivienda rural y el tratamiento etiológico a niños infectados.

La situación actual

Con la Ley 100 de 1993, Colombia modificó su modelo de prestación de servicios de salud, mediante la creación del *Sistema general de seguridad social en salud* –SGSSS. Los cambios introducidos implican la universalización del aseguramiento en salud a través de la transforma-

Tabla 2 ◆

ÍNDICES DE PRIORIDAD PARA ACCIONES DE CONTROL POR MUNICIPIOS (IPACM)	
$(II \times 0,5) + (IP \times 0,1) + (IV \times 0,2) + (IPR \times 0,2) = IPACM$	
II	= Índice de infección
IP	= Índice de presencia de triatominos (percepción)
IPR	= Índice de presencia real de triatominos (capturados)
IV	= Tipificación de vivienda
Riesgo bajo	= 0 – 30
Riesgo medio	= 31 – 60
Riesgo alto	= mayor a 61

Tabla 3 ◆

MUNICIPIOS Y POBLACIÓN DE ALTO, MEDIANO Y BAJO RIESGO DE INFECCIÓN POR <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i>			
Total municipios en alto riesgo	122	Total población en alto riesgo	1.321.288*
Total municipios en mediano riesgo	184	Total población en mediano riesgo	5.698.797*
Total municipios en bajo riesgo	252	Total población en bajo riesgo	7.252.536*

ción de subsidios de *oferta a demanda*. Al paciente se le denomina cliente y el director del Hospital es un gerente. Aunque la ley reglamenta el SSS en Colombia, apenas se menciona la Salud Pública como un componente de peso y la importancia está centrada en la atención individual del paciente. En el caso de la enfermedad de Chagas no se precisa quién atiende al paciente ni cuáles son las responsabilidades de las diferentes instancias del sistema de salud.

Existe un régimen contributivo y un régimen subsidiado. En el primero la afiliación se realiza mediante el pago de una cotización del 12% sobre los ingresos del trabajador y, como ya se mencionó, es operado directamente por *entidades promotoras de salud* –EPS– que recaudan y contratan o prestan los servicios de salud de manera directa. La financiación del régimen subsidiado dirigido a la población más pobre y vulnerable, se da por el punto de solidaridad (1% de los contribuyentes del sistema), aportes del Estado, aportes del 5% al 10% de las Cajas de Compensación, aporte del situado fiscal, 15 puntos del 25% de las transferencias municipales y rentas cedidas (licor y tabaco).

El nuevo Ministerio de Protección Social (fusión de los anteriores Ministerios de Salud y Trabajo y Seguridad Social), claramente ha perjudicado en gran medida las acciones de control de las enfermedades de transmisión por vectores en general, por falta de una adecuada coordinación y definición de políticas claras al respecto. En la actualidad hay una total falta de orientación de políticas a nivel central y por ende a nivel municipal, y más aun a nivel veredal, donde el problema de salud es más severo^{2, 32, 33}.

La realidad actual del paciente infectado con *Trypanosoma cruzi*

La atención integral del paciente chagásico crónico no está incluida en la normatividad colombiana. La atención integral y el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas en fase latente o indeterminada, tampoco se incluyen específicamente en la normatividad colombiana. Los pacientes

infectados no están incluidos en el POS (o en el PAB). Corresponde al Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud –CNSSS– incluir estos eventos en el POS o en el PAB, según el caso.

Hace falta también oficializar una guía de atención para pacientes en fase indeterminada y elaborar y oficializar la guía de atención de pacientes crónicos^{2, 32}.

Las actividades de control y vigilancia

El Programa Nacional de Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas y la Cardiopatía Infantil ya no existe.

En la actualidad los departamentos más afectados por esta endemia, perciben que no hay un programa nacional de control integral y articulado con las propuestas del Ministerio hechas antes del año 2000 y solamente se cuenta con algunas iniciativas departamentales. Esto incluye sólo un componente de control químico focalizado, pero no existe un programa de atención al paciente ni tampoco un programa de vigilancia epidemiológica y entomológica. Existen excepciones en algunos departamentos en cuanto a los recursos disponibles y a la vigilancia entomológica, como es el caso de Boyacá, Casanare y Arauca^{2, 32}.

La tabla 4 resume las actividades de rociamiento con insecticida adelantadas a la fecha a nivel nacional.

Los departamentos no identifican recursos dirigidos al programa de Chagas; los recursos que se adquieren a través de las transferencias del programa nacional y sistema nacional de participaciones, son dirigidos a resolver problemas inmediatos de cada departamento, y la ejecución de los programas se realiza por medio de convenios con diferentes tipos de instituciones y personas^{2, 32}.

Conclusiones y recomendaciones

Las autoridades de salud departamentales y los representantes de la comunidad científica que participaron en la reunión de mayo de

2005 (Primer Taller Internacional Sobre Control de la Enfermedad de Chagas; Curso de Diagnóstico, Manejo y Tratamiento de la enfermedad de Chagas; VI Reunión de la Iniciativa Andina para el Control de la Enfermedad de Chagas. 435 páginas. Mayo 2005. Felipe Guhl, Editor. ISBN 958695166-9), enviaron una carta al Ministro de Protección Social solicitando los siguientes puntos que reflejan el sentir de los departamentos en relación con el problema de la enfermedad de Chagas en sus regiones:

- ♦ Por clamor de los departamentos reunidos y la comunidad científica se solicita al Ministerio que retome la dirección, coordinación, formulación de políticas generales, evaluación y seguimiento del programa de control a nivel nacional.
- ♦ Crear un organismo asesor de gobierno para enfermedades de transmisión por vectores incluyendo la enfermedad de Chagas.
- ♦ Promocionar el concepto del control integrado y gestionar la aplicación de recursos de vivienda.
- ♦ Oficializar guías de manejo, lineamientos y protocolos de vigilancia para que sean implementados de manera obligatoria.
- ♦ Centralizar la totalidad de los datos epidemiológicos para permitir su análisis y toma de decisiones.
- ♦ Retomar la articulación de los entes encargados de la investigación como apoyo fundamental a la toma de acciones y decisiones futuras.
- ♦ Buscar estrategias para reducir los costos de insumos químicos y apropiación de tecnología para el país, con la claridad de las negociaciones internacionales y el fortalecimiento de la industria nacional.
- ♦ Promover la creación de un consejo nacional de salud como ente asesor del gobierno central.
- ♦ Promover ante el Consejo de Planeación Económico y Social (CONPES), la asignación de los recursos específicos del Programa Nacional de Control de la enfermedad de Chagas.

Por otra parte, los programas de mejoramiento de vivienda están amparados por un decreto que destina fondos para mejora de vivienda rural a municipios de alto riesgo epidemiológico relacionado con la calidad de la vivienda certificado por el Servicio de Salud. Los primeros ensayos piloto se han realizado en municipios del departamento de Santander y posteriormente han sido extendidos a otros departamentos como Boyacá y Casanare. Se estima que a la fecha un número mayor a las 1.500 viviendas se han beneficiado con el programa de mejoramiento.

De nuevo, aquí se presenta un caso muy claro de falta de coordinación del nivel central con los niveles departamentales y municipales

Tabla 4

COBERTURA DE LAS ACCIONES DE CONTROL DE LA TRANSMISIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS EN LOS MUNICIPIOS DE ALTO RIESGO, 1996-2000.

Departamento	Viviendas en alto riesgo	Viviendas rociadas	Cobertura* (%)
Boyacá	36.447	12.053	35,6
Casanare	16.109	8.600	53,3
Arauca	19.008	12.068	63,4
Norte de Santander	16.435	829	5,04
Santander	47.638	4.843	10,2
Cundinamarca	29.591	1.515	5,1
Tolima	10.181	-	-
Meta	3.110	-	-
Total	178.519	39.908	22,4

* Datos suministrados por las Secretarías Departamentales de Salud.

para acceder de manera eficaz y adecuada a los fondos disponibles².

El mejoramiento de la vivienda rural tiene, entonces, particular importancia para prevenir la transmisión de la enfermedad de Chagas, sin olvidar la necesidad de hacer una cuidadosa documentación de las experiencias ya realizadas, utilizando, con el rigor necesario, las herramientas epidemiológicas adecuadas, lo cual es fundamental para orientar procesos semejantes en las demás regiones chagásicas del país.

De ahí los siguientes aspectos:

- ♦ Estratificación y focalización de riesgos para la selección de las veredas y/o viviendas prioritarias a ser beneficiadas con el plan de mejoramiento.
- ♦ Determinación de factores de riesgo relativos al comportamiento de las distintas especies de triatominos y de su papel en el diseño de las soluciones de vivienda.
- ♦ Determinación de líneas de base serológicas y entomológicas.
- ♦ Diseño e implementación de un sistema de vigilancia entomológica altamente costo-efectivo.
- ♦ Evaluación de impacto (comparación con líneas de base).
- ♦ Documentación de la experiencia desde el punto de vista epidemiológico para su replicación en el resto del país.

En relación con el tratamiento etiológico en niños crónicamente infectados, ya existen directrices para el diagnóstico, manejo y tratamiento de la enfermedad de Chagas. El Ministerio de Protección Social a través del Instituto Nacional de Salud, es el encargado de la distribución gratuita del medicamento benznidazol en el país.

El CIMPAT, conjuntamente con el Instituto Nacional de Salud, la Fundación Clínica Abood Shaio y el Instituto de Salud de Boyacá han liderado una primera experiencia de tratamiento controlado en 61 niños infectados en tres municipios de

Boyacá. Este programa piloto terminó con resultados muy alentadores en el mes de marzo de 2003. Se busca así, que la aplicación de este protocolo validado adopte la conducta terapéutica por el sistema de salud y su aplicación en otras áreas endémicas del país^{2,4}.

Como ya se mencionó, el control de la transmisión de la enfermedad de Chagas requiere acciones integradas y por lo tanto el hecho de tratar a escolares obliga a los municipios a fumigar las viviendas de los jóvenes infectados con el ánimo de evitar reinfecciones, cumpliéndose de esta manera una doble finalidad en el programa integrado de control.

A diferencia, sin embargo de países como Chile y Uruguay, donde los triatominos están estrictamente domiciliados, las características de las especies que transmiten la enfermedad en Colombia, determinan que en extensas regiones del país exista un riesgo permanente de reinfestación de las viviendas, algunas veces a pesar de la realización de acciones de rociado con insecticidas de acción residual. Esto implica la necesidad de establecer acciones de vigilancia epidemiológica muy bien definidas.

Por último, es importante mencionar que los estudios de genética poblacional y biología de los vectores, han demostrado que las poblaciones silvestres del género *Rhodnius* (*R. colombiensis* y *R. pallenscens*), no constituyen un riesgo epidemiológico de importancia para evitar la toma de acciones decisivas en el control de la transmisión vectorial por *Rhodnius prolixus*, *Triatoma dimidiata*, *Triatoma venosa* y *Triatoma maculata*, principales vectores de la enfermedad de Chagas en Colombia, teniendo además en cuenta su alto grado de domiciliación^{9, 10, 35, 43, 44}.

Bibliografía

1. Guhl F, Jaramillo C, Vallejo GA, Cárdenas F, Aufderheide A. Human migration and Chagas disease. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 2000; 95 (4): 553-555.
2. Guhl F. Estado actual del control de la enfermedad de Chagas en Colombia. En: Guhl F, Jaramillo C, Editores. Curso-taller control de tripanosomosis americana y leishmaniosis: aspectos biológicos, genéticos y moleculares. Santafé de Bogotá: Corcas Editores; 1998. p.47-81.

3. Guhl F. Chagas Disease: Current Epidemiological Trends in the Andean Region. Reprinted from: Multidisciplinary for Parasites, Vectors and Parasitic Diseases. Proceedings of the IX European Multicolloquium of Parasitology. Vol 1. Articles of Keynote Speakers. Valencia (Spain), July 18-23, 2004. Volume ISBN 88-7587-115-9. CD ISBN 88-7578-116-7. 2004. p. 101-105
4. Guhl F, Nicholls R, Montoya F, Rosas F, Velasco E, Mora C, et al. Rapid negativization of Serology After Treatment with Benzimidazole for Chagas Disease in a Group of Colombian Schoolchildren. Reprinted from: Multidisciplinary for Parasites, Vectors and Parasitic Diseases. Proceedings of the IX European Multicolloquium of Parasitology. Volume 1. Articles of Keynote Speakers. Valencia (Spain), July 18-23, 2004. Volume ISBN 88-7587-115-9. CD ISBN 887578-116-7. 2004. p. 107-114
5. Guhl F. Primer Taller internacional sobre control de la enfermedad de chagas. curso de diagnóstico, manejo y tratamiento de la enfermedad de Chagas. VI Reunión de la Iniciativa Andina para el Control de la Enfermedad de Chagas. Mayo 2005. p. 1-435.
6. Montilla MM, Guhl F, Jaramillo C, Nicholls S, Barnabe C, Bosseno MF, et al. Isoenzyme clustering of Trypanosomatidae Colombian populations. Am J Trop Med Hyg 2002 (4): 394-400.
7. Olliaro P, Lazdins J, Guhl F. Developments in the treatment of leishmaniasis and trypanosomiasis. Expert Opin Emerg Drugs 2002; 7 (1): 1-7.
8. Barges MD, Guhl F, Mas-Coma S. Genetic characterization of domestic, peridomestic and sylvatic *Triatoma dimidiata* populations from Colombia by ribosomal DNA ITS-2 sequence analyses. Acta Tropica 2002; 83 (1): S149.
9. Schofield CJ, Diotaiuti L, Dujardin JP. The process of domestication in Triatominae. Mem Inst Oswaldo Cruz 1999; 94: 375-8.
10. Schofield CJ, Dujardin JP. Theories on the evolution of Rhodnius. Actual Biol 1999; 21: 183-97.
11. Schofield CJ. Biosistemática y evolución de triatomíneos. En: Guhl F, Jaramillo C, editores. Control de tripanosomiasis americana y leishmaniasis: aspectos biológicos, genéticos y moleculares. Santafé de Bogotá: Corcas Editores; 1998. p. 42-6.
12. Schofield CJ. Triatominae: biología y control. UK: Eurocomunicação Publications; 1994. p. 1-79.
13. TDR. Chile and Brazil to be certified free of transmission of Chagas disease. TDR News 1999; 59: 10.
14. TDR. Uruguay declared free of Chagas disease transmission. TDR News 1998; 56: 6.
15. Angulo VM, Gutiérrez R, Rubio I, Joya M, Arismendi M, Esteban L, et al. Triatomíneos domiciliados y silvestres: impacto en la transmisión de la enfermedad de Chagas en Santander. En: Angulo VM, editor. Control y manejo de la tripanosomiasis americana. Bucaramanga: Gráficas Trijajimes; 1999. p. 72-6
16. Angulo VM, Tarazona Z, Arismendi MJ, Joya MI, Sandoval CM. Distribución de triatomíneos (Hemiptera: Reduviidae) domiciliarios en 27 municipios de Santander. Biomédica 1997; 17: 81.
17. Grupo ETV, Secretaría de Salud de Casanare. Vectores de la enfermedad de Chagas en Casanare, Colombia. Yopal: Secretaría de Salud de Casanare; 1997.
18. Guhl, F. Estado actual del control de la enfermedad de Chagas en Colombia. Medicina (Buenos Aires) 1999; 59 (Supl. II): 103-116.
19. Guhl F. Progresos en la interrupción de la transmisión de la enfermedad de Chagas en Colombia. Medicina 2000; 22 (53): 96-105.
20. Nodo Santander, CINTROP. Informe final de la primera fase del Proyecto Nacional de Programa Nacional de Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas y la Cardiopatía Infantil. Presentado al Ministerio de Salud. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander; 1999. p. 280.
21. Nodo Universidad de los Andes, CIMPAT. Informe final de la primera fase del proyecto Nacional de Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas y la Cardiopatía Infantil. Presentado al Ministerio de Salud. Bogotá: Universidad de los Andes; 1999. p. 340.
22. Corredor A, Santacruz MM, Páez S, Guatame LA. Distribución de los triatomíneos domiciliarios en Colombia. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1990. p. 1-144.
23. D'Alessandro A, Barreto P, Thomas M. Nuevos registros de triatomíneos domiciliarios y extradomiciliarios en Colombia. Colombia Médica 1981; 12: 75-85.
24. Gorla DE, Dujardin JP, Schofield CJ. Biosystematics of old world Triatominae. Acta Tropica 1997; 127-40.
25. Gualdrón LE, Brochero HL, Arévalo C, Pérez L, Suárez M, Olano VA. Hallazgo de algunos vectores de la enfermedad de Chagas en el departamento del Amazonas. Resúmenes, XXVI Congreso Sociedad Colombiana de Entomología, Santafé de Bogotá; 1999. p. 72.
26. Guhl F. El problema de la enfermedad de Chagas en Colombia: retos y perspectivas. Editor invitado. Postgraduate Medicine 1999; 5 (12): 7-8.
27. Marinkelle CJ. Colombian Triatominae and their infestation with trypanosomatid flagellates. Mitt Inst Colombo-Alemán Invest Cient 1972; 6: 13-29.
28. Molina JA, Gualdrón LE, Brochero HL, Olano VA, Barrios D, Guhl F. Distribución actual e importancia epidemiológica de las especies de triatomíneos (Reduviidae: Triatominae) en Colombia. Biomedica 2000; 20: 344-360.
29. Ospina S. Estudio preliminar de un foco de tripanosomiasis americana en el municipio de Coyaima, departamento de Tolima. En: OPS/OMS/Ministerio de Salud, Dirección de Campañas Directas. III reunión de investigadores de malaria y otras enfermedades tropicales. Rionegro, Antioquia: Ministerio de Salud; 1991. p. 71.
30. Ospina S. Situación actual de la enfermedad de Chagas En: OPS/OMS/Ministerio de Salud. Dirección de Campañas Directas. III reunión de investigadores de malaria y otras enfermedades tropicales. Rionegro, Antioquia: Ministerio de Salud; 1991. p. 69-70.
31. Guhl F. Enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis Americana. Medicina 2000; 22: 2 (53): 89-96.
32. Padilla J, Guhl F, Soto J, Álvarez G. Editores. Diagnóstico y terapéutica de las enfermedades transmitidas por vectores en Colombia. 1999. p. 128
33. Guhl F, Restrepo M, Angulo VM, Antunes CM, Campbell-Lendrum D, Davies C. Lessons from a national survey of Chagas disease transmission in Colombia. Trends Parasitol 2005; 21 (6): 259-262.
34. Gutiérrez R, Angulo VM, Aguilar F, Reyes A, Tarazona Z, Sandoval CM. Aspectos ecológicos de la enfermedad de Chagas en la región nororiental de Colombia. En: Vallejo Vallejo GA, Carranza JC, Jaramillo JC, editores. Biología, epidemiología y control de la tripanosomiasis y leishmaniasis. Ibagué: Lito-Ediciones; 2000. p. 33-5.
35. Moreno J, Galvao C, Jurberg J. *Rhodnius colombiensis* sp. n. da Colombia, com quadros comparativos entre estruturas fállicas do genero *Rhodnius* Stal, 1859 (Hemiptera, Reduviidae, Triatominae). Entomol Vect 1999; 6: 601-17.

36. Moreno J. Recientes estudios epidemiológicos de tripanosomiasis americana en diferentes áreas de Colombia. *Biomédica* 1991; 11: 43-4.
37. Pinto N, Molina J, Zípa N, Cuervo R, Guhl F. Determinación de la distribución de triatomíneos en el departamento de Boyacá. Resúmenes XXVI Congreso Sociedad Colombiana de Entomología, Santafé de Bogotá; 1999. p. 69.
38. Ucrós H, Escallón AI. Ampliación de la distribución de los Triatominae en Colombia. *Universitas Médicas* 1967; 47-9.
39. Ucrós H, Rocha H, Duque M. Distribución de *Triatominae* en Colombia. *Antioquia Médica* 1971; 8: 707-17.
40. Ucrós H. Distribución de los Triatominae en Colombia. *Rev Fac Med Bogotá* 1960; 28: 181-9.
41. Uribe C. Infección del *Rhodnius prolixus* Stahl por *Trypanosoma cruzi* y *Trypanosoma rangeli* in Colombia. *Biomédica* 1996; 16: 87-92.
42. Villegas ME, Manotas LE, Molina J, Guhl F. Primer reporte de la presencia de *Rhodnius brethesi* Matta, 1919 en Colombia. Resúmenes, XXVI Sociedad Colombiana de Entomología, Santafé de Bogotá; 1999. p. 68.
43. Wolf M, Arboleda JJ, Gonzalez C, Manotas LE, Rueda AM. Estudio tripanosomiasis americana, municipio de Amalfi, vereda Montebello, 1994. *Boletín Epidemiológico de Antioquia* 1994; 3: 302-5.
44. Wolf M, Castillo D, Arboleda JJ, Uribe J, Peláez C. *Painstrongylus geniculatus* (Hemiptera: Reduviidae): evidencias de domiciliación. Resúmenes, XXVI Congreso Sociedad Colombiana de Entomología, Santafé de Bogotá; 1999. p. 70.
45. Restrepo M, Restrepo BN, Salazar CI, Parra GJ. Programa Nacional de Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas y la Cardiopatía Infantil. Nodo occidental: Instituto Colombiano de Medicina Tropical: Antioquia, Córdoba y Bolívar. En: Angulo VM, editor. Control y manejo de la tripanosomiasis americana. Bucaramanga: Gráficas Trijaimés; 1999. p. 87-93.

Las dimensiones sociales de la enfermedad de Chagas

◆ Roberto Briceño-León, Sociólogo

«Cuando Isidoro fue al hospital para ayudar a su vecino, nunca pensó en la consecuencias que tendría la visita de aquella tarde. Llevaba como veinte años viviendo en ese barrio pobre de la ciudad, casi el mismo tiempo de amistad con ese vecino al que una vez pensó en hacer compadre. Aquella tarde, unos bandidos lo habían herido, nada personal, tan sólo querían quitarle el salario de la semana. Como se resistió, le dispararon y perdió mucha sangre mientras esperaban el carro para llevarlo a la emergencia. Isidoro ayudó a la familia en la tarea de pedirle a los demás que colaboraran donando sangre, y se fue de primero al hospital, para dar el ejemplo y mostrar su profunda solidaridad.

Tuvo un fuerte desencanto cuando le anunciaron que su sangre no servía, pues quería ansiosamente contribuir con la recuperación de su amigo; pero fue mayor el impacto cuando le dijeron que él mismo sufría de una enfermedad que no tenía remedio. La verdad es que a veces se sentía cansado, pero le echaba la culpa a la edad y a los años de parranda acumulados; claro, él nunca iba al hospital, pues a sus casi cincuenta años, se sentía como un toro.

Mientras el médico le hablaba, recordaba bien cómo jugaba con los insectos que ahora resultaban ser la causa de sus penas. A su mamá no le gustaban, pero eran tantos y tan comunes cuando vivían en el campo, que él hacía apuestas con su hermano para ver quién sacaba más del barro de las paredes. A veces le lanzaban piedras al techo de palma para ver cuántos caían, y su mamá los regañaba. Pero eso fue hace mucho tiempo, antes que se fueran a la casa de un primo en la ciudad, pues, por los precios del café, la cosecha ya no daba para mantener a la familia en el campo. Y ahora vienen y le dicen que no tiene cura, que no se sabe si las medicinas sirven a su edad y que a lo mejor deben ponerle una máquina para que le haga funcionar al corazón... ¡Y él que fue tan sólo para ayudar a su compadre!»

Desde su mismo descubrimiento la enfermedad de Chagas ha sido considerada como una enfermedad social; el propio Carlos Chagas^{1,2}, hace referencia a las condiciones de vida de las personas que la padecen y los sucesivos estudiosos de la enfermedad han insistido en la relevancia que tiene la situación social en la cual se encuentran las personas que padecen la enfermedad o se encuentran en riesgo de contraerla. La pobreza, el latifundio, la ignoran-

cia, el analfabetismo y el conformismo se han citado como factores que producen la enfermedad más allá del vector y el parásito^{3, 4}. Massa planteó y fue víctima de las condiciones sociales y políticas, Dias⁵ trabajó mejorando una comunidad para superar las condiciones ambientales y sociales que producía la enfermedad; Romaña⁶ propuso un programa de modificaciones en la vivienda de los campesinos por ellos mismos y Gabaldón⁷ lanzó un ambicioso programa de vivienda rural para sustituir los ranchos por viviendas modernas. A pesar de esas reiteradas declaraciones de importancia de los factores sociales por las figuras cimeras de la enfermedad y la salud pública⁸, los factores sociales se han estudiado muy poco. Al cumplirse cien años del descubrimiento de la enfermedad, ¿cuáles son los factores sociales que determinan su existencia y persistencia?

Los dos rostros de la enfermedad

La enfermedad de Chagas tiene dos caras: la rural, que se encuentra en la transmisión vectorial y en la vivienda campesina, y la urbana que se muestra en los bancos de sangre y en los hospitales de las ciudades del continente.

El rostro rural es el más conocido, pues fue el que se vio desde los inicios del estudio de la enfermedad, y era normal que así sucediese pues correspondía a una sociedad donde más del 80% de la población vivía en el campo y se desempeñaba en las faenas agrícolas. Pero ese rostro mutó, cambió, ya que a partir de los años cuarenta del Siglo XX, se produjo una fuerte corriente migratoria que abandonó el campo y se trasladó a las ciudades. Y, luego, con la crisis económica de los años ochenta y los conflictos bélicos de algunos países, se aceleró el proceso de emigración de población que fue llevando la enfermedad hacia zonas no-endémicas de otros países, a lugares inusitados del planeta.

El rostro rural

La enfermedad de Chagas se considera como una enfermedad rural, pues el vector se encuen-

tra en el medioambiente y en las viviendas a las cuales logra llegar en su búsqueda de fuentes de alimentación. Es en el campo o en los pequeños pueblos de Centro y Sur América donde se transmite la enfermedad. Es en las viviendas precarias de las familias pobres donde el vector puede llegar para quedarse, es decir que puede hacer de la casa su refugio, pues encuentra alimento y lugar donde esconderse. Las casas enfermas son aquellas que permiten la presencia del vector y enferman a sus habitantes⁹. Las casas están enfermas pues sus paredes están construidas con una estructura de madera y barro húmedo que al secarse se agrieta y deja pequeños orificios, o está hecha de bloques de tierra o cemento, cuyas uniones al apilarse para levantar la pared no quedan totalmente selladas, o de palos de madera que nunca logran una adhesión total entre los dos troncos o tablones, pero que, en todos los casos, dejan pequeños intersticios donde puede entrar y esconderse el vector durante el día y salir durante la noche a picar a los habitantes. Sus techos se fabrican de hojas de palmas secas que, como lo hacen en Colombia, Venezuela y Centro América, se cortan a lo largo y luego por mitades que se tejen para lograr una protección de la lluvia; o de paja seca, como se usa en Paraguay, o de barro como se utiliza en la zona seca de Santiago del Estero en Argentina. Pero es ese mismo tipo de construcción muy adecuada al clima y a la disponibilidad de materiales locales, la que permite a las vinchucas, barbeiros, chinches picudos o pitos vivir escondidos entre las hojas o los orificios. Y, más aún, cuando los pisos son de tierra, como en Centro América, les permite camuflarse entre el polvo¹⁰.

En muchos casos los campesinos utilizan la casa para guardar la cosecha y entre los granos o entre las pocas pertenencias amontonadas que guardan en un rincón de la casa, se cuela el insecto en búsqueda de escondite. También lo hace en los alrededores de la casa, en el peridomicilio, y en los corrales o gallineros o entre los adobes que están preparando para sustituir unas paredes o para hacerle una ampliación a la casa.

Esta vivienda, con sus adaptaciones regionales a los materiales y los climas, es la misma que durante siglos ha permitido la transmisión de la enfermedad; es la casa enferma de los pobres de América Latina.

Luego de cien años de conocer la enfermedad, las viviendas en gran parte de la región permanecen iguales, y pudiera tenerse la impresión de que han disminuido como resultado del descenso de la población rural en el continente. Sin embargo, lo que sucede, es que la población rural es menor en términos relativos, ya que se ha incrementado mucho la urbana, pero no en términos absolutos, pues el número total de pobres en el campo sigue siendo prácticamente el mismo¹¹. Para 1980 se estimaba que en las zonas rurales habitaban 73 millones de personas que vivían en pobreza moderada y 40 millones estaban en pobreza extrema. Para el año 2002, veintidós años después, habían aumentado levemente; la cifra de pobreza moderada llegó a 74,8 millones y la de pobreza extrema a 45,8 millones¹².

El rostro urbano

La situación en las ciudades es completamente distinta, y así ocurre con el rostro urbano de la enfermedad. En 1950 el 48% de la población de Suramérica y el 39% de la población de Centroamérica, vivía en ciudades; para el año 2000 esos porcentajes habían aumentado al 80% y 67% respectivamente¹³. No obstante, el problema no es tanto la población que vive en las ciudades, sino el incremento de los pobres. Para 1980 había 136 millones de pobres moderados y 22,5 millones de pobres extremos; esa cifra había aumentado a 221,4 millones de los cuales 51,6 millones vivían en pobreza extrema, lo cual significa que los pobres se incrementaron en 85,5 millones en un período de veinte años¹⁴.

Una parte de estos nuevos pobres urbanos, viene de zonas endémicas y trajeron consigo la enfermedad, donaron su sangre en hospitales los cuales sin examinarla se la colocaron a muchas personas y, tal como sucedió en Santa Cruz

en Bolivia, enfermaron a gran cantidad de personas que nunca habían salido de la ciudad.

El rostro urbano de la enfermedad está asociado fundamentalmente con los bancos de sangre y con la atención médica que debe ofrecérsele al enfermo una vez que desarrolla la enfermedad. En algunas ciudades del Cono Sur y en Honduras, se han encontrado vectores en las zonas periféricas y pobres de la ciudad, donde han llegado entre las maletas del inmigrante en su periplo hacia la ciudad. Sin embargo, la transmisión vectorial no es un problema urbano, al menos no en la actualidad. El rostro urbano de la enfermedad es la transmisión transfusional y la transplacentaria, por eso está vinculada de manera singular a las condiciones de los servicios de salud y a la accesibilidad que tienen las personas infectadas o enfermas a dichos servicios.

Este rostro ha tenido una expresión nacional cuando los inmigrantes llegaron a Santa Cruz, Buenos Aires o São Paulo, y durante mucho tiempo en algunos países se estudiaba la sangre mientras que en otros no, hasta que con la llegada de la epidemia del VIH se establecieron controles importantes en los bancos de sangre. El problema se ha extendido a otros países fuera de las áreas endémicas, ya que los emigrantes de El Salvador, Colombia o México, dejaron de viajar a sus propias capitales, y optaron por irse a los Estados Unidos de América o a Europa, se establecieron en sus nuevas casas y cuando fue necesario, empezaron a donar sangre en unos hospitales que no están preparados para detectar una enfermedad desconocida en su territorio.

Las condiciones sociales

La enfermedad de Chagas está asociada con la pobreza del continente y con la cultura de la pobreza en la que viven sus habitantes. Es la pobreza como condición objetiva de la vida de millones de personas, y es la cultura que se impone como un modo de vida que se repite y que impide salir de la miseria y perpetuar la enfermedad. Ambos factores son también una cir-

cunstancia de la poca atención que este grupo social tiene en el continente; es una enfermedad de pobres, pero sobre todo de olvidados, de los prescindibles que no tienen relevancia para la economía ni la vida social. Por eso las respuestas institucionales han sido y siguen siendo lentas y tardías.

Las variables de la pobreza

De los estudios que se han realizado aparecen tres variables que vinculan la pobreza con la transmisión de la enfermedad en las zonas rurales¹⁵: la primera es el nivel de ingresos y la ocupación de los habitantes, la segunda es la propiedad de la tierra donde se tiene asentada la casa y la tercera la mercadeabilidad, es decir, la posibilidad de vender la vivienda en un momento dado. Estas tres variables determinan las condiciones en las cuales se puede encontrar la vivienda para permitir o no su colonización por el vector.

La familia campesina podrá mejorar su casa e impedir así la presencia del vector y la transmisión de la enfermedad, si tiene ingresos monetarios regulares y frecuentes, si tiene propiedad de la tierra y si piensa que su vivienda podrá venderse en el momento que decida mudarse. La mayoría de estas condiciones no existe entre los campesinos que viven en las zonas endémicas.

Los campesinos pobres pueden dividirse en tres categorías, todos son pobres, pero se diferencian por la regularidad en que la acceden al dinero: el primer grupo vende su cosecha una o dos veces al año y es en esa oportunidad en la cual recibe dinero que utiliza para pagar deudas y comprar los productos que no puede obtener directamente de la naturaleza. El segundo grupo, además de ocuparse de sus cultivos, realiza algunas tareas por las cuales recibe cierta cantidad de dinero todos los meses, es poco, pero le permite acceder a los productos industriales con regularidad. El tercer grupo son los obreros del campo, asalariados que una vez a la semana reciben su pago, algunos pueden tener su cultivo, pero es el ingreso adicional, no el principal, con el cual se ganan

la vida. Las condiciones de vivienda campesina tenderán a ser mejores en aquellos que por su ocupación tienen ingresos regulares.

Muchos campesinos en América Latina cultivan y construyen su casa en tierras que no son de su propiedad, trabajan en tierras ajenas y pagan en dinero o especie por su utilización; otros no lo hacen, pero no tienen dominio sobre la tierra y temen ser desalojados en cualquier momento o eventualidad. En estas circunstancias, invertir en la mejoría de la casa se considera riesgoso. La vivienda es un refugio tan temporal como puede serlo su permanencia en esa tierra, y el poco dinero que tienen pueden invertirlo en su vivienda si tienen una estabilidad en esas tierras, aun no siendo de su propiedad, pues la casa casi siempre sí lo es; pero su mejoría dependerá también, aunque en menor grado que los ingresos, de la propiedad de la tierra.

Ambos factores se cristalizan en la mercadeabilidad de la vivienda. Una familia con ingresos regulares, que posee una vivienda construida sobre una propiedad privada, puede mejorarla y evitar la colonización por el vector de la enfermedad si piensa que el día de mañana podrá venderla y recuperar su dinero. Si esto no es posible, ¿para qué invertir en ella? Claro, desde el punto de vista médico se podría decir que esto les evitaría la enfermedad, pero esa no es la lógica con la cual funcionan los campesinos; la casa es un bien transitorio o es una mercancía que podrán negociar junto con la tierra sembrada.

Las variables de la cultura de la pobreza

Es posible encontrar familias campesinas que teniendo las condiciones antes señaladas mantienen su casa en condiciones precarias y con presencia de vectores, ¿por qué ocurre esto? Hay una cultura de la pobreza que está ligada a la percepción del futuro y a la concepción de la vivienda que permite que esto suceda. Las paredes de las viviendas sin terminar, sin esa capa final de arena con cal o cemento que cierra completamente los orificios que quedan entre los bloques o las grietas donde se encuentra el vector de la enfermedad, muestran una concepción de

la vivienda campesina¹⁶. Llevar a cabo ese trabajo que en unos países se llama friso y en otros revoque o enlucido, no es un asunto exclusivo de disponer de los recursos materiales para hacerlo, sino de querer y tener la voluntad para hacerlo, y ese es un asunto cultural. Hay tres variables importantes para entender las dimensiones culturales de la enfermedad: las expectativas sobre el futuro, las creencias sobre la enfermedad y el sentimiento de arraigo.

Lo que cada uno de nosotros hace en el presente está condicionado por la idea que tengamos del futuro. El futuro no existe como realidad, es una ficción, una expectativa que -con o sin fundamento- nos hacemos de lo que será. Esa expectativa de lo que imaginamos será el futuro que determina la manera como actuamos en el presente. Pero un componente esencial en la construcción de la idea de futuro, es la posibilidad que cada uno de nosotros se atribuye en el control de los resultados finales, es decir, si pensamos que podemos influir de manera decisiva en lo que sucederá, si creemos que estará en nuestras manos o por el contrario, en las de otras personas o en la suerte y el azar. Los resultados de las investigaciones han mostrado una diferencia importante en las condiciones de las viviendas y lo que éstas piensan sobre el control de su futuro. Aquellos que creen que no pueden controlar su futuro, tienen sus casas en condiciones de abandono que permiten la presencia del vector de la enfermedad, lo que no sucede con los que creen que pueden incidir en su destino, cuyas casas tienden a encontrarse en mejor estado.

Algo similar ocurre con las creencias sobre la enfermedad. Algunas personas piensan que no pueden hacer nada para impedir su transmisión: el vector es impredecible; algunos insectos están infectados y otros no, en la misma familia unos se enferman y otros no, entre los que tienen la infección algunos desarrollan la enfermedad y otros se mueren de viejos... La enfermedad no es sencilla de comprender y esto dificulta la creencia en las personas que lo que ellos o ellas hagan o dejen de hacer, puede ser impor-

tante para su control, pero aquellos que piensan que tienen la posibilidad de impedir la enfermedad, efectivamente logran condiciones que dificultan su transmisión.

Finalmente, está el arraigo de las personas al lugar donde viven y trabajan, aunque en mucho menor grado que las anteriores variables. El sentido de permanencia en un lugar influye en la enfermedad, pues las personas que desean quedarse en un espacio, están más dispuestas a mejorar las condiciones de su hábitat que aquellas que piensan en mudarse. Por supuesto, el sentimiento de arraigo se relaciona igualmente con la propiedad de la tierra y con las posibilidades de mejoría o las amenazas que las personas puedan vislumbrar en el futuro en ese lugar.

Estas seis variables constituyen las dimensiones sociales de la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas, pues vinculan las condiciones macro y micro sociales que se resumen en la vivienda y el peridomicilio donde ocurre el encuentro entre el parásito, el vector y el individuo. Estas son las dimensiones sociales que determinan la producción de ese hábitat donde viven varios millones de familias de campesinos en las zonas rurales y endémicas de Centro y Sur América.

Cuando ocurre el proceso de emigración a la ciudad, las variables de pobreza cambian pues se modifican las condiciones de trabajo y el medioambiente físico; sin embargo, llevan consigo las variables culturales que pueden, aunque con formas distintas, reproducir en la ciudad. Muchos campesinos permanecen de manera definitiva en la ciudad y nunca más regresan al campo, otros realizan un movimiento pendular pues viajan por temporadas o estaciones a la ciudad y regresan al campo, donde mantienen su familia y su casa. Para los primeros se modifican plenamente las condiciones de transmisión de la enfermedad, pero para los segundos no, ya que están en riesgo de adquirir la enfermedad durante el retorno y pueden ser motivo para el transporte pasivo de vectores a las zonas periurbanas.

La política de la ignorancia

Las respuestas que las sociedades y los gobiernos han tenido frente a la enfermedad han sido muy variadas, pero todas están marcadas por responder a una población de segunda categoría, por tratarse de los sectores más pobres y de menor relevancia social, los excluidos de la dinámica social imperante¹⁷.

La enfermedad fue ignorada en algunos países como en Paraguay o México, donde por años no existió de manera oficial, hasta que se dieron cambios políticos en esos países y comenzaron a realizarse estudios entomológicos y epidemiológicos que mostraron su presencia e importancia. En otras partes es ignorada en la práctica de los gobiernos, quienes reconocen su existencia, pero no realizan ninguna acción sanitaria que pretenda su control, pues no la consideran prioritaria o no tienen los recursos humanos o financieros para emprender alguna intervención.

La política de la ignorancia cubre también otros aspectos como la no-información al paciente que se le ha encontrado una serología positiva. En muchos lugares se considera que no debe informarse al paciente y los encargados ofrecen dos tipos de argumentos: en el primero se estima que no hay razón para angustiar a las personas sobre una infección que puede no desarrollarse nunca como enfermedad y sobre la cual no hay tratamiento posible. En el segundo argumento se considera que los servicios de salud no están en capacidad de dar respuesta adecuada a una demanda de atención que podría hacer colapsar a los servicios si las personas decidieran acudir en busca de cuidado.

Ambos argumentos forman parte de una amplia discusión que todavía se mantiene entre los encargados de los servicios de salud, pero una consecuencia social de esta situación es la de una enfermedad socialmente inexistente, ya que al no informarse a los pacientes deja de existir en la vida social y se borra o nunca llega a construirse en la cultura¹⁸. En zonas endémicas, con transmisión activa y alta prevalencia de la enferme-

dad, las personas entrevistadas no saben de qué dolencia se les está preguntando y muchos responden que allí nadie se ha enfermado de eso, y tienen razón, pues nunca se les ha informado.

Una vertiente distinta de la ignorancia es el estigma social que suele acompañarla. Al ser una enfermedad sin cura y asociada con la pobreza, las personas que padecen la enfermedad tienden a ocultarla. En Argentina el estigma tiene además una razón social muy poderosa, pues las personas ocultan su infección ya que, por ese motivo pueden ser rechazados por el empleador al momento de buscar trabajo, y esto ocurre por un efecto perverso de una ley que, aunque pretende ayudar, en la práctica perjudica al enfermo. En otros países los mecanismos informales también funcionan como una marca hacia los pacientes, por supuesto que no tiene el carácter temeroso o repulsivo que puede asociarse con la lepra o la leishmaniasis, pero es un estigma social que funciona entre la ignorancia y el comentario en voz baja que no permite una política sanitaria.

Esta política de la ignorancia continúa funcionando en los sistemas de salud de los países receptores de inmigrantes latinoamericanos, como los Estados Unidos de América, donde han llegado miles de enfermos de Centro y Sur América que acuden como donantes a los bancos de sangre o como pacientes a los hospitales, en búsqueda de atención médica a unas instituciones que no se encuentran preparadas para responder a una enfermedad que, si bien no es endémica en su territorio, ha llegado con las personas que han escogido ese país como lugar para trabajar y vivir.

Los costos de la enfermedad

Algunas personas piensan que los programas de control de la enfermedad de Chagas son muy costosos, pues el rociamiento de las viviendas con insecticida para eliminar el vector o las políticas de mejoría o sustitución de vivienda rural, implican altas inversiones que son muy difíciles de ejecutar en los programas de salud pública. Esto es

cierto si se tiene en cuenta exclusivamente la perspectiva del gasto, pero no es verdad si se consideran los beneficios que se obtienen.

Una metodología ampliamente utilizada en la actualidad para evaluar el impacto económico de las enfermedades en la sociedad, procura medir los «años de vida ajustados por incapacidad (AVAIS en español, pero muy difundidos por sus siglas en inglés DALY's: *disability adjusted life years*)^{19, 20}. Esta metodología no sólo considera el impacto de la mortalidad de una enfermedad, sino también la morbilidad por la incapacidad temporal o permanente que produce en los individuos.

Los estudios que se han hecho con esta metodología en América Latina, han mostrado que la enfermedad de Chagas produce un gran daño económico a la sociedad²¹. A diferencia de otras dolencias que tienen episodios no-fatales, muy intensos pero breves, como el dengue clásico o la malaria causada por *P. vivax*, en la enfermedad de Chagas los casos agudos son muy pocos, pero la dolencia se expresa de una manera crónica que acompaña a las personas por muchos años, genera grandes costos de atención y puede provocar una muerte prematura.

Cuando se suman los años de incapacidad y de mortalidad prematura perdidos por la enfermedad de Chagas en un país, se encuentra un costo muy alto para la sociedad y por lo tanto la inversión que se realice para su prevención resulta altamente rentable desde el punto de vista económico. En un estudio costo-beneficio realizado en Venezuela²² en el que se comparó en términos monetarios lo que se invertía y lo que se ganaba en los programas de salud pública, se encontró que para poder ganar un dólar en los programas de control de la enfermedad de Chagas, se requería invertir 0,22 centavos; mientras en el caso del dengue era necesario gastar 0,42 centavos, y cuando se trataba de malaria este monto subía a 8,13 dólares, es decir se gastaba más de lo que se ganaba. Por lo tanto, invertir en la prevención de la enfermedad de Chagas es muy beneficioso económicamente,

pero muchas veces no se ha visto así, quizá porque no se considera relevante la población que la padece.

¿Controlar la pobreza o controlar la enfermedad?

Las dimensiones sociales de la enfermedad de Chagas muestran una dolencia de la pobreza y la exclusión; pero, ¿será acaso posible controlar la enfermedad sin alterar las condiciones de pobreza? La mayoría de las políticas que se han aplicado para el control de la transmisión de la enfermedad, parece que así lo han considerado, pues han procurado eliminar el vector de las viviendas o el peridomicilio sin que se modifiquen las condiciones de miseria en las cuales viven sus habitantes.

La situación pudiera inclusive ir más allá. Supongamos que se logra desarrollar una vacuna que ofrezca una amplia y segura protección contra la enfermedad; supongamos también que esta vacuna se produce de manera masiva y a unos costos accesibles para los países con zonas endémicas. Finalmente, supongamos que los programas de salud pueden financiar su aplicación a todas las personas en riesgo ¿Qué tendríamos al final? Una población pobre que continuará viviendo en casas miserables con siete mil²³ o hasta once mil vectores²⁴ que le chuparán la sangre, pero que no tendrían la enfermedad. ¿Sería esto un progreso en la salud y bienestar de la población?

A casi cien años de su descubrimiento, la enfermedad de Chagas nos enfrenta a un gran reto de salud pública en América Latina. Se trata simplemente de evitar una enfermedad o de crear condiciones para una vida sana y saludable.

Por años se ha repetido la definición de la Organización Mundial de la Salud que dice que la salud no es tan sólo la ausencia de la enfermedad, pero la manera de formular las políticas sanitarias ha estado dominada por esta visión restringida²⁵. En términos del bienestar de la población debe pensarse en una política adecuada frente a la enfermedad de Chagas y esto implica

cambios sociales importantes que en libertad y democracia pueden llevar mejoría sustantiva a la población olvidada del campo o la ciudad que como Isidoro vive y padece, la enfermedad de Chagas.

Bibliografía

1. Chagas C. Nova tripanosomiasi humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *schizoTrypanum cruzi* agente etiológico e nova entidade morbida no homem en Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 1909; 1: 159-208.
2. Chagas CF, Meu Pai. Río de Janeiro, Casa Oswaldo Cruz, Fundacao Oswaldo Cruz, 1993.
3. Bastien JW. The kiss of death: Chagas disease in the Americas, SALT Lake City, University of Utah Press.
4. Dias JCP. Aspectos socioculturais e economicos na expancao e no controle da doenca de Chagas humana. Annales de la Societé Belge de Medicine Tropical 1985; 65 (1) 120.
5. Dias E. Doença de Chagas: un problema americano. Proceeding of VI Internacional Congress in Tropical Medicine and Malaria, Lisboa; 1958. p. 74-86.
6. Romaña C. Cómo puede construirse un rancho higiénico antivinchuca, Folleto de divulgación N-4, Instituto de Medicina Regional, Universidad de Tucuman; 1952.
7. Gabaldón A. Una política sanitaria. Caracas: MSAS; 1965, p. 435-500.
8. Carcavallo R. A social disease. Panaamerican Health 1979; 11 (1-4): 15-17.
9. Briceño León R. La casa enferma. Sociología de la enfermedad de Chagas. Caracas. Acta científica Venezolana; 1990.
10. Zeledón R, Vargas L. The role of dirt floors and firewood in rural dwellings in the epidemiology of Chagas disease in Costa Rica. Am J Trop Med Hig 1984; 33 (2): 232-235.
11. CELADE- División de Población. Transformaciones democráticas en América Latina y el Caribe y consecuencias para las políticas públicas. En: Panorama Social de América Latina, Santiago de Chile: CEPAL; 2004.
12. CEPAL. Panorama Social de América Latina. Santiago de Chile: CEPAL; 2003.
13. Population Bureau United Nations World Population Prospects. The 1999 Revision. New York, UN Population Division; 2001.
14. CEPAL. Panorama Social de América Latina. Santiago de Chile: CEPAL; 2004.
15. Briceño-León R. Mud, bugs and community participation: remodelling village houses to eradicate vector-borne disease, Applying Health Social Science: Best Cases from the Developing World. Eds: N. Higginbotham, R Briceño-León & N. Jonhson. London; Zed Books; 2001. p. 227-245.
16. Briceño-León R. Social aspects of Chagas disease. Knowledge, power and practice. In: The anthropology of medicine and everyday life, S. Linderbaum & M. Lock, eds., Berkeley: Berkeley University of California Press; 1993. p. 287-300.
17. Briceño-León, R. El contexto político de la participación comunitaria en América Latina». Cadernos De Saude Pública (Brasil) 1998; 14 (Supl. 2): 141-147.
18. Briceño-León R. A cultura da enfermidade como fator de proteção e de risco». En: Epidemiologia: Contextos e Pluralidade, R. Peixoto Veras, M. Lima Barreto, N. De Almeida Filho, R. Barradas Barata (org). Rio de Janeiro: Editora Fiocruz-Abasco, Serie Epidemiologica 4; 1998. p. 121-131.
19. Murria, López Murray C. Rethinking DALY's. In: Murray, C. and A. López (Eds.) The Global Burden of Disease. Gêneva: World Health Organization; 1996. p. 1-89.
20. Murray C, López A. Global health statistics. Gêneva: World Health Organization; 1996.
21. Akhavan D. Análise de custo-efetividade do programa de controle da doenca de Chagas no Brasil. Brasília, Brasil: OPAS/OMS; 2000.
22. Torres JA, Camardiel, Briceño-León R. Evaluación de impacto del proyecto control de enfermedades endémicas en función de costo-efectividad y costo-beneficio. Caracas: Lacso-Banco Mundial; 2000.
23. Rabinovich J. Ecología poblacional de triatóminos, factores biológicos y ecológicos en la enfermedad de Chagas. En: R. Carcavallo (ed). Buenos Aires: Servicio Nacional de Chagas. p. 121-147.
24. Ponce C, Ponce E. Comunicación personal; 2005.
25. Briceño León R. Bienestar, salud pública y cambio social. Salud y equidad: una mirada desde las ciencias sociales. En: R. Briceño-León, M. C. de Souza Minayo e C. E. A. Coimbra, Jr. (Coordinadores) Río de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2000. p. 15-24.

Dimensión de costos de la enfermedad de Chagas

—◆— *Marianela C. Castillo, Economista, MSc. in Health Management*

Introducción

Al igual que la mayoría de las condiciones clínicas severas, la enfermedad de Chagas genera costos tanto para los pacientes afectados como para el entorno social en el que éstos se desenvuelven. Los costos de la enfermedad varían de acuerdo con el desarrollo y la gravedad de la condición así como con el tipo de cuidados al que los pacientes pueden acceder dentro del sistema de salud. Para la sociedad en general, los costos de la enfermedad de Chagas se pueden dividir principalmente entre costos directos e indirectos. Un claro ejemplo de la primera categoría son los costos de promoción del tratamiento para la enfermedad, mientras que los costos indirectos tienen que ver con las consecuencias tanto emocionales como de desarrollo personal y profesional para el individuo afectado.

En este capítulo se revisa, en forma conceptual y práctica, la dimensión que pueden alcanzar los costos para un paciente chagásico. Se hace especial énfasis en la patología cardíaca crónica ya que es la forma más frecuente en Colombia y, en segundo lugar, la condición crónica en sí misma que es el nivel más severo que puede desarrollar un paciente infectado de Chagas. En primer lugar, en el capítulo se revisan algunos conceptos definidos en el campo de la economía en salud y especialmente en el contexto de evaluación económica de intervenciones de salud. Luego se aplican estos conceptos a la enfermedad de Chagas en particular. En una tercera parte se revisa y analiza la literatura disponible sobre los costos de la enfermedad de Chagas, con especial hincapié en la rigurosidad metodológica usada y por ende en su potencial de constituir evidencia. Finalmente, se reflexiona sobre los conceptos que se revisan en el capítulo y los datos que se presentan, y se discute acerca de la necesidad y las posibles áreas en las cuales se podría conducir más investigación en lo que respecta a economía y costos de Chagas.

Conceptos de economía en salud y evaluación económica

La economía en salud es un área relativamente nueva (sub-disciplina de la economía), que se ocupa de estudiar la óptima distribución y organización de los recursos en el sector salud tanto a nivel micro (por ejemplo, de programas

específicos) como a nivel macro (por ejemplo, el sistema de financiamiento de la salud). Como base se estudia el impacto de los programas y sistemas de salud, o ambos, en términos económicos, de resultados de salud y de equidad. En este contexto, se han desarrollado herramientas como medidas de la carga de la enfermedad¹ y técnicas para evaluación económica^{2,3} que se aplican con más frecuencia a las intervenciones de salud.

Los estudios de carga de la enfermedad buscan cuantificar el peso de diferentes condiciones a través de medidas genéricas que sintetizan información de mortalidad y morbilidad (prevalencia, incidencia) en un solo indicador. La ventaja de estos métodos es que permiten comparar la carga de la enfermedad entre diferentes condiciones o grupos de pacientes aun cuando estas condiciones o pacientes no sean homogéneos. Uno de los métodos más usados para medir la carga de la enfermedad (especialmente en países en desarrollo) son los años de vida ajustados por la incapacidad (AVAIS o DALYS del Inglés). La metodología de los AVAIS nace con el *World Development Report: investing in health* en 1993⁴ y posteriormente es desarrollada por Murray y colaboradores^{1,5}. En el cálculo de los AVAIS se asigna un valor al nivel de incapacidad (en escala de 0 a 1) a los distintos estados de salud de un paciente. Posteriormente, se combinan los años de vida perdidos por muerte prematura debido a una enfermedad (número 1 en la escala) con la incapacidad de los años vividos en cada estado de salud. Aunque la metodología de AVAIS es conceptualmente fácil de entender, para su aplicación práctica se requiere una revisión más profunda de las referencias^{1,5,6}.

En 1996, Murray y colaboradores usaron los AVAIS para calcular la carga global de la enfermedad. Este estudio, que fue patrocinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha sido el mayor esfuerzo realizado hasta ahora para medir la carga de la enfermedad en términos globales y por continentes¹. Por otro lado, en países desarrollados la medida genérica más

empleada (para carga de la enfermedad y/o resultados en salud) son los años de vida ajustados por la calidad (AVAC o QALYS del Inglés). Esta metodología, que es anterior a los AVAIS, se centra en la calidad en lugar de la incapacidad. Así, con los AVAC se ajusta el largo de la vida a su equivalente en años vividos con óptima calidad⁷. Otras medidas genéricas de resultados son los años equivalentes de vida saludable (Healthy Years Equivalent) y el equivalente en vidas jóvenes salvadas (Saved Young Life Equivalent).

La cuantificación de la carga de la enfermedad, busca informar y guiar a los actores de la salud pública (gobiernos, ministerios de salud, investigadores, donantes bilaterales o unilaterales, entre otros), en sus decisiones de cómo y en qué programas específicos de salud invertir. Sin embargo, la carga de la enfermedad por sí sola, no constituye toda la información necesaria para tomar estas decisiones. Otros factores importantes para la asignación de recursos en salud, son el nivel de los programas o intervenciones disponibles para tratamiento y/o prevención y sus respectivos costos. De esta manera surge la aplicación de las técnicas de evaluación económica. Evaluación económica se puede definir como «el análisis comparativo de diferentes cursos de acción en términos de sus costos y sus resultados»². Su aplicación en salud pública consiste en evaluar y comparar diferentes intervenciones o programas de salud teniendo en cuenta los costos y los resultados en forma conjunta. Existen cuatro métodos principales en evaluación económica:

- ♦ *Análisis de costo mínimo (CMA)*: este método asume que los resultados de las alternativas a comparar son similares; por lo tanto el enfoque es sólo el análisis de costos. La alternativa con el menor costo será la más adecuada.
- ♦ *Análisis de costo beneficio (CBA)*: estima la relación entre costos y resultados, ambos en términos monetarios.
- ♦ *Análisis de costo efectividad (CEA)*: mientras los costos se miden en términos monetarios, para los resultados se usan medidas espe-

cíficas de la enfermedad o medidas genéricas de resultados.

- ♦ *Análisis de costo utilidad (CUA)*: usa costos en términos monetarios y resultados en indicadores de utilidad y/o preferencias del consumidor (se traslapa con CEA ya que ambos pueden usar medidas genéricas de resultados como DALYs y QALYs).

Para mayores detalles de cómo aplicar estas metodologías revisar Gold y colaboradores y Drummond y colaboradores^{2,3}.

Dimensión económica de la carga de la enfermedad; el caso de la enfermedad de Chagas

McCrone se refiere al costo social de la enfermedad, distinguiendo tres dimensiones principales de costo⁸:

- ♦ Primera: dimensión monetaria asociada con el costo de provisión de cuidados de salud tanto de prevención como de tratamiento.
- ♦ Segunda: costo que la enfermedad representa para el enfermo, sus familiares y amigos en términos de ansiedad, angustia y dolor.
- ♦ Tercera: estado de salud que puede afectar en forma temporal o definitiva la capacidad del paciente para funcionar de manera normal y, por ende, tener acceso a un trabajo remunerado y actividades de esparcimiento.

Al revisar estas dimensiones en un paciente chagásico crónico, se observa que las tres categorías son muy aplicables. En primer lugar, el paciente o su seguro de salud tienen que financiar el costo del tratamiento de la enfermedad, la cual en muchos casos requiere de intervenciones de alto costo como implantación de marcapasos. En segundo lugar, la sola comunicación de un diagnóstico de cardiopatía causará angustia a la familia y, dependiendo de la severidad de la condición, causará dolor y sufrimiento al paciente. Finalmente, y también dependiendo del tipo de cardiopatía, muchos pacientes

chagásicos crónicos tienen que abandonar sus trabajos, lo que puede ser realmente perjudicial si el afectado es el jefe del hogar responsable del sustento familiar.

Idealmente, en los estudios de carga de la enfermedad y evaluaciones económicas, los investigadores deberían capturar estas tres dimensiones de costo, para así tener una visión integral del problema de salud. Sin embargo, existen algunas dificultades prácticas para asignar valores monetarios a algunos de estos costos (por ejemplo, al dolor y la angustia, el tiempo de la familia destinado a cuidar al paciente, etc.).

Clasificación de los costos de una enfermedad

El costo económico de una enfermedad, como la de Chagas, se puede dividir en costos directos e indirectos. A nivel del país los costos directos corresponden a los costos por la prestación de servicios de salud para prevención, detección, tratamiento y rehabilitación. Los costos de investigación, capacitación e inversión en cualquiera de estas categorías, también se consideran costos directos.

Así, una visión integral de la situación de costos directos de Chagas debería reportar lo siguiente:

Costo de actividades de prevención: programas de educación a la comunidad, programas de control vectorial (ya sea a través de rociado de casas, uso de toldillos, cortinas tratadas con insecticida u otros), costo de las encuestas entomológicas, etc.

Costo por diagnóstico y tratamiento de pacientes: aquí se incluye el costo de programas de detección de pacientes infectados, el costo por tamizaje serológico para la detección de infección de Chagas en bancos de sangre, el costo de provisión de tratamiento en la etapa indeterminada y el costo que generan los pacientes crónicos de acuerdo con sus niveles de utilización de servicios de salud ya sea en atención primaria, secundaria o terciaria.

Costos de investigación, capacitación e inversión: tales como los estudios hechos en universidades sobre aspectos entomológicos y de medio ambiente del vector, estudios llevados a cabo en el campo de la medicina clínica sobre efectividad de tratamientos o nuevos medicamentos y el costo de los programas de capacitación a centros de salud en la detección y tratamiento de pacientes. Finalmente, se debe incluir cualquier inversión que tenga como objetivo atender la enfermedad de Chagas (en cualquiera de sus aspectos).

¿Cómo se miden los costos directos por prestación de servicios de salud?

Existen dos métodos bien conocidos para estimar costos de prestaciones de servicios de salud (sea prevención, detección o tratamiento). El método de los ingredientes y el método cascada, este último también denominado *top-down* (desde arriba hacia abajo) o *step-down* (paso hacia abajo). En el primero se identifican, cuantifican y valoran todos los elementos que participan en la prestación de un servicio específico. Por ejemplo, una consulta médica puede requerir 15 minutos con un especialista, el uso de una sala de atención (o consulta médica) con el equipamiento adecuado, el uso de una sala de espera, 2 minutos de recepción, algunos elementos de papelería, etc. El método *cascada* parte del costo total del establecimiento (o programa) y a través de varios pasos se va desagregando en subcomponentes (por ejemplo, primero entre cuidados ambulatorios y hospitalización, después entre agudos y crónicos, etc.) hasta que se llega a la prestación de interés que puede ser el costo del día-cama en cardiología. Normalmente, en estudios económicos se requiere usar ambos métodos en combinación. Los estudios económicos se pueden realizar de forma prospectiva (cuando se hace un seguimiento de costo a algunos pacientes desde que ingresan al servicio) o retrospectiva

(cuando se revisan historias clínicas de pacientes o registros históricos de gastos).

Los costos indirectos y sus métodos de cálculo

Los costos indirectos son aquellos que se asocian con la incapacidad del paciente de desarrollar un rol en la sociedad. El método del capital humano es el más usado para estimar costos indirectos ya que éste asume que en ausencia de la enfermedad, el enfermo sería capaz de tener un trabajo remunerado, lo cual le reportaría un ingreso durante el tiempo que una persona de sus características participa en la fuerza laboral.

Este enfoque ha recibido muchas críticas, ya que se ignoran hechos como los niveles de desempleo y diferencias en salarios por edad y género. Pese a ello, este método se emplea con suma frecuencia. Convencionalmente se usa el producto geográfico bruto (PGB) per cápita, como indicador de ingreso promedio perdido debido a la enfermedad, en conjunto con cifras de esperanza de vida del país en estudio.

Los conceptos de cascada de costos (para costos directos) y de capital humano (para costos indirectos), fueron propuestos inicialmente por Rice en 1966⁹. Sin embargo, estos métodos han experimentado un desarrollo considerable con relación a su definición inicial.

Otro método para evaluar costos indirectos es la disponibilidad a pagar o disponibilidad a aceptar. Bajo este enfoque se entrevista a pacientes con diferentes condiciones y se les pregunta cuánto estarían dispuestos a aceptar como compensación por su enfermedad, o cuánto estarían dispuestos a pagar por un tratamiento que les curara (en el caso hipotético de que ese tratamiento existiera). Este método no ha sido usado ampliamente en países en desarrollo (probablemente por la subjetividad que sugiere pedirles a personas que tomen decisiones en situaciones irreales). Sin embargo, en países desarrollados ha ganado atención en los últimos años ya que se usa no sólo para evaluar el costo que repre-

sentan ciertas enfermedades o estados clínicos, sino también para evaluar el costo de programas de prevención o educación, así como para la fijación de primas de salud en el mercado de los seguros de salud¹⁰.

Dado que en el cálculo de costos indirectos existe algún grado de subjetividad, se recomienda presentar siempre los costos directos separados de los costos indirectos.

Los costos indirectos que reporta la enfermedad de Chagas (en sus diferentes fases) deberían estudiarse con métodos usados en el campo de las ciencias sociales, ya que aparte de la dimensión cuantitativa se requiere conocer los aspectos cualitativos de quienes enfrentan la enfermedad en el contexto de familia. El método más adecuado para obtener información de costos indirectos, es la realización de encuestas detalladas a los jefes de hogares que han sido afectados por la enfermedad. En éstas deben incluirse preguntas que capturen el efecto en los ingresos para el afectado o para el cuidador del enfermo. Se recomienda cuantificar los días/meses (o años) de escuela/trabajo perdidos debido a la enfermedad o dedicados a acceder al tratamiento. Se debe detectar si a causa del enfermo otro miembro de la familia ha debido renunciar a su vida laboral y permanecer en casa para cuidarlo. Finalmente, cuando las enfermedades caen dentro de la categoría de enfermedades catastróficas, se recomienda revisar el efecto en el endeudamiento familiar, ya sea para financiar el tratamiento (en caso de pacientes no cubiertos por un seguro de salud) o para el susten-

to básico, debido a incapacidad de trabajar. Con frecuencia, en este tipo de estudios se realizan «focus groups» donde varias familias y/o pacientes son invitados a participar de una conversación semi estructurada.

Bibliografía disponible en carga y costo de la enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas fue incluida en el estudio de Murray y colaboradores¹ sobre la carga global de la enfermedad. En los cálculos de AVAIS, los pacientes chagásicos fueron divididos en cuatro grupos, y con la participación de expertos se definieron niveles de incapacidad en una escala desde 0 a 1, donde 0 representa no incapacidad y 1 representa incapacidad completa o total. Estos niveles pueden variar dependiendo de si el paciente accede o no al tratamiento (Tabla 1).

Como se puede ver en la tabla 1, se estimó que sólo los pacientes Cc/FCC se benefician de un tratamiento en términos de disminuir su incapacidad desde 0,323 a 0,171. Cabe destacar que se estimó que la condición de infección por sí sola no representa incapacidad.

Además de estos niveles de incapacidad y datos de incidencia y prevalencia por cada grupo, se estimó que, en promedio, el 35% de la población afectada accede a un tratamiento curativo; esto en el contexto general de la región para el año 1990. Los resultados obtenidos en este estudio se presentan en la tabla 2, la cual incluye proyecciones hechas en ese momento para los años 2000, 2010 y 2020.

Tabla 1 GRUPOS DE PACIENTES Y NIVELES USADOS POR MURRAY Y COLABORADORES EN EL CÁLCULO DE LOS AVAIS POR CHAGAS.

Clasificación de pacientes con Chagas	Nivel de incapacidad con tratamiento	Nivel de incapacidad sin tratamiento
Infección	0	0
Cardiopatías con falla cardíaca congestiva (Cc/FCC)	0,171	0,323
Cardiopatías sin falla cardíaca congestiva (Cs/FCC)	0,062	0,062
Megavisceras	0,240	0,240

La metodología de AVAIS incluye, entre otras especificaciones, la aplicación de una tasa de descuento (a AVAIS y costos que suceden el futuro) y de ajuste por edades (insinuando que la vida tiene un valor social distinto en diferentes edades). Algunos críticos de AVAIS recomiendan ignorar el uso de ajuste por edad y presentar siempre los resultados para más de una opción, sugiriendo que una opción sea AVAIS sin descontar y sin ajuste por edad^{11, 12}.

Al hacer este cálculo, los AVAIS por Chagas para 1990 subirían desde 641.000 a 965.000. Esto refleja el efecto reductor que tiene la tasa de descuento ya que la patología crónica se desarrolla en un tiempo lejano de la infección, debido al prolongado tiempo de latencia (15 a 25 años).

A nivel mundial la enfermedad de Chagas fue ubicada en el lugar 92 por su contribución al peso de la misma. Sin embargo, como esta dolencia es una condición exclusiva del continente Americano, para Latino América y el Caribe sube al puesto número 72 en el *ranking* de la carga de la enfermedad. Se debe destacar que los *rankings* corresponden a promedios por regiones, lo que significa que para zonas geográficas endémicas de Chagas, esta enfermedad puede tener una mayor carga relativa con respecto a otras enfermedades infecciosas.

Investigación sobre costos (efectividad) de Chagas en Latino América

A pesar de las numerosas publicaciones en aspectos científicos de la enfermedad, tales como

el parásito o el vector de transmisión, las publicaciones sobre costos o costo efectividad en Chagas, son escasas. Sólo hay disponibles seis publicaciones que explícitamente mencionan costos de Chagas en su título, y ninguna de ellas en revistas científicas especializadas en evaluación económica. De estos seis estudios, cuatro aparecen indexados en la fuente de datos internacional PubMed*.

Todos los estudios analizados se presentan con sus resultados originales, los cuales corresponden a dólares norteamericanos; entre paréntesis se ha agregado una estimación del valor en dólares actualizado a junio de 2005. Es preciso resaltar que algunos estudios no reportan el tipo de cambio usado originalmente**.

En 1989 Oliveira-Filho publicó el primer estudio de costo efectividad de control vectorial¹³. El estudio evalúa costoefectividad del uso de distintas combinaciones de insecticidas y formulaciones en el rociado de casas. Como medida de efectividad se usó el costo por año-casa protegida. Se probaron ocho combinaciones distintas, cada una en un promedio de 55 a 78 casas infestadas. Las alternativas más costo-efectivas fueron cypermethrin (0,126 g a.i./m²), cyflythrin (0,05 g a.i./m²), deltamethrin (0,062 g a.1/m²) malathion SRES (2,7 g a.i./m²) y permethrin (0,42 g a.i/m²) las cuales dieron un costo que varió entre \$201 y \$29.4 (15,2 y 22,2)[†] por año-casa protegida, con un tiempo de protección estimado entre 15 y 19 meses. En cuanto a su metodología, el estudio está bien construido y en su mayoría con datos de fuentes primarias.

Tabla 2

AVAIS Y NÚMERO DE MUERTES POR CHAGAS (MURRAY Y COLABORADORES).

Peso de Chagas	1990	2000	2010	2020
Número de muertes	19.000	15.000	13.000	11.000
Número de AVAIS	64.1000	42.2000	27.4000	17.5000

* Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=pubmed>

** Fuente usada para actualización por inflación: <http://qesdb.cdie.org/lac/index.html> y paridad cambiaria <http://www.x-rates.com/calculator.html> ambas revisadas el 15/06/2005.

En 1991 Schofield y Dias¹⁴ publicaron un estudio sobre costo beneficio (CBA) de control de Chagas en zonas endémicas con *Triatoma infestans*, en un área que incluye parte de Argentina, Brasil, Chile, Paraguay, Perú y Uruguay. En este estudio se comparó el costo de los programas de control de vectores con una estimación de los beneficios potenciales de prevención de la enfermedad de Chagas en su etapa aguda y crónica. Esta última incluyó tratamiento paliativo y cirugía correctiva cardíaca y digestiva (incluyendo instalación de marcapasos). Los costos de control de vectores incluyeron las fases de ataque, consolidación y vigilancia. Se describe cómo «idealmente» se llevaron a cabo en estas etapas, asumiendo que todos los países incluidos en el estudio siguen exactamente este esquema.

Se presume que rociar una casa costará en promedio \$30 (21,2) y que el tratamiento de un paciente chagásico crónico, cuesta \$1,000 [708,2] por año; ambas estimaciones se basan en estudios hechos en Brasil y se asumen aplicables a todos los países considerados. El estudio modela 10 años con y sin estrategias de control de vectores. Con estas especificaciones los resultados sugieren una tasa interna de retorno (TIR) de 14,05% (variando entre 8,2% a 17,12%), y un valor actual neto (VAN) de \$268.9 [190,4][†] millones de dólares, lo cual constituye ahorros netos. Existen varias deficiencias metodológicas que le restan validez a este estudio. La mayoría de los datos provienen de fuentes secundarias y muchos valores y estimaciones son aplicados homogéneamente en todos los países, lo cual es erróneo, ya que muchos costos y resultados son específicos al contexto. Además, los datos epidemiológicos parecen estar exagerados. Por ejemplo, asume que el 10% de los pacientes

infectados (usando una edad promedio de infección de 15 años) fallece en la etapa aguda. Además, se estima que el 40% de los sobrevivientes desarrollarán enfermedad crónica y todos morirán a causa de ésta, a los 52 años. Estas últimas estimaciones parecen ser muy altas a luz de la literatura internacional disponible¹⁵⁻¹⁷. Los resultados podrían estar sobreestimados además porque de manera implícita se asume que (en ausencia de política de control vectorial) el 100% de los pacientes tendría acceso a atención de salud en todos los países incluidos, lo cual es cuestionable y tiene el efecto de inflar los ahorros netos.

En 1998, Schenone presentó un estudio donde reportó datos epidemiológicos (incidencia y prevalencia) y de costo por tratamiento de pacientes chagásicos crónicos en Chile¹⁸. Como referencia se usan los aranceles mínimos fijados por el Fondo Nacional de Salud (FONASA). Se define que Chagas afecta al sector rural y periurbano en 7 de 13 regiones del país, abarcando unas 850.000 personas en riesgo. Los costos fueron calculados para 1992 e incluyen pruebas diagnósticas, hospitalización (un promedio de 20 días), medicamentos y otros insumos.

Se estimó que la prevalencia de infección de Chagas era de 16,7% en zonas de riesgo, de los cuales 18,7% desarrollaría enfermedad cardíaca y 6,8% de estos casos serían graves. El costo promedio por año (en dólares) para un paciente con enfermedad cardíaca, varió entre \$439.29 y \$584.25 (650,9 y 865,7). Este costo fue extrapolado usando una incidencia estimada de 2.554 casos por año, lo cual arroja costos totales para el país entre \$11.6 y \$15.5 (17,2 y 23) millones de dólares. Adicionalmente, se reportó que se implantaban unos 120 marcapasos por año a pacientes chagásicos. El costo por implantación de marcapaso (en el sector privado) se estimó entre \$2,439 a \$4,878 (3.614,1 y 7.228,2) (opinión de expertos). El estudio también reporta algunos datos de incidencia de motilidad esofágica y megacolon en pacientes chagásicos.

† Las disminuciones de precios reflejan el efecto neto de aplicar inflación local y ajustar por las variaciones en el tipo de cambio durante el período analizado.

‡ En este estudio se aplicó corrección por inflación y tipo de cambio para Brasil, ya que esas fueron las fuentes de costos usadas

Estos resultados podrían estar subestimados (en términos del costo por paciente) si los aranceles mínimos de FONASA no reflejan el costo real de las prestaciones en los hospitales públicos (lo cual podría ser el caso, dados los niveles históricos de endeudamiento de los hospitales públicos en Chile). Por otro lado, el cálculo agregado para todos los pacientes podría estar sobreestimado ya que aunque los datos de incidencia de pacientes cardíacos usados (18,7% y 6,8%) provienen de encuestas, se asume (implícitamente) que el 100% de los pacientes tendría acceso a atención de salud.

En 1998, Basombrio y colaboradores publicaron un estudio de costo beneficio (CBA) de control de Chagas para el Departamento de Anta, Provincia de Salta, en Argentina¹⁹. El estudio evaluó de manera retrospectiva la relación costo beneficio en un área donde se había controlado la enfermedad de Chagas. Se revisaron los registros históricos sobre costo de las intervenciones de control y los resultados serológicos hechos a la población infantil entre 1989 y 1990 en esa localidad.

Se usó el enfoque del capital humano para proyectar los beneficios no sólo devengados a la fecha (desde 1983), sino también incluyendo beneficios que se devengarían hasta el año 2004. El programa de control consistía en la fumigación de casas infectadas (y peri-domicilio), incluyendo las etapas de preparación, ataque y vigilancia.

La opción de control vectorial se evaluó en contra de una opción hipotética de ausencia de política de control. Las cifras se presentan en dólares de 1992. Se usaron estimaciones de costo de \$41.04 (25,3) dólares por casa rociada en poblaciones concentradas y de \$64.98 (39,68) en zonas dispersas. Los resultados dieron una TIR de 64,26% y un VAN neto (ahorros descontados al 10%) de \$7.9 (4,8) millones de dólares.

Se usaron costos por incapacidad de \$73.25 por paciente por infección aguda y de \$3,767.31 (2.300,7) por año por paciente crónico. Los costos anuales de tratamiento se estimaron en

\$591.8, \$174.49, \$603.62 y \$736.15 dólares (361,41; 106,6; 368,6 y 449,6) por paciente agudo, en etapa indeterminada, con cardiopatía y otros crónicos, respectivamente. Se recogieron y promediaron los costos de diagnóstico y cuidados paliativos de varias clínicas y hospitales de la ciudad de Salta.

El estudio no reporta separadamente los ahorros provenientes de costos indirectos (salarios perdidos) con aquellos de gastos directos (ahorros por reducción en costos por tratamiento). No se reporta el número de infecciones evitadas entre 1983 y 2004 de acuerdo con el modelo de cálculo usado.

Es posible que los ahorros calculados estén sobreestimados ya que se asume un 100% de utilización de servicios de salud para pacientes agudos, en etapa indeterminada y crónica. En segundo lugar, el período de evaluación de la intervención es muy amplio, lo cual implica sumar beneficios inciertos, ya que se desconoce el riesgo de re-infestación futura de las casas.

En 1996, Akhavan preparó un estudio de costo efectividad (CEA) para el programa de control de la enfermedad de Chagas en Brasil (no incluido en base de datos). El estudio consiste en una revisión retrospectiva de 21 años (1975-1995) del programa de control de Chagas en Brasil, la cual se tradujo en términos de CEA y CBA. Como base se usó información disponible de zonas rurales para extrapolar al país completo (con excepción del Estado de Sao Paulo).

Al igual que con estudios anteriores, se compara con la opción hipotética de ausencia de control vectorial. En este estudio se usaron AVAIS como medida de resultado (pero aumentando considerablemente los niveles por incapacidad propuestos por Murray y colaboradores para Chagas). En el cálculo de CBA se usó el enfoque del capital humano. Los resultados en dólares del año 1995 (con tasa de descuento del 3% para costos y efectividad) sugieren que el costo de prevención del programa fue de \$16.6 (12,6) millones de dólares. Se estimó que el programa

logró la prevención de 277.000 nuevos infectados y 85.000 muertes. Esto resultó equivalente a prevenir 1,6 millones de AVAIS (41% de muertes prematuras y 59% de incapacidad). Los ahorros fueron estimados en \$847 (641,4) millones de dólares (64% en gastos en servicios de salud y 36% por seguridad social).

Así, la razón de CEA por DALY prevenida fue de \$260 (196,9), mientras que la razón de CBA fue de \$2.01 (1,52) por cada dólar gastado en prevención. Algunas deficiencias (o cuestionamientos) al estudio son la extrapolación de datos epidemiológicos de zonas rurales a zonas urbanas, lo cual podría no representar con exactitud la situación de Chagas en zonas urbanas. Adicionalmente, en el estudio se pueden percibir las siguientes sub y sobreestimaciones. Los costos de tratamiento se calcularon usando el sistema estándar de precios del gobierno, los cuales, al igual que en el caso del estudio de Chile¹⁶, podrían estar subvalorados. Sin embargo, las posibilidades de sobreestimación también surgen toda vez que se asume la utilización de servicios de salud por parte del 100% de los pacientes chagásicos potenciales. El estudio usa una esperanza de vida de 80 años, lo que es cuestionable para Brasil y tiene una incidencia en inflar el número de AVAIS prevenidas.

La tasa de descuento usada es de 3% en costos, lo cual se considera muy bajo para el contexto de Latino América, donde normalmente se usa el 10%. Además, en evaluación económica los gastos por seguridad social no se consideran ahorros ya que es una transferencia entre integrantes de la sociedad que pagan impuestos y quienes son beneficiados por estas transferencias (no constituye ahorro neto)^{2, 20}.

Finalmente, se presenta un estudio publicado en México sobre el costo del tratamiento de pacientes crónicos²¹. Este análisis retrospectivo se llevó a cabo con 13 historias clínicas de pacientes con cardiopatía chagásica atendidos en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCIC) en México DF. en 1998. Se identificó el modo de admisión y los procedimientos diag-

nósticos y terapéuticos administrados a cada paciente. Se definieron tres escenarios para determinar los costos de hospitalización por días de estadía (mínimo, promedio y máximo) y de la misma manera se definieron otros tres escenarios para categorizar el tipo de material y equipamiento requerido por cada paciente (bajo, mediano y alto).

Lo costos directos se calcularon usando costos unitarios del sistema institucional del INCIC (expresados en pesos mexicanos, usando un tipo de cambio de 10 pesos por dólar).

El 62% de los pacientes provenía de consulta externa (paciente tipo A), mientras que el resto fue admitido por urgencias (paciente tipo B). Los costos estimados para un paciente tipo A varían desde \$4,463.24 a \$9,601.10 (4.463,2 y 6.426,2) con una estadía promedio en hospitalización de 15 días. Los costos estimados por paciente tipo B varían desde \$6,700.97 a 11,838.83 (9.648,2 y 17.045,7) con 21 días de hospitalización promedio. Se reportó que el 46% de los pacientes requirió un marcapasos. Todos los pacientes tenían un subsidio de salud entre 15% a 55%.

Aunque todas las categorías de costo fueron claramente definidas (medicamentos, intervenciones quirúrgicas, laboratorio, hospitalización, etc.), no se dan detalles de la cantidad ni costos unitarios de esos recursos.

La muestra de este estudio (13 pacientes) puede considerarse pequeña como para permitir hacer cualquier generalización de los resultados. Al igual que otros estudios revisados, la exactitud de los costos estimados por paciente, depende de si el sistema de precios usado representa en alguna medida los costos reales del uso de esos recursos.

Conclusiones y reflexiones

A pesar de los cuestionamientos que se pueden hacer a las técnicas y métodos de la evaluación económica de intervenciones de salud, se debe aceptar que estos estudios reciben cada vez más atención por parte de quienes toman deci-

siones en salud pública. Conceptos tales como costo efectivo se usan con mucha frecuencia a nivel gubernamental. Muchas organizaciones de reconocimiento mundial, como la OMS, apoyan el uso de estudios de costo-efectividad para tomar decisiones con respecto a qué programas implementar o financiar para investigación.

En este capítulo se han revisado en forma teórica y práctica los conceptos de carga y costos de la enfermedad de Chagas. Se revisó la dimensión monetaria y no monetaria de los costos. Además, se revisaron los métodos más usados en evaluación económica y, específicamente, para el cálculo de costos directos e indirectos. La enfermedad de Chagas tiene alta prevalencia en Latino América, pero por su naturaleza silenciosa, especialmente debido al sub diagnóstico, se ignora su carga tanto para los sistemas de salud como para el medio social en general. La literatura existente en economía de Chagas, es escasa y en general carece de rigurosidad metodológica. Se necesitan más estudios económicos sobre los diferentes aspectos de la enfermedad, no obstante hay que puntualizar que los estudios económicos deben basarse en datos epidemiológicos confiables y específicos a un contexto. Al mismo tiempo, los costos deben ser representativos del área en estudio y basarse en revisiones de casos ya sea prospectivas o retrospectivas. La tarea de extrapolar costos unitarios a valores agregados nacionales o regionales, no es simple y requiere la participación de un especialista. Como se vio en la sesión 4, es muy fácil cometer errores metodológicos, y uno de los más comunes cuando se quiere dar una aproximación global de costos de tratamiento, es ignorar los niveles de utilización de los pacientes chagásicos en los distintos niveles de los servicios de salud (los cuales tienen diferentes costos y efectividades). Por diferentes razones (sistemas de referencia, listas de espera, seguro de salud del paciente, relación rural-urbana) no todos los pacientes acceden al mismo nivel de servicios; es más, en muchos países algunos pacientes no consultan. La posibilidad de estudiar cuántos pacientes chagásicos crónicos ingresan al sistema y cómo

fluyen dentro de éste (desde atención primaria a atención especializada), ofrece la oportunidad de chequear si los servicios de salud se ofrecen en forma equitativa.

Se pueden advertir varios nichos donde una mayor investigación aportaría más conocimiento en economía de Chagas. Primero, en explorar qué estrategias de control vectorial (combinando distintos tamaños y técnicas de muestreo y rociado de casas) son más costo efectivas en determinados lugares o para determinados vectores. Determinar costo efectividad de detectar y tratar pacientes en la etapa aguda y/o indeterminada (obviamente se requiere conocimiento certero de la efectividad de tratamiento) y el conocimiento del costo por tratamiento de pacientes crónicos. Como se revisó anteriormente, la necesidad de estudios tales como encuestas detalladas a familias afectadas o *focus groups*, podrían ser la base para la determinación de costos no monetarios como así mismo para lograr una mejor caracterización socio-económica de los pacientes afectados por Chagas.

Finalmente, hay que tener en cuenta que con la creciente transformación de los servicios de salud, donde los programas de manejo vertical desaparecen en beneficio de enfoques más horizontales y donde las decisiones de cómo y cuánto invertir en los diferentes programas de salud se toman a nivel descentralizado, los estudios económicos deberían apoyar la toma de decisiones a ese nivel. En este sentido, y especialmente en el contexto de enfermedades tropicales, deberían ampliarse los estudios para un área geográfica específica; por ejemplo, a la comparación conjunta de costo efectividad de malaria, dengue, leishmaniasis y Chagas. Estos resultados serían más relevantes para un gerente regional o departamental de salud que tiene que decidir cuánto gastar en cada programa.

Bibliografía

1. Murray CJL, Lopez AD, eds. *The global burden of disease and injury series, volume 1: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA: Published by the Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, Harvard University Press, 1996.

2. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddard GL, Torrance G. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Second edition. London: Oxford University Press; 1997.
3. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press; 1996.
4. World Bank, World development report 1993. Investing in health, in. 1993, Oxford: Oxford University Press; 1993. p. 329.
5. Murray CJL, Lopez d. Global health statistics: a compendium of incidence, prevalence and mortality estimates for over 200 conditions. Global burden of disease and injury series. 2. Vol. VII.: Harvard University; 1996. p. 906.
6. Murray CJL. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. Bulletin of the World Health Organization 1994; 72 (3): 429-445.
7. Weinstein MC, Stason WB. Foundations for cost-effectiveness analysis for health and medical practices. New Eng J Med 1977; 296 (13): 716-21.
8. McCrone PR. Understanding health economics. A guide for health care decision makers. Health care management. London: Kogan Page Ltd.; 1998. p. 136.
9. Rice DP. Estimating the cost of illness. Am J Pub Health 1967; 57 (3): 424-40.
10. Bayoumi A. The measurement of contingent valuation for health economics. Pharmacoeconomics 2004; 22 (11): 691-700.
11. Williams A. Calculating the global burden of disease: time for a strategic reappraisal? Health Econ 1999; 8: 1-8.
12. Anand S, Hanson K. Disability-adjusted life years: a critical review. J Health Econ 1997; 16 (6): 685-702.
13. Oliveira-Filho AM. Cost-effectiveness analysis in Chagas' disease vector's control interventions. Mem Inst Oswaldo Cruz 1989; 84 (Supl. IV): 409-417.
14. Schofield C, Dias J. A cost-benefit analysis of Chagas disease control. Mem Inst Oswaldo Cruz 1991; 86 (3): 285-95.
15. Moncayo A. Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone countries. Mem Inst Oswaldo Cruz 2003; 98 (5): 577-91.
16. Schenone H. Human infection by *Trypanosoma cruzi* in Chile: epidemiology estimates and costs of care and treatment of the chagasic patient]. [Spanish]. Bol Chil Parasitol 1998; 53 (1-2): 23-6.
17. WHO, Control of Chagas disease, WHO Technical Report Series 905. WHO: Geneva; 2002.
18. Akhavan D. Análise de custo-efetividade do programa de controle da doença de Chagas no Brasil [Cost-effectiveness analysis of the Chagas disease control programme in Brasil]., Project BRA-093/15 with technical Assistance from UN: Brasília; 1996. p. 37.
19. Basombrio M, et al. A cost-benefit analysis of Chagas disease control in north-western Argentina. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene 1998; 92 (2): 137-43.
20. Luce B, et al. Estimating costs in cost-effectiveness analysis. In: Gold M, Siegel J, Russell L and Weinstein M (eds), Cost-Effectiveness in Health and Medicine. Oxford: Oxford University Press; 1996.
21. Vallejo MP, Montenegro, Reyes P. ¿Cuánto cuesta la atención de la cardiopatía chagásica crónica? Costos directos en un hospital de cardiología. Arch Cardiol Méx 2002; 72 (2): 129-37.

Enfermedad de Chagas en países desarrollados: mito o realidad

◆ *Adrián Baranchuk, MD.; Fernando Rosas, MD.;
Carlos A. Morillo, MD., FRCPCL., FACC., FHRS., FESC.*

Introducción

La enfermedad de Chagas es una zoonosis endémica que afecta a todo Latinoamérica y que se extiende desde el Sur de los Estados Unidos, en el estado de Texas, hasta el Sur de la Argentina, en la provincia de Tierra del Fuego¹. El constante deterioro en la calidad de vida de la región y la falta de oportunidades laborales, constituyen los principales motivos del incremento en el flujo migratorio hacia los países desarrollados, fundamentalmente los Estados Unidos y Europa. La similitud de costumbres y el idioma en común, hacen que España sea el país de elección a la hora de reiniciar una nueva vida en el primer mundo.

¿Cuál es la evidencia de los patrones migratorios de Chagas en Norteamérica y Europa? Este capítulo revisa brevemente la evidencia disponible y propone unas recomendaciones para enfrentar este problema.

Riesgo de infección autóctona

En los Estados de Tennessee y Louisiana²⁻⁷, se han reportado muy pocos casos de infección autóctona. En varios estados del Sur de los Estados Unidos, se han encontrado vectores infestados con triatomíneos, sin embargo se cree que las mejores condiciones de vida, en especial en vivienda, explican el bajo riesgo de infección⁸.

La mayoría de los casos de infección documentados en países desarrollados sobre todo en Norteamérica, se adquirió mientras el infectado residía en la zona endémica. Algunos estudios estiman que al menos 100.000 personas tienen enfermedad de Chagas en los Estados Unidos⁹. En los países desarrollados el mayor riesgo de infección está dado por el riesgo de que un infectado con enfermedad de Chagas en estadio crónico, done sangre o un órgano. Pero ¿Cuál es el riesgo real de que un sujeto infectado en fase crónica transmita la enfermedad? En los países desarrollados, la mayoría de los infectados adquirieron la enfermedad cuando residían en la zona endémica de América Latina. De otra parte, se documentaron algunos casos esporádicos de transmisión autóctona.

Las causas más frecuentes de transmisión de *Trypanosoma cruzi* en países desarrollados, está asociada a transfusión de sangre, transplante de tejido y órganos, a transmisión congénita y a accidentes de laboratorio^{10, 12}.

Recientemente, la Cruz Roja Americana evaluó 148.969 muestras de sangre en tres bancos de sangre de los Estados Unidos, en enero de 2007 (13). Este estudio evaluó un ensayo que fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos para el diagnóstico de Chagas. Se identificaron 32 donaciones positivas para *Trypanosoma cruzi*, aproximadamente 1 en 4.655. Estos son datos preliminares pero sugieren que sin duda un aumento en el diagnóstico de muestras infectadas de donantes con Chagas, se observará en el futuro próximo. No se sabe con certeza cual es el número de potenciales infectados inmigrantes en Estados Unidos, aunque algunas proyecciones en el peor de los casos estiman que la cifra es de 30 millones. De ser así, la proporción de infectados podría variar entre 1/100 a 1/500 indicando que el número de infectados estaría entre 30 a 60 mil personas. Dado que en Norteamérica las infecciones serían primordialmente transmitidas por transfusión, hay algunos cálculos basados en el número de donaciones que se hacen al año. De 13,2 millones de donaciones que se hacen al año, se calcula que aproximadamente 618 componentes podrían estar infectados. Los datos anteriores son estimativos, sin embargo ponen de manifiesto que existe la posibilidad de una catástrofe si en realidad se documenta esta magnitud de componentes sanguíneos contaminados. Para contrarrestar esta posibilidad la Administración de Drogas y Alimentos aprobó, a partir de diciembre de 2006, un examen serológico de Chagas en productos sanguíneos de sujetos que provienen de áreas endémicas¹⁴. Esta reglamentación ha generado gran expectativa en Estados Unidos por la magnitud de pruebas que esta recomendación generaría y por el riesgo potencial de discriminación.

A partir de esta nueva reglamentación, surgieron muchos interrogantes, como por ejem-

plo qué se debe hacer con el donante seropositivo. Dado que la mayoría de estos sujetos tienen infección crónica pero se encuentran en fase indeterminada existe controversia en cuanto a si estos sujetos ameritan tratamiento tripanosomicida.

La problemática en países desarrollados

¿Es factible encontrar Enfermedad de Chagas en los países desarrollados?

Sin duda existe un riesgo de contaminación por Chagas en los países desarrollados especialmente en aquellos en los que la migración de sujetos provenientes de zonas endémicas es significativa. En primer lugar, deben recordarse los preceptos básicos de esta enfermedad que azota regiones del mundo muy precisas y los mecanismos para arribar al diagnóstico, que son tan sencillos como una correcta anamnesis, examen físico e historia clínica, un electrocardiograma y eventualmente una radiografía de tórax. Los análisis serológicos confirman el estado de portador asintomático y determinan las conductas diagnósticas y terapéuticas que se deben adoptar. La recomendación más importante es proscribir al individuo de por vida, para donar sangre u órganos.

La migración a Norteamérica y Europa en la última década, esencialmente de zonas endémicas, ha determinado la posibilidad de transmisión post-transfusional. En Europa el país con mayor migración latinoamericana es España y en algunas ciudades, como por ejemplo Barcelona, la comunidad ecuatoriana es la primera corriente inmigratoria. Según datos del Ministerio del Interior de España, hay cerca de 2 millones de inmigrantes legales, de los cuales el 32% proviene de Latinoamérica^{15, 16}. De estos 640.000 individuos (11%) viene del Ecuador, 7% de Colombia, 3,5% del Perú y 2,8% de Argentina, todos países con zonas endémicas de Chagas¹⁷. Estos datos sugieren que hay una probabilidad alta de que hayan ingresado a España individuos infectados en fase indeterminada, que desconocen su situación clínica y que son potenciales

donadores de sangre que puede infectar al recipiente de estos productos, más si se trata de un paciente inmunosuprimido.

En España y algunos países de la Comunidad Europea, se establecieron normas específicas para la realización de pruebas serológicas en donantes que provienen de zonas endémicas para la enfermedad de Chagas. En Norteamérica, con la reciente aprobación de una prueba serológica para el tamizaje de donantes de sangre en Estados Unidos, sin duda disminuirá el riesgo de infección transfusional. Se espera que en un corto plazo las autoridades canadienses aprueben una prueba serológica con este mismo fin, ya que en la última década la inmigración de países endémicos se ha triplicado. Es necesario educar a las nuevas generaciones de médicos en los países desarrollados a hacer una historia clínica epidemiológica e instruirlos acerca de las manifestaciones clínicas y diferentes estadios de la enfermedad de Chagas.

Conclusión

La enfermedad de Chagas ha afectado el continente americano desde hace siglos pero fue reconocida clínicamente hace sólo casi un siglo. Esta enfermedad es un reflejo de la pobreza y aún genera aproximadamente 40.000 muertes anuales. La migración de miles de latinoamericanos a países desarrollados junto con la identificación de casos índice en estos países, alertó a las autoridades de salud sobre la posibilidad de tener casos autóctonos o casos crónicos en sujetos provenientes de zonas endémicas.

La implementación de normas para el tamizaje de muestras de sangre de donantes de zonas endémicas al igual que la educación de los médicos acerca de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Chagas, podrán finalmente proporcionar la atención que merece la enfermedad de Chagas. La presencia de casos

de enfermedad de Chagas en los países desarrollados, ha dejado de ser un mito para transformarse en una realidad.

Bibliografía

1. Chagas' disease: a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation* 1956; 14: 1035-1060.
2. Kirchhoff LV. American trypanosomiasis (Chagas' disease). A tropical disease now in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329: 639-644.
3. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease in the United States. *N Engl J Med* 1991; 325: 763-768.
4. Kerndt PR, Waskin HA, Kirchhoff LV et al. Prevalence of antibody to *Trypanosoma cruzi* among blood donors in Los Angeles, California. *Transfusion* 1991; 31: 814-818.
5. Herwaldt BL, Grijalva MJ, Newsome AL et al. Use of polymerase chain reaction to diagnose the fifth reported U.S. case of autochthonous transmission of *Trypanosoma cruzi*: Tennessee, 1998. *J Infect Dis* 2000; 181: 395-399.
6. Dorn PL, Perniciaro L, Yabsley MJ, Roelling DM, Balsamo G, Diaz J, et al. Autochthonous transmission of *Trypanosoma cruzi*, Louisiana. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 605-7.
7. Leiby DA, Fucci MH, Stumpf RJ. *Trypanosoma cruzi* in a low-to moderate-risk blood donor population: seroprevalence and possible congenital transmission. *Transfusion* 1999; 39: 310-315.
8. Bradley KK, Bergman DK, Woods JP, Crutcher JM, Kirchhoff LV. Prevalence of American trypanosomiasis (Chagas disease) among dogs in Oklahoma. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 1853-7.
9. Leiby DA, Herron RM Jr, Read EJ, Lenes BA, Stumpf RJ. *Trypanosoma cruzi* in Los Angeles and Miami blood donors: impact of evolving donor demographics on seroprevalence and implications for transfusion transmission. *Transfusion* 2002; 42: 549-55.
10. Leiby DA, Read EJ, Lenes BA et al. Seroepidemiology of *Trypanosoma cruzi*, etiologic agent of Chagas' disease, in US blood donors. *J Infect Dis* 1997; 176: 1047-1052.
11. Kirchhoff LV. Is *Trypanosoma cruzi* a new threat to our blood supply? *Ann Intern Med* 1989; 111: 773-775.
12. Zayas CF, Perlino C, Caliendo A et al. Chagas disease after organ transplantation-United States, 2001. *JAMA* 2002; 287 (14): 1795-6.
13. Montgomery S, et al. Morbidity and mortality. *Weekly Report* 2007; 56: 141-143.
14. Food and Drug Administration. Product approval information licensing action. ORTHO *T. cruzi* ELISA Test System. Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/products/tryorth121306.htm>.
15. Gascon J. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas importada. *Med Clin* 2005; 125: 230-235.
16. Gascón J, Albajar P, Cañas E, Flores M, Gómez I, Prat J, et al. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' heart disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 285-93.
17. Secretaría de Estado de Inmigración y Emigración: información estadística. Disponible en: <http://dgei.mir.es/>.

Situación y tendencias de la enfermedad de Chagas en América Latina

◆ Álvaro Moncayo M., MD.

Desde su inicio en 1978, el programa de investigación y control de la enfermedad de Chagas del Programa PNUD/Banco Mundial/OMS de Investigación y adiestramiento en Enfermedades Tropicales (TDR), ha financiado investigaciones que conducen al control y eventual eliminación de la transmisión de esta enfermedad en el Continente, siguiendo una secuencia lógica que abarca tanto la investigación básica, como epidemiológica y operativa, hasta el desarrollo y producción industrial de técnicas de diagnóstico y de nuevas herramientas para control vectorial.

En 1985 se calculaba que el veinticinco por ciento de los 400 millones de habitantes de América Latina, estaban en riesgo de contraer la infección por *Trypanosoma cruzi*, el agente causal de la enfermedad de Chagas que es transmitido por insectos hematófagos del género *Triatoma* y por transfusiones de sangre infectada por el parásito, y se estimaba que en el Continente existían 18 millones de personas infectadas.

Los datos sobre prevalencia y distribución de la infección por *Trypanosoma cruzi* y de la enfermedad de Chagas, se obtuvieron a través de los estudios epidemiológicos de prevalencia adelantados entre 1980 a 1985 usando un protocolo común en aquellos países que carecían de esta información.

Estos estudios constituyen la única base confiable de datos sobre prevalencia para comparación posterior de la disminución de la incidencia de infecciones humanas.

Existen tres programas multinacionales de control o iniciativas continentales:

Iniciativa de los países del Cono Sur

En los países del extremo sur de América del Sur, es decir en Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Paraguay y Uruguay, el principal vector de la enfermedad de Chagas es el *Triatoma infestans* que tiene hábitos exclusivamente domiciliarios, esto es, que coloniza el interior y el peri-domicilio de las viviendas humanas. Los programas de control de la transmisión se basan en la fumigación de las viviendas con insecticidas de efecto residual y en la vigilancia continua de su re-infestación.

En 1991, los Ministros de Salud de los países mencionados, lanzaron en Brasilia un proyecto multinacional -que se conoce como la Iniciativa del Cono Sur- para interrumpir la transmisión vectorial de la enfermedad de Chagas por *Triatoma infestans* en sus respectivos países.

En esta extensa región, viven 164 millones de personas y existen 11 millones de infectados por el parásito. Es decir que esta región abarca el 70% de la prevalencia y de la incidencia de la infección humana por *Trypanosoma cruzi* en el continente. Este programa multinacional trabaja de manera mancomunada desde 1992 y refleja el compromiso político de los gobiernos de estos países para lograr las metas propuestas.

Los datos epidemiológicos y entomológicos sobre tasas de desinfestación de habitaciones rurales, disminución de la incidencia de infección por *Trypanosoma cruzi* en grupos etéreos jóvenes y cobertura de tamizaje en bancos de sangre de los que disponen los Ministerios de Salud de los países del Cono Sur, indican que la interrupción de la transmisión de la enfermedad de Chagas se ha logrado en Uruguay, Chile y Brasil. Así pues, la reducción en la incidencia (número de nuevos casos de infección), es consecuencia de las exitosas medidas de control vectorial y transfusional implementadas en estos países (Tabla 1) (WHO 2002)¹.

Iniciativa de los países andinos

En esta iniciativa, según los últimos datos informados en la VI reunión efectuada en Lima en mayo de 2004, Venezuela es el único país que

ha hecho progresos dignos de mención. Se observa una reducción del 90% en las tasas de infección en el grupo de 0 a 4 años. La cobertura del tamizaje en los bancos de sangre es del 100% y la prevalencia de donaciones sanguíneas infectadas es del 0,78% (Aché, 2001)².

En Colombia se han hecho grandes progresos en el control de la transmisión transfusional, hasta llegar a una cobertura de tamizaje de las donaciones de sangre del 100%, pero con modestos avances en el control de la transmisión vectorial.

En Ecuador, el programa está en sus comienzos y no hay datos sobre cobertura de fumigaciones en viviendas de las áreas endémicas.

Perú ha iniciado su programa de control vectorial en los departamentos del sur del país cuyo vector principal es el *Triatoma infestans* (Tablas 2 y 3) (IPA 2004)³.

Iniciativa de los países de Centro América

La iniciativa de Centro América se inició en 1997 y todos los países adelantan medidas concertadas de gran envergadura para el control vectorial y transfusional, dirigidas a lograr la interrupción de la transmisión de la enfermedad de Chagas en sus territorios antes del año 2010 como lo pide la resolución emitida por la Asamblea Mundial de la Salud de 1998.

Por ahora no existen datos epidemiológicos que permitan cuantificar el impacto de los programas de control vectorial sobre la disminución de la incidencia de la infección chagásica.

Tabla 1. **REDUCCIÓN DE LA INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR *Trypanosoma cruzi*, PAÍSES DEL CONO SUR, 1980-2002**

País	Edad (años)	Tasas X 100 (1980)	Tasas X 100 (2002)	Reducción (%)
Argentina	18	5,8	1,2	80,0
Brasil	0-4	5,2	0,12	98,0
Chile	0-10	5,4	0,38	94,0
Paraguay	18	9,3	3,9	60,0
Uruguay	6-12	2,5	0,06	99,0

Tabla 2. ◆

INICIATIVA DE LOS PAÍSES ANDINOS, VI REUNIÓN DE LA COMISIÓN INTERGUBERNAMENTAL, LIMA, MAYO DE 2004

País	Vectores	A riesgo	Infestación	Programa
Colombia	<i>R. prolixus</i> , <i>T. dimidiata</i>	5 millones	178.000 viviendas	No
Ecuador	<i>T. dimidiata</i> , <i>R. ecuadoriensis</i>	5 millones (Oro, Loja, Manabí)	11% (peri domicilio)	Si
Perú	<i>T. infestans</i>	1,3 millones (Arequipa, Moquegua, Ica, Tacna)	16% domiciliar (Sur del país)	Si
Venezuela	<i>R. prolixus</i>	(Barinas, Lara, Portuguesa)		Si

Tabla 3. ◆

INICIATIVA DE LOS PAÍSES ANDINOS, VI REUNIÓN DE LA COMISIÓN INTERGUBERNAMENTAL, LIMA, MAYO DE 2004

País	Infección por <i>Trypanosoma cruzi</i>	Tamizaje en bancos de sangre	Casos agudos	Desarrollo del programa
Colombia	5% en áreas endémicas (700.000 casos)	Si (100% de cobertura)	Si	No prioritario
Ecuador	Encuestas serológicas en ejecución	Si	Si	Inicios
Perú	2,4% en áreas endémicas	No	Si	Inicios
Venezuela	0,7% reducción del 90% (1991-2001)	Si (100%)	Si (Barinas, Lara y Portuguesa)	Prioritario y establecido desde 1960

Los datos publicados se refieren principalmente a tamizaje en bancos de sangre y a coberturas de programas de fumigación, pero no hay información epidemiológica sobre tendencias de la incidencia (IPCA 2003)⁴.

Iniciativa amazónica

Recientemente se lanzó la Iniciativa de Vigilancia de la Enfermedad de Chagas de la Región Amazónica (AMCHA). En el informe de la primera reunión no aparecen datos sobre la magnitud de la carga de enfermedad ni sobre la prevalencia de la misma, excepto una mención de la presencia en 2002 de 279 casos autóctonos en todo el extenso territorio de la Amazonía brasilera (252 casos agudos y 27 casos crónicos). Adicionalmente, se informa que en la en-

cuesta serológica nacional (1975-1981) los resultados por estado en la Amazonía brasilera, oscilaron entre 0,0% en Amapá y 1,9% en Amazonas. No hay datos de tendencias y tampoco hay tasas de incidencia anual (Guhl 2004: 17-103)⁵.

En cuanto a la Amazonía colombiana, en el mismo informe solamente se mencionan datos de serología positiva para nueve comunidades de Guainía basados en muestras poblacionales, pero no se describe la metodología de selección de las muestras de población (Guhl 2004: 27-102)⁶.

Para Guyana, Surinam y Guayana Francesa se concluye que la enfermedad de Chagas «no constituye un problema de salud pública en estos tres países» (Guhl 2004: 36).

Ecuador, Perú y Bolivia no tienen información de morbilidad por enfermedad de Chagas en los departamentos o provincias de sus respectivas áreas amazónicas.

En el Informe de la segunda reunión de AMCHA celebrada en Manaus en septiembre de 2004, se mencionan los riesgos del establecimiento de la endemia en la Amazonía y -como fenómeno novedoso- se habla de brotes de posible transmisión oral de la infección chagásica debido al consumo de jugo de acai (*Euterpa catinga*). Se dice que hasta 1998 se han descrito 17 brotes con 85 casos en los Estados de Pará, Acre, Amapá y Amazonas. Fuera de esta información epidemiológica, no existe en todo el informe ningún otro dato sobre la evolución de la situación ni en Brasil ni en ningún otro de los países amazónicos (<http://cdiaecuniandes.edu.co/AMCHA.htm>).

Conclusiones

1. Los datos anteriores permiten concluir que cien años después de haber sido descubierta la enfermedad de Chagas, el control de la transmisión vectorial por fumigaciones con insecticidas de acción residual de las viviendas infestadas y de la transmisión por vía transfusional por tamizaje de las muestras

de sangre para transfusiones, ha reducido la incidencia de esta enfermedad en los países del Cono Sur (Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay), gracias al compromiso político y financiero de los Ministerios de Salud de los países afectados.

2. Las Iniciativas para la interrupción de la transmisión vectorial y transfusional en los países andinos y en Centro América iniciaron sus actividades en 1997. Sin embargo, excepto para Venezuela, no hay datos epidemiológicos en los otros países de estas dos iniciativas que permitan cuantificar el cambio de las tendencias.

Bibliografía

1. World Health Organization. Second Report of the Expert Committee on control of Chagas disease, WHO Technical Report Series 905, Geneva; 2002. p. 68-69.
2. Aché A, Matos A. Interrupting Chagas disease transmission in Venezuela. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001; 43 (1): 37-43.
3. Iniciativa de los Países Andinos (IPA), V Reunión de la Comisión Intergubernamental, Lima, mayo de 2004.
4. Iniciativa de los Países de Centro América (IPCA), Informe de la VI Reunión de la Comisión Intergubernamental, Tegucigalpa, octubre de 2003, OPS/DPC/CD282/04.
5. Guhl F, Schoefield CJ. *Proceedings International workshop on Chagas disease surveillance in the Amazon Region*. Bogotá: CIMPAT, Universidad de Los Andes; 2004.
6. Reuniao Internacional de Vigilancia e Prevencao da Doenca de Chagas na Amazonia, Manaus, 2004. Disponible en: <http://cdiaec.uniandes.edu.co/AMCHA.htm> (recuperado 18 de abril de 2005).

Reporte del grupo de trabajo científico de la enfermedad de Chagas

Janis K. Lazdins-Helds, MD., PhD.; Felipe Guhl, MSc.

Introducción

La enfermedad de Chagas es un grave problema de salud pública en América Latina. La prevalencia total de la infección humana por *Trypanosoma cruzi*, se ha estimado entre 16 a 18 millones de casos. Aproximadamente, 120 millones de personas (25% de los habitantes de América Latina) están en riesgo de contraer la infección; 25% a 30% de los infectados con el parásito pueden progresar a daño cardíaco, esofágico y colónico irreversibles, causando una considerable morbilidad y mortalidad. Las manifestaciones de la enfermedad varían ampliamente de un área endémica a otra. Infortunadamente, la mayoría de los pacientes viven en zonas rurales pobres o han migrado a los cinturones de miseria de las grandes ciudades y están fuera del alcance de una adecuada atención médica. Además, en su dimensión de pobreza la enfermedad coexiste con otras dolencias que son más agresivas y menos silenciosas. La estrategia de control para la eliminación de la enfermedad de Chagas se basa en interrumpir la transmisión por el vector, en la valoración serológica sistemática de todos los donantes de sangre en todos los países endémicos, en la detección y tratamiento de la transmisión congénita y en el tratamiento de los casos agudos y de los niños. Estas intervenciones han contribuido a la interrupción de la transmisión de la enfermedad en grandes áreas; sin embargo, en la actualidad se enfrentan nuevos retos:

- ♦ Las estrategias exitosas han reducido la transmisión de la enfermedad; pese a ello, no se sabe cómo asegurar su sostenibilidad ni cómo enfocar el riesgo de transmisión relacionado con vectores peridomiciliarios y selváticos.
- ♦ Un amplio grupo de pacientes o individuos está en riesgo de enfermar en lugares que no son endémicos al vector, como resultado de las migraciones humanas (de especial preocupación es la transmisión transfusional potencial).
- ♦ Existen herramientas de diagnóstico para detectar la infección; no obstante no se conoce la incidencia o la prevalencia global de la infección y de la enfermedad, así como tampoco la razón por la cual la enfermedad puede progresar.

- ◆ Actualmente se dispone de fármacos efectivos (aunque no ideales) que pueden atacar y matar al parásito, pero se desconoce si éstos pueden detener la progresión de la enfermedad.

- ◆ Se dispone de herramientas y conocimientos para desarrollar nuevas alternativas terapéuticas, en tanto que no existen medios para evaluar rápidamente su eficacia en estudios clínicos así se tuviera la capacidad de realizarlos.

- ◆ Existen conocimiento y herramientas para manejar el compromiso cardíaco y digestivo de la enfermedad; sin embargo, se conoce poco sobre los costos sociales vinculados a la enfermedad y cómo hacer que estas intervenciones sean alcanzables para todos los enfermos.

Objetivos del grupo de trabajo científico

1. Evaluar la situación actual de la enfermedad de Chagas considerando todas sus dimensiones, que se presentan como un desafío para hallar soluciones y aliviar el sufrimiento asociado con la entidad.

2. Definir las brechas relevantes en el conocimiento y establecer prioridades para las necesidades de investigación.

El grupo de trabajo científico congregó en Buenos Aires, Argentina, en abril de 2005, a 87 expertos de 17* países quienes cubrieron varias disciplinas: medicina (infectología, cardiología, pediatría), epidemiología, entomología, sociología, economía, salud pública, productos de investigación y desarrollo (público o privado), parasitología, bioquímica, inmunología, biolo-

* 27 de Argentina, 14 de Brasil, 3 de Venezuela, 3 de Colombia, 2 de Honduras, 2 de Uruguay, 1 de Paraguay, 1 de Chile, 1 de México, 1 de Guatemala, 1 de Costa Rica, 4 de Estados Unidos, 1 de Canadá, 1 de Suiza, 1 de Alemania, 1 de Japón y 1 de Sudáfrica.

** Carga y determinantes sociales de la enfermedad, epidemiología, control de vectores, transmisión transfusional, parasitología y patogénesis; diagnóstico y evaluación de la infección, descubrimiento y desarrollo de nuevos tratamientos, acceso y administración de tratamiento para casos agudos, enfermedad indeterminada y crónica, y manejo de la enfermedad de Chagas en países no endémicos.

gía molecular y política. Los expertos seleccionados para estas áreas prepararon y presentaron varios documentos especiales**. De las presentaciones y discusiones de cada tópico, se resaltaron las siguientes acciones:

Carga y determinantes sociales de la enfermedad

- ◆ Recolectar datos relacionados con los costos económicos de la enfermedad en diferentes aspectos.
- ◆ Establecer los costos indirectos relacionados con las formas congénita y crónica de la enfermedad.
- ◆ Establecer cómo la persistencia o la reemergencia de la enfermedad se relaciona con la inequidad social y la pobreza.
- ◆ Establecer su relación con la urbanización y documentar el impacto de los movimientos poblacionales en la propagación de la enfermedad.
- ◆ Evaluar el impacto de la descentralización de los sistemas de salud sobre la efectividad de los programas de control.
- ◆ Definir cómo conectar las iniciativas de control con las iniciativas de disminución de la pobreza.

Investigación epidemiológica

- ◆ Definir la prevalencia e incidencia de la enfermedad.
- ◆ Definir cómo la incidencia y la prevalencia se correlacionan con las variables sociales.
- ◆ Desarrollar estrategias para establecer una vigilancia integrada y sostenible en áreas con patrones epidemiológicos diversos.
- ◆ Promover el uso de mapeo y estratificación de riesgos de los vectores de transmisión para identificar áreas prioritarias para intervención.
- ◆ Usar los métodos epidemiológicos disponibles para definir la magnitud de la infección humana en áreas bajo y sin control vectorial.
- ◆ Desarrollar métodos y estrategias para definir la extensión de la morbilidad y la mortalidad.

Control de vectores

- ♦ Desarrollar e implementar nuevos métodos para: detectar la reinfestación (por *T. infestans*, *T. brasiliensis* y otros vectores), y evaluar la efectividad de la vigilancia y el control de vectores.
- ♦ Esclarecer los factores biológicos, ambientales, sociales, demográficos y económicos que determinan la reinfestación.
- ♦ Desarrollar nuevas herramientas y estrategias para el control de vectores en el ambiente peridomiciliario.
- ♦ Desarrollar nuevas herramientas y estrategias dirigidas a enfrentar las amenazas impuestas por los vectores selváticos.
- ♦ Determinar cómo integrar mejor las acciones de control de vectores, el manejo ambiental y las mejoras de las condiciones de vivienda basadas en los recursos locales disponibles.
- ♦ Desarrollar e implementar métodos para detectar poblaciones de baja densidad de triatomíneos.
- ♦ Definir factores que aumenten la participación de la comunidad en el control del vector.
- ♦ Estandarizar los análisis para evaluar la resistencia a los insecticidas.

Detección y prevención de la transmisión transfusional

- ♦ Evaluar (estudio multicéntrico) con las pruebas de ELISA disponibles que usan lisados del parásito, proteínas recombinantes o péptidos sintéticos.
- ♦ Identificar nuevas herramientas en «el tratamiento de sangre» para eliminar el *Trypanosoma cruzi*.
- ♦ Entrenar al personal que labora en los bancos de sangre.

Parasitología y patogénesis

- ♦ Usar la información genómica del *Trypanosoma cruzi* y la humana, para identificar y validar nuevos blancos moleculares en el descubrimiento de nuevos fármacos y métodos diag-

nósticos, así como revalorar el objetivo de desarrollar una posible vacuna, investigar la relación entre los grupos de parásitos (*Trypanosoma cruzi I / Trypanosoma cruzi II*) y la forma de la enfermedad y de la transmisión congénita, e investigar los mecanismos moleculares de las interacciones huésped-parásito que determinan la enfermedad.

Diagnóstico parasitológico y evaluación de la infección

- ♦ Valorar en forma comparativa los kits de diagnóstico utilizando suero de pacientes de diferentes áreas.
- ♦ Desarrollar y mejorar nuevas herramientas para el diagnóstico temprano de la infección congénita o de la infección en casos de inmunosupresión.
- ♦ Desarrollar marcadores serológicos o parasitológicos que predigan el pronóstico de la enfermedad y su evolución.
- ♦ Evaluar y estandarizar el uso clínico de la reacción en cadena de la polimerasa.
- ♦ Evaluar las consecuencias sociales y psicológicas del diagnóstico parasitológico.

Nuevos y mejores tratamientos

- ♦ Desarrollar presentaciones pediátricas de benznidazol y nifurtimox.
- ♦ Dar soporte y transferencia tecnológica y validación de la producción local de benznidazol.
- ♦ Identificar nuevos agentes químicos y progresar en su desarrollo.
- ♦ Continuar con la identificación y facilitar la disponibilidad terapéutica potencial para candidatos con otras indicaciones clínicas en pacientes con enfermedad de Chagas.
- ♦ Construir la capacidad local de investigación, desarrollo y evaluación de nuevos productos.

Tratamiento de los pacientes (incluyendo el acceso al tratamiento)

- ♦ Mejorar la adherencia al tratamiento en pacientes con infecciones recientes.

- ♦ Evaluar la eficacia del nifurtimox para el tratamiento de niños en diferentes zonas geográficas.
- ♦ Evaluar la dosis y los regímenes (nifurtimox y benznidazol) para pacientes menores de 15 años.
- ♦ Generar evidencia para políticas de tratamiento de individuos en las fases indeterminada y crónica de la infección: evaluar la eficacia y efectividad del tratamiento en prevenir o detener el progreso de la enfermedad y definir el impacto del tratamiento en individuos seropositivos (incluyendo niños) en zonas donde la transmisión vectorial no ha sido controlada.
- ♦ Establecer un consenso de estadios clínicos de la infección crónica o de la enfermedad.
- ♦ Determinar la eficacia de las intervenciones convencionales para la enfermedad cardíaca: elucidar el valor de los aportes terapéuticos para proteger la microvasculatura en la fase crónica de la enfermedad.
- ♦ Evaluar las terapias de soporte/manutención para la enfermedad cardíaca crónica.
- ♦ Determinar los patrones de cuidado y estimar los períodos de tratamiento.
- ♦ Investigar las escalas de tratamiento del paciente.
- ♦ Evaluar la viabilidad de un enfoque integral del manejo de la enfermedad.

Manejo de la enfermedad de Chagas en países no endémicos

- ♦ Estimar el número de personas infectadas y el número de enfermas.
- ♦ Definir la estrategia para identificar las personas infectadas y las que están enfermas.
- ♦ Enfocar la educación hacia los servicios y sistemas locales de salud.
- ♦ Seleccionar y recomendar pruebas serológicas apropiadas y establecer las guías para su uso.
- ♦ Determinar la disponibilidad de medicamentos y el desarrollo de guías para el tratamiento y soporte específico de la enfermedad.
- ♦ Determinar el acceso a los servicios de salud.

Prioridades de investigación

Desde los puntos identificados, las prioridades globales de investigación para la enfermedad de Chagas se resumieron así:

- ♦ Investigar la incidencia/prevalencia y la distribución real de la enfermedad de Chagas así como su carga (incluyendo Norte América y Europa).
- ♦ Investigar cómo lograr estrategias sostenibles en el control de vectores domiciliarios y cómo direccionar los retos que estos vectores poseen:
 - Nuevas herramientas e implementación de vigilancia.
 - Información entomológica para caracterizar los vectores peridomiciliarios.
 - Nuevas intervenciones para controlar los vectores peridomiciliarios.
 - Investigación sobre las variables económicas y sociales.
 - Investigación en los sistemas de salud.
- ♦ Hacer investigación entomológica para guiar la implementación de estrategias de control de vectores en las regiones Andinas, Centro América, Amazonia y Sur América.
- ♦ Mejorar las herramientas de diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la infección y la enfermedad:
 - Investigación sobre la patogénesis (tipo del parásito vs. manifestación de la enfermedad).
 - Nuevos diagnósticos.
 - Nuevos medicamentos.
 - Nuevos paradigmas para el tratamiento de la enfermedad crónica.
- ♦ Evidencia para políticas de guía de estrategias para el tratamiento del paciente (1).

Bibliografía

1. Report of the Scientific Working Group on Chagas' disease, Buenos Aires, 17-20 April 2005. Disponible en: http://www.who.int/tdr/diseases/chagas/swg_chagas.pdf

A

Ablación de taquicardias
 supraventriculares, 111
 ventriculares, 112
 en cardiomiopatía, 111
 epicárdica, 115, 119
 Accidental, 9
 Amastigote, 17
 América Latina, 221
 Análisis de costo beneficio, 206
 efectividad, 206
 mínimo, 206
 utilidad, 207
 Aneurismas, 55
 Anormalidades parasimpáticas, 64
 Anticuerpos antimuscarínicos M2, 65
 Área endémica, 58
 Argentina, 179
 Arquitectura ventricular, 71
 Arritmias ventriculares, 89
 Asistolia, 95

B

Barberos, 3
 Bases de datos, 160
 Biografía de Carlos Chagas, 2
 Bloqueo aurículo-ventricular, 85

C

Características de la fase aguda, 27
 Cardiodesfibrilador, 56
 Cardiomiopatía chagásica, 47, 52
 crónica, 52
 Cardiomioplastia dinámica, 134
 Carga de la enfermedad, 207
 Carga y determinantes sociales, 226
 Cascada neurohumoral en el
 síndrome de falla cardíaca, 124
 Casos especiales, 143
 Cateterismo cardíaco con
 arteriografía coronaria, 78
 Causas de muerte en enfermedad
 de Chagas, 103
 y frecuencia de muerte súbita, 95
 César Uribe Piedrahita, 5

Ciclo de vida del parásito, 11
 doméstico, 10
 peridoméstico, 10
 selvático, 10
 vital, 16
 de transmisión, 10
 Cirugía cardíaca, 133
 para falla cardíaca, 134
 Clasificación clínica, 51, 52
 de la cardiomiopatía de
 Chagas, 51
 de los costos, 207
 funcional de la NYHA, 125
 Condiciones sociales, 199
 Confianza estadística, 159
 Congénita, 9
 Contraindicaciones, 146
 Control de la enfermedad, 179
 Control de vectores, 227
 ¿Controlar la pobreza o controlar la
 enfermedad?, 203
 Costo por diagnóstico y tratamiento
 de pacientes, 207
 costos (efectividad), 210
 de la enfermedad, 202
 directos, 208
 indirectos, 208
 Criterios de curación, 141, 147
 Criterios de falla terapéutica, 147
 Crónica propiamente dicha, 18

D

Daño miocárdico directo relacionado
 con la persistencia del parásito, 49
 Definición de un caso, 50
 Descubrimiento, 4
 Detección y prevención de la
 transmisión transfusional, 227
 Diagnóstico de enfermedad, 25, 40
 de Chagas congénita, 40
 de la fase aguda, 26
 de la fase crónica, 27
 de laboratorio, 139
 Diagnóstico parasitológico y
 evaluación de la infección, 227
 Dimensión de costos, 205

Dimensiones sociales, 197
 Disautonomía, 47, 64, 67
 chagásica, 64
 y arritmias en la cardiomiopatía
 chagásica, 67
 Disfunción cardio-vagal, 65
 simpática, 66
 sinusal, 81
 Disturbios microvasculares, 48
 Doppler tisular, 73

E

Ecocardiograma, 71
 bidimensional, 71
 transtorácico, 78
 estrés ejercicio y con dobutamina, 74
 Economía en salud, 205
 Efectos colaterales, 147
 El futuro de la enfermedad de
 Chagas, 11
 El redescubridor: Salvador Mazza, 5
 Electrocardiograma, 77, 79, 91
 de 12 derivaciones, 77
 de señal promediada, 79, 91
 Enfermedad
 de Chagas aguda, 51
 en la población pediátrica, 37
 de la conducción aurículo-ven-
 tricular, 83
 del nodo sinusal, 82, 85
 del sistema de conducción, 81
 Enteropatía chagásica, 45
 Epidemiología, 7
 Epimastigote, 17
 Escolares colombianos, 153
 Esofágicas, 44
 Estrategias de control, 12, 187
 Estratificación de factores de riesgo
 de transmisión, 190
 Estudio BENEFIT, 126
 CONTAK-CD, 86, 130
 electrofisiológico, 79, 91
 MADIT, 108
 Etiología, 15
 Evaluación autonómica cardíaca, 79
 económica, 205

- eventos embólicos, 95
Evidencia, 159
 de estudios observacionales, 161
 en ensayos clínicos, 160
Examen directo, 26
Exámenes, 27
 parasitológicos, 29
Experiencia con cardiodesfibriladores
 en Chagas, 107
Experiencia en Argentina, 149
 en Brasil, 145
- F**
Falla de bomba, 95
Fármacos disponibles, 146
Fase aguda, 17, 139
 crónica, 17
 crónica indeterminada, 52
 crónica reciente, 139
Fecalomas, 45
Ferrocarril, 3
Fibrilación auricular, 90
 ventricular, 95
 o flutter auricular, 85
Fisiopatología, 15, 17
 y alteraciones estructurales en la
 cardiomiopatía chagásica, 123
Función autonómica, 54, 63
 diastólica, 72
- G**
Grupo de trabajo científico, 225
- H**
Hallazgos anatomopatológicos, 56
Hemoaglutinación indirecta (HAI), 28
Hemocultivo, 29, 141
Histopatología, 21
Historia de la enfermedad, 1, 5
- I**
ICD Labor Registry, 107
Identificación de grupos
 de riesgo, 98, 105
Imágenes por resonancia
 magnética, 79
Indeterminada, 17
Indicaciones de cardiodesfibriladores
 en la cardiomiopatía de Chagas, 103
Indicadores clínicos de progresión de
 la miocarditis chagásica, 53
Índices de prioridad para acciones de
 control por municipios
 (IPACM), 191
Inducción de taquicardia, 117
Infección congénita, 39, 139
 crónica por *Trypanosoma cruzi*, 159
- Infección transplacentaria, 39
Inhibidores de cisteína-proteasas
 (cruzipaína), 170
 de la biosíntesis de ergosterol, 167
 de la captura de purinas, 173
 de la síntesis y metabolismo
 del tripanotión, 173
 del metabolismo del pirofosfato, 172
Iniciativa amazónica, 223
 de los países andinos, 222
 de los países de Centro América, 222
 de los países del Cono Sur, 221
Inmunofluorescencia indirecta (IFI), 28
Inmunología, 15, 18
Insuficiencia cardíaca, 123
Interacción de factores
 estructurales, funcionales, 97
Interpretación, 163
Investigación diagnóstica, 90
 epidemiológica, 226
Istmo septal, 114
- L**
La problemática en países
 desarrollados, 218
Las actividades de control y
 vigilancia, 192
Limitaciones, 166
Localización apical, 55
 inferior, 55
- M**
Manejo de la enfermedad, 228
Manifestaciones cardíacas, 34
 digestivas, 43
 generales, 34
Mapa de riesgo de la transmisión de
 la enfermedad de Chagas en
 Colombia, 191
Mapeo durante la taquicardia
 ventricular, 117
 en sinusal, 117
 epicárdico, 119
Marpaso definitivo, 56
 en enfermedad de Chagas, 85
Mecanismo inmunológico, 49
 de muerte súbita, 97, 104
Mecanismos de transmisión, 8
Medicamentos, 146
Medio de la reacción, 29
Megacolon, 44
Meta-análisis, 159
Metodología, 40
Métodos serológicos en la
 fase aguda, 27
Microhematocrito, 26
Minas Gerais, 2, 3
Miocarditis chagásica aguda, 34
- Mito o realidad, 217
Monitor de eventos cardíacos
 implantable, 79
Monitorización electrocardiográfica
 de 24 horas (Holter), 78
Morbilidad de la enfermedad
 de Chagas, 58
Mortalidad en la cardiomiopatía
 chagásica, 109
Muerte súbita, 95
- N**
Niveles de evidencia, 159
Nuevas herramientas en la
 ablación, 119
Nuevos avances, 165
 enfoques para el tratamiento
 etiológico, 167
 y mejores tratamientos, 227
- O**
Oral, 9
Organización Mundial de la Salud, 7, 139
Organización Panamericana de la
 Salud, 139
Oswaldo Cruz, 2
- P**
Países desarrollados, 217
Países no endémicos, 228
Panstrongylus, 9
Parasitemia, 17
Parasitología, 227
Patogénesis del compromiso
 cardíaco, 50
Patogenia, 47
PCR, 29
Perfusión miocárdica, 78
Política de la ignorancia, 202
Predictores de mortalidad en la
 cardiomiopatía chagásica
 crónica, 53
 de riesgo de muerte súbita, 98
 mayores, 105
 menores, 105
Presentación clínica, 51
Prevención, 99, 187
 primaria y secundaria de la
 muerte súbita, 99
Prioridades de investigación, 228
Protocolo de ablación en taquicardia
 ventricular chagásica, 117
Prueba de esfuerzo, 78, 91
 de mesa basculante, 79

R

- Radiografía de tórax, 77
- Reacción en cadena, 29
 - de la polimerasa, 142
- Reactivación, 140
- Realidad actual del paciente infectado, 192
- Recomendaciones, 86, 106
 - para el implante de un marcapasos, 86
 - para el manejo de la falla cardíaca, 126
- Relación entre el riesgo y el número total de muerte súbita en enfermedad de Chagas, 99, 105
- Relevancia del tratamiento etiológico, 166
- Reporte, 225
- Resincronización cardíaca, 127
- Resultado clínico de la implantación de un cardiodesfibrilador, 105
- Revisión sistemática, 159
- Rhodnius, 9
 - prolixus, 12
- Riesgo de infección autóctona, 217
- Rostro rural, 198
 - urbano, 199
 - de la enfermedad, 198

S

- Sangre periférica, 35
- Seguimiento de laboratorio, 142

- Serología, 141
- Signo de Romaña, 33
- Síncope, 90
- Sistema de soporte cardíaco
 - Acorn CorCap, 136
- Sistemas de restricción pasiva biventricular, 135
- Situación, 221
- Sospecha clínica, 26
- Supraventriculares, 89

T

- Tamizaje serológico, 154
- Taquicardia ventricular, 56
- Técnica de Batista, 134
- Técnica de mapeo, 117
- Técnica de Strout, 26
- Técnicas de concentración, 26
- Tendencias de la enfermedad, 221
- Terapia de resincronización, 129, 135
- Test de Holter, 90
 - inmunoenzimático de ELISA, 28
- Tipificación del mecanismo electrofisiológico en taquicardia ventricular chagásica, 113
- Toma de decisiones, 159
- Transfusional, 9
- Trasplante de órganos, 9
- Trasplante cardíaco, 127
- Tratamiento de los pacientes, 227
 - etiológico, 139, 145, 149, 153, 165
 - tripanosomicida, 159

- Tratamientos etiológicos disponibles, 166
- Triatoma*, 9
 - dimidiata*, 12
 - maculata*, 12
 - venosa*, 12
- Tripanosomicida, 145, 149
- Tripomastigote metacíclico, 17, 35
 - sanguíneos, 16
- Trombos intracavitarios, 55
- Trypanosoma cruzi*, 17

U

- Uso de cardiodesfibrilador en cardiopatía de Chagas, 106

V

- Valoración funcional del paciente con cardiopatía chagásica y falla cardíaca, 125
 - no invasiva e invasiva de la enfermedad de Chagas, 77
- Variables de la cultura, 200
- Variables de la pobreza, 200
- Ventriculectomía parcial izquierda, 135
- Ventriculografía isotópica, 78
- Vólvulo, 45

X

- Xenodiagnóstico, 29