

Cardiomiopatía de Chagas

Fernando Rosas, Víctor Manuel Velasco, Luis Jumbo, Diego Rodríguez, Felipe Arboleda, Claudia Jaramillo, Carlos Jaramillo, Pilar Delgado, Felipe Guhl · Bogotá, D. C.

Objetivo: realizar una revisión actualizada sobre la cardiomiopatía de Chagas.

Fuente de datos: se efectuó una búsqueda en las bases de datos Medline, Lilacs y Sibra en los siguientes aspectos: reseña histórica, patogenia, fisiopatología, definición de caso, espectro del compromiso cardíaco, experiencia institucional y de otros investigadores en el país y finalmente las bases y enfoque actual del tratamiento etiológico.

Selección del estudio: se estudiaron 79 trabajos que informaban sobre los tópicos relacionados con el tema.

Extracción de datos: los artículos se clasificaron según se trataran de revisiones, artículos originales o informes de casos. Recopilamos y analizamos los artículos originales y luego elaboramos la revisión, el resumen y las conclusiones.

Síntesis de datos y conclusiones: los estudios demuestran que la cardiomiopatía de Chagas es la causa más frecuente de cardiomiopatía en América Latina con una variable forma de presentación y un importante impacto sobre la morbimortalidad. Se resalta el aparente papel del *T. cruzi* en la patogenia de la fase crónica de la enfermedad, el cual es detectado por técnicas de PCR hasta en 63% de los casos. Se presenta la propuesta de tratamiento etiológico de la enfermedad publicada por la OPS y la OMS. (*Acta Med Colomb* 2002; 27: 26-40)

Palabras clave: enfermedad de Chagas, muerte súbita, cardiomiopatía

Introducción

En América Latina la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cerca de 90 millones de personas (un cuarto de la población) habita en zonas donde la enfermedad de Chagas es endémica y que 18 a 20 millones están infectadas por el agente causal, el *Trypanosoma cruzi*. Adicionalmente ocurren cada año cerca de 550.000 nuevos casos y 50.000 muertes por esta entidad. La enfermedad lleva a una pérdida anual de 2.7 millones de años de incapacidad ajustada, constituyéndose en la más importante enfermedad parasitaria del continente y en una escala global en la tercera después de la malaria y la esquistosomiasis (1).

En Colombia, el Ministerio de Salud estima que existen aproximadamente 1.200.000 personas infectadas y probablemente de estos un 25% desarrollaran una miocardiopatía crónica. En nuestro país las pocas series clínicas descritas generalmente han asociado a la cardiomiopatía de Chagas con una falla cardíaca secundaria a una cardiomiopatía dilatada.

El propósito de este documento es efectuar una revisión actualizada de la literatura en los siguientes aspectos: reseña histórica, patogenia, fisiopatología, evolución clínica, experiencia institucional y de otros investigadores en el país, bases del tratamiento etiológico y esquema propuesto recientemente por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y por la OMS.

Reseña histórica

En el año de 1909 aparece la descripción original de la enfermedad en las memorias del Instituto Oswaldo Cruz, hecha por Carlos Chagas (2). Veinte años más tarde, en Colombia el Dr. Uribe informa el hallazgo de *T. cruzi* en 15 ejemplares de *Rhodnius prolixus* en el departamento del Tolima (3).

Estudios posteriores realizados por Ucrós, Marinkelle, D'Alessandro, Corredor y Guhl amplían 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 (4-12).

Desde el punto de vista clínico, en Colombia los primeros estudios de la enfermedad aparecen en 1946 (13). 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 sexo masculino, con evidencia de falla cardíaca en un

Dres. Fernando Rosas, Víctor Manuel Velasco, Luis Jumbo y Diego Rodríguez: Departamento de Electrofisiología y Marcapasos; Dr. Felipe Arboleda: Laboratorio Clínico; Dra. Claudia Jaramillo: Departamento de Epidemiología. Clínica Shaio. Dres. Carlos Jaramillo, Pilar Delgado y Felipe Guhl: Centro de Investigación en Microbiología y Medicina Tropical, Universidad de los Andes. Bogotá, D.C.

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 aurículoventricular y fibrilación auricular (14).

Consideraciones generales

Las manifestaciones clínicas agudas de la enfermedad suelen ocurrir en menos del 10% de los pacientes y 90% restante evolucionan al estado crónico sin manifestaciones clínicas. Luego de un periodo de latencia de aproximadamente 20 años, los pacientes pueden desarrollar manifestaciones clínicas de enfermedad visceral. El desarrollo de la enfermedad cardíaca crónica ocurre entre el 30 y el 40% de los pacientes (15-18).

Patogenia y fisiopatología

La patogenia del daño miocárdico en la enfermedad de Chagas ha sido vigorosamente debatida por décadas. Recientes avances en biología molecular han sugerido como mecanismos de la enfermedad a los efectos directos del parásito sobre los tejidos cardíacos, a los mecanismos de injuria mediados por autoinmunidad, a la denervación autonómica, a las anomalías de la matriz extracelular, a anomalías microvasculares y a factores relacionados con el medio ambiente y el huésped (19).

En relación con la fisiopatología, la forma crónica de la enfermedad es caracterizada por un proceso inflamatorio focal compuesto por células linfomononucleares que producen destrucción progresiva de las fibras cardíacas y una marcada fibrosis reparativa y reactiva que afecta a múltiples áreas del miocardio (Figura 1) (20-21). Los nervios cardíacos parasimpáticos y el sistema de conducción son preferiblemente comprometidos (22) produciendo bloqueos de conducción aurículo ventricular (AV) e intraventriculares, disfunción del nodo sinusal y arritmias ventriculares. La



Figura 1. Corte histológico que muestra un infiltrado inflamatorio crónico de células mononucleares con fibrosis intersticial y disrupción de las fibras miocárdicas (Ticrómico de Masson x 40).

fibrosis miocárdica focal provee el sustrato anatómico para las arritmias auriculares y ventriculares, predispone a la dilatación cardíaca y a la falla cardíaca y lleva a la formación de aneurismas apicales, el marcador de la enfermedad de Chagas (Figura 2) (23). La presencia de trombos es a menudo observada en las zonas aneurismáticas y en la auriculilla derecha. Esta alteración puede explicar la ocurrencia común de fenómenos tromboembólicos en la circulación sistémica y pulmonar (Figura 3) (24).

La fibrosis en la miocarditis chagásica crónica está implicada en la muerte súbita de estos pacientes. La distribución del colágeno puede interferir con las propiedades eléctricas del miocardio, bloqueando los impulsos eléctricos que pueden reciclar (reentrada) a través de una ruta alternativa con propiedades de conducción lenta. Además, embebidos en esa maraña de fibrosis permanecen haces de fibras miocárdicas aisladas que favorecen también los mecanismos de reentrada (Figura 4) (25).

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 enfermedad. La enfermedad aguda es infrecuente y es caracterizada por un proceso febril, algunas veces asociado con edema facial o conjuntival unilateral (signo de Romana), o a una zona indurada y localizada en el sitio de la inoculación (cha-

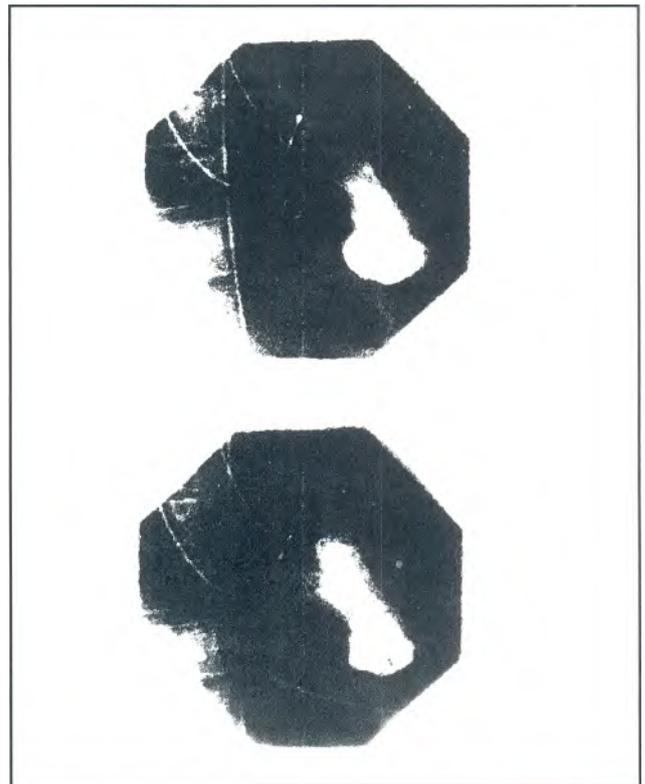


Figura 2. Aneurisma apical marcador de la cardiomiopatía de Chagas (imagen en sístole y diástole) en ventriculografía de contraste.

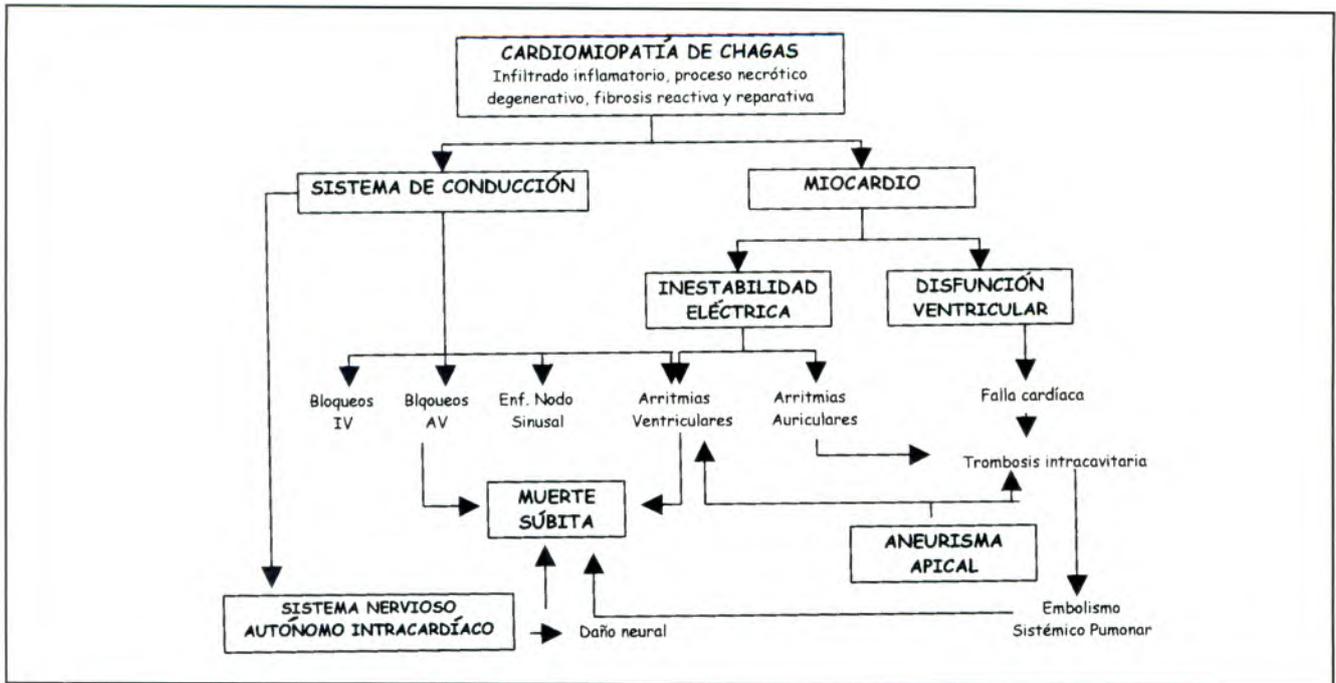


Figura 3. Fisiopatología de la cardiomiopatía de Chagas. (IV: intraventriculares, AV: auriculoventriculares).

goma). Usualmente está presente una miocarditis aguda en este estadio pero raramente es detectada. La miocarditis aguda clínicamente evidente se desarrolla tan solo en aproximadamente un 1% de los casos y llega a ser fatal en cerca del 10% de ellos.

La mayoría de las personas infectadas permanecen asintomáticas e ingresan a la fase indeterminada de la infección. En esta fase no suele existir evidencia clínica de daño de órgano blanco pero suele persistir una baja parasitemia. Estudios más complejos en esta fase pueden detectar hasta

en un 60% de los casos compromiso sistémico porque el daño miocárdico es lento y acumulativo. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad cardíaca se desarrollan tardíamente luego de un período de latencia de 15 a 20 años. El porcentaje de personas infectadas que puedan desarrollar la enfermedad cardíaca no ha sido bien definida y depende de una cuidadosa evaluación clínica. Aproximadamente 30 a 40% de las personas infectadas desarrollan una anomalía cardíaca detectable durante su vida, usualmente un electrocardiograma anormal, mientras que la enfermedad cardíaca

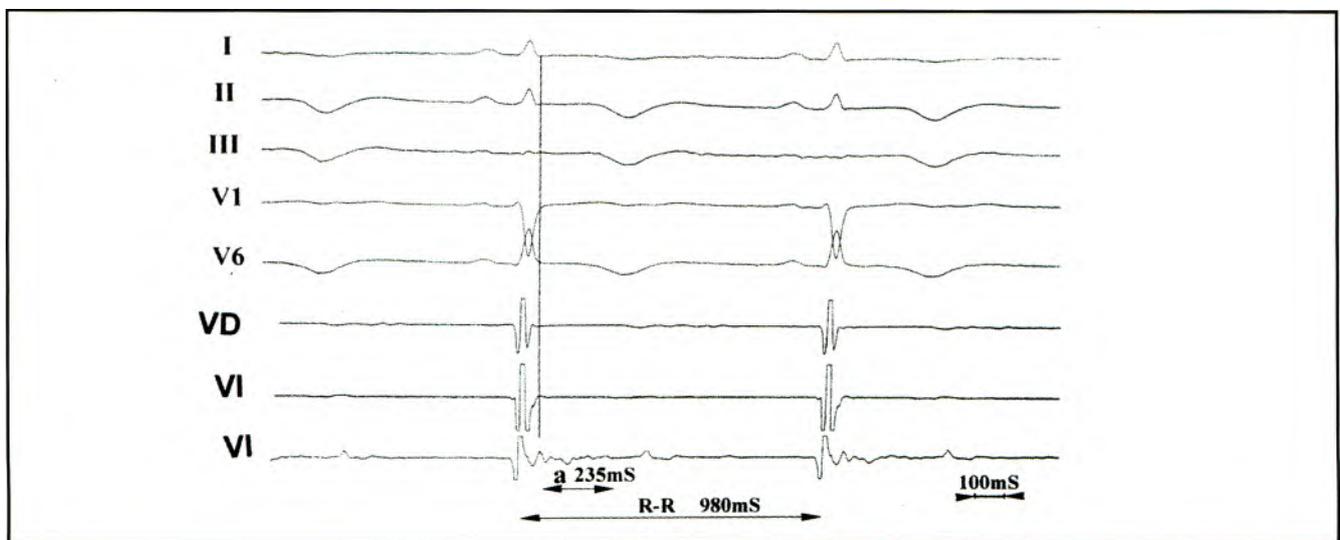


Figura 4. Documentación de potenciales tardíos a 235 ms luego de terminado el complejo QRS registrados en el ventrículo izquierdo, manifestación de conducción anisotrópica no homogénea por la fibrosis y el proceso inflamatorio en un paciente con cardiomiopatía de Chagas. VD: Ventrículo derecho, VI: Ventrículo izquierdo.

claramente sintomática se desarrolla en un 10 a 20%. De tal manera, la cardiomiopatía de Chagas representa solamente la punta del Iceberg de la enfermedad (19).

Los pacientes con enfermedad de Chagas son clasificados clínicamente de acuerdo con la extensión y severidad de la cardiomiopatía. Una clasificación revisada (26) que toma en cuenta las manifestaciones tempranas de la enfermedad se encuentra en la Tabla 1.

Definición de caso

Cuando la infección del corazón por *T. cruzi* es demostrada por examen patológico o la infección es confirmada por xenodiagnóstico, el diagnóstico es certero. Sin embargo, la verificación patológica es rara, el xenodiagnóstico es insensible en las fases tardías de la enfermedad y no está disponible de manera amplia. Por esta razón, el diagnóstico del compromiso cardíaco durante la enfermedad de Chagas está basado en una combinación de aspectos epidemiológicos, serológicos y de criterios clínicos. La definición de caso clínico se basa en los siguientes aspectos:

1. Historia de residencia en un área endémica para enfermedad de Chagas.
2. Test serológico positivo e inequívoco para *T. cruzi*.
3. Un síndrome clínico compatible con cardiomiopatía de Chagas.
4. Ausencia de evidencia de otra patología cardíaca a la cual los hallazgos puedan ser atribuidos.

Los síndromes clínicos compatibles con la cardiomiopatía de Chagas incluyen anormalidades de conducción AV, aneurismas apicales, 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 hallazgos. Los pacientes sin una anormalidad cardíaca demostrable se considera que se encuentran en la fase indeterminada de la enfermedad (19, 20, 25).

Presentación clínica de la enfermedad de Chagas

La cardiomiopatía de Chagas es una enfermedad progresiva que envuelve varios tejidos cardíacos y puede tener una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Las consecuencias más importantes son arritmias ventriculares, falla cardíaca congestiva, tromboembolismo y bloqueo AV completo. Cuando la extensión del daño miocárdico es pequeño (estados IA y IIB) las anormalidades ventriculares son mínimas o ausentes y el electrocardiograma es normal. Estos pacientes son típicamente asintomáticos y tiene un buen pronóstico. Cuando el daño miocárdico es más avanzado (estado II) existen áreas localizadas de contracción anormal y anormalidades 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 aurículoventricular completo que lleva al síncope. Los estudios de autopsia han encontrado que algunas veces la muerte súbita puede ocurrir 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. El dolor precordial suele ser atípico, aunque en algunas ocasiones puede simular las manifestaciones de la enfermedad coronaria.

Cuando la extensión del daño miocárdico es severo (estado III) la enfermedad se manifiesta como una disfunción miocárdica que puede ser segmentaria con manifestaciones típicas de aneurisma ventricular, o global simulando una cardiomiopatía dilatada. Los síntomas son los de una falla cardíaca congestiva severa y/o arritmias ventriculares y/o tromboembolismo sistémico y/o un bloqueo aurículo ventricular completo (19, 20, 25).

Muerte súbita en la enfermedad de Chagas

La muerte súbita en la enfermedad de Chagas puede ser el resultado de causas cardiovasculares que son las más

Tabla 1. Clasificación clínica de la cardiomiopatía de Chagas (26).

ESTADO	Síntomas	ECG	Tamaño del corazón	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Movimiento anormal del ventrículo izquierdo	Función autonómica
ESTADO I						
A	NO	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
B	NO	Normal	Normal	Normal	Leve (disfunción diastólica)	Puede ser anormal
ESTADO II						
	Mínimos	Anormalidades de la conducción o complejos ventriculares prematuros	Normal	Normal	Segmentaria, aquinesia o aneurismas	Puede ser anormal
ESTADO III						
	Falla cardíaca, arritmias, etc.	Anormalidades conducción aurículoventricular, arritmias complejas o ondas Q patológicas	Aumentado de tamaño	Reducido	Disfunción global segmentaria	Usualmente anormal

comunes y también de causas no cardiovasculares. El mecanismo determinante de la muerte cardiovascular puede ser un evento arrítmico, a menudo fibrilación ventricular y menos comúnmente asistolia ventricular, o puede ser debida a un evento no arrítmico como falla de bomba (insuficiencia cardíaca congestiva) o a un evento embólico (cerebral, pulmonar, mesentérico, etc). Las causas no cardiovasculares comprenden complicaciones del megaesófago y el megacolon infrecuentes en nuestro país (27).

La muerte súbita en el paciente chagásico ocurre principalmente entre los 30 y 50 años de edad, predominantemente en hombres. Usualmente se presenta durante las actividades de rutina, el ejercicio físico o la emoción y es de tipo instantáneo en la mitad de los casos. En contraposición con la enfermedad coronaria en la que la muerte súbita ocurre frecuentemente durante la mañana, en la enfermedad de Chagas es de predominio vespéral (de 12 a.m. a 6 p.m.). La muerte súbita suele ser más frecuente en pacientes con cardiopatía conocida (arritmia ventricular compleja o taquicardia ventricular), pero puede ser también la primera manifestación de la enfermedad o constituirse en el evento terminal en un paciente con una severa disfunción ventricular y falla cardíaca (28-38).

De acuerdo con los diferentes estadios de la enfermedad se estima que la muerte súbita ocurre en cerca del 55 al 65% de los casos, la falla cardíaca en un 25 al 30% y los fenómenos tromboembólicos en el restante 10 a 15% (27).

Desde el punto de vista anatomopatológico, los corazones de pacientes que han presentado muerte súbita pueden ser macroscópicamente "normales" o ligeramente elongados por crecimiento del ventrículo izquierdo, o evidenciar una

severa dilatación de las cavidades en pacientes con manifestaciones previas. Desde el punto de vista microscópico las mayores lesiones son de infiltración inflamatoria crónica focal o difusa principalmente constituida por células linfomononucleares, necrosis degenerativa y fibrosis de sustitución, las cuales simultáneamente afectan al miocardio contráctil, al tejido especializado de conducción y al sistema nervioso autónomo intracardiaco (30, 39, 40).

En relación con el mecanismo exacto de la muerte súbita, éste se considera difícil y complejo (41, 42), en especial por la carencia de registro electrocardiográfico en la mayoría de los pacientes que presentan el evento fatal. La naturaleza esencialmente arritmogénica de la cardiomiopatía de Chagas caracterizada por la alta densidad y complejidad de las arritmias ventriculares, el carácter fibrótico, la presencia de áreas de aquinesia o disquinesia en las que existen fibras miocárdicas preservadas (43, 44) y el mecanismo electrofisiológico de reentrada de la taquicardia ventricular confirmada en un gran número de casos durante la estimulación ventricular programada, fuertemente sugieren que la fibrilación ventricular constituye el evento terminal en muchos de los casos de muerte súbita en esta entidad. De manera menos frecuente la causa del evento fatal es una bradiarritmia (disfunción del nodo sinusal o un bloqueo AV completo), o es la consecuencia de una disociación electromecánica (27, 45-48).

La Figura 5 muestra la interacción de las alteraciones estructurales, funcionales y de los mecanismos desencadenantes en los pacientes con muerte súbita y cardiomiopatía de Chagas (27).

La Tabla 2 muestra los predictores de muerte súbita en pacientes con cardiomiopatía de Chagas (27).

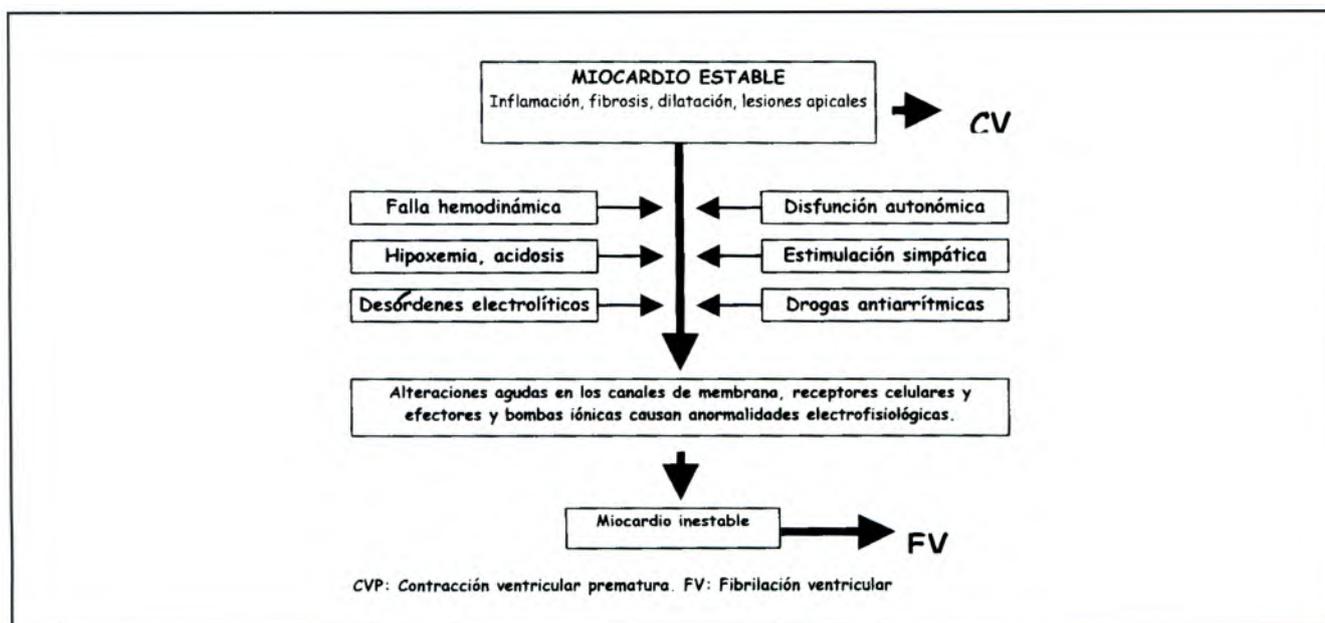


Figura 5. Interacción de las alteraciones estructurales, funcionales y de los mecanismos desencadenantes en los pacientes con muerte súbita y cardiomiopatía de Chagas.

Tabla 2. Predictores de muerte súbita en pacientes con cardiopatía de Chagas.

<p>Predictores mayores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disfunción ventricular • Taquicardia ventricular no sostenida* en un estudio de holter • Taquicardia ventricular sostenida • Pacientes recuperados de una muerte súbita • Bradiarritmias severas (disfunción nodo, bloqueo AV avanzado) • Síncope
<p>Predictores menores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potenciales tardíos (ECG de señal promediada) • Presíncope
<p>Variables sin valor pronóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extrasístoles ventriculares aisladas (holter) • Bloqueo de rama derecha aislado • Inducción de taquicardia ventricular polimorfa o fibrilación ventricular en el estudio electrofisiológico
<p>Variables para ser investigadas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variabilidad de la frecuencia • Dispersión del QT • Sensibilidad barorrefleja
<p>*Acompañada de disfunción ventricular</p>

Cardiopatía de Chagas en la Fundación Clínica A. Shaio

En nuestro estudio de carácter descriptivo, retrospectivo se evaluaron un total de 120 pacientes, 73 mujeres (60%) con una edad media de 56.7 ± 13 años (21 años - 84 años) que cumplieron con los criterios diagnósticos establecidos por la OMS. Por orden de frecuencia la procedencia de las zonas endémicas fue: 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%) (Figuras 6 y 7).

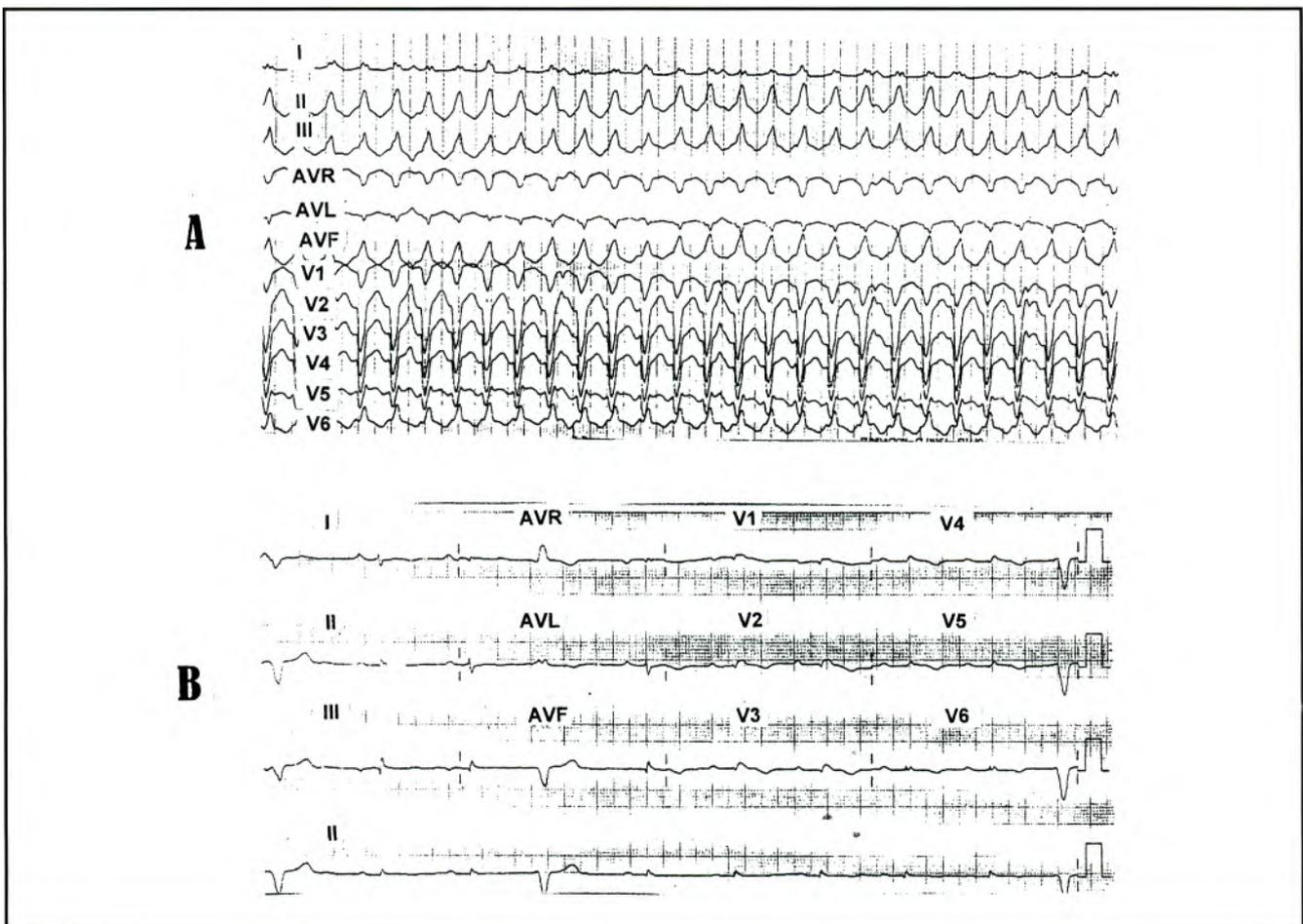


Figura 6. Mujer de 54 años con historia de muerte súbita recuperada debida a taquicardia ventricular monomórfica sostenida con morfología de bloqueo de rama izquierda, eje inferior (A). En ritmo sinusal una onda Epsilon fue observada en las derivaciones V1 y V2 con bajo voltaje generalizado (B). En esta paciente se encontró un compromiso aislado del ventrículo derecho debido a una cardiopatía chagásica que simuló una displasia arritmogénica del ventrículo derecho.

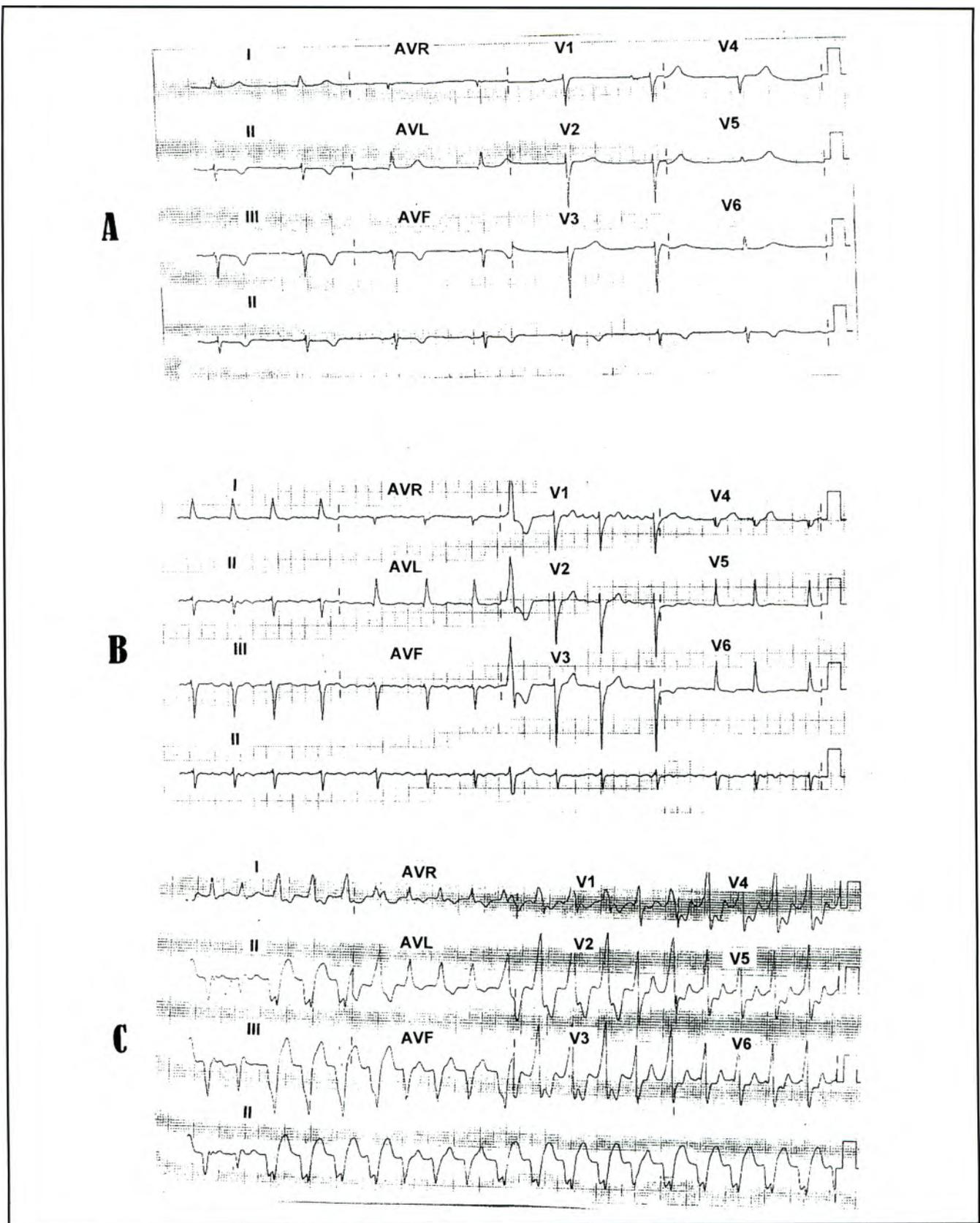


Figura 7. Mujer de 72 años con diagnóstico de cardiopatía chagásica y fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 25%. Se observan bradicardia sinusal (A), fibrilación auricular (B) y taquicardia ventricular monomórfica sostenida (C).

En 31% de los casos la radiografía de tórax fue normal. En el 15.8% se observó cardiomegalia severa. Todos los pacientes fueron sometidos a un ecocardiograma doppler color según normas internacionalmente reconocidas, encontrando una fracción media del ventrículo izquierdo de 43.3% (SD ± 16.5%) (10%-60%) y del ventrículo derecho en 23.4% (10%-40%). El estudio fue considerado como normal en el 33.6% de los casos. Se documentaron alteraciones de la contractilidad en el 42.4%, siendo estas de carácter global en el 26.5%, de localización inferior en el 7.9%, apical inferior y anterior en el 2.6% (Figura 8) y otras en el 2.4%. Se observó un compromiso generalizado y localizado del ventrículo derecho en un caso (0.8%) que sugirió una displasia arritmogénica del ventrículo derecho (Figura 9). En un 24% de los casos se evidenció una insuficiencia mitral y un 15.2% una insuficiencia tricúspidea. Un total de 11 aneurismas (9.7%) fueron observados, 63.6% de localización apical y 36.3% de localización inferior (Figura 10). Un 8.8% de los pacien-



Figura 8. Aneurisma apical documentado por ecocardiograma 2-D

tes presentaron trombos intracavitarios generalmente relacionados con aneurismas o con alteraciones globales de la contractilidad.

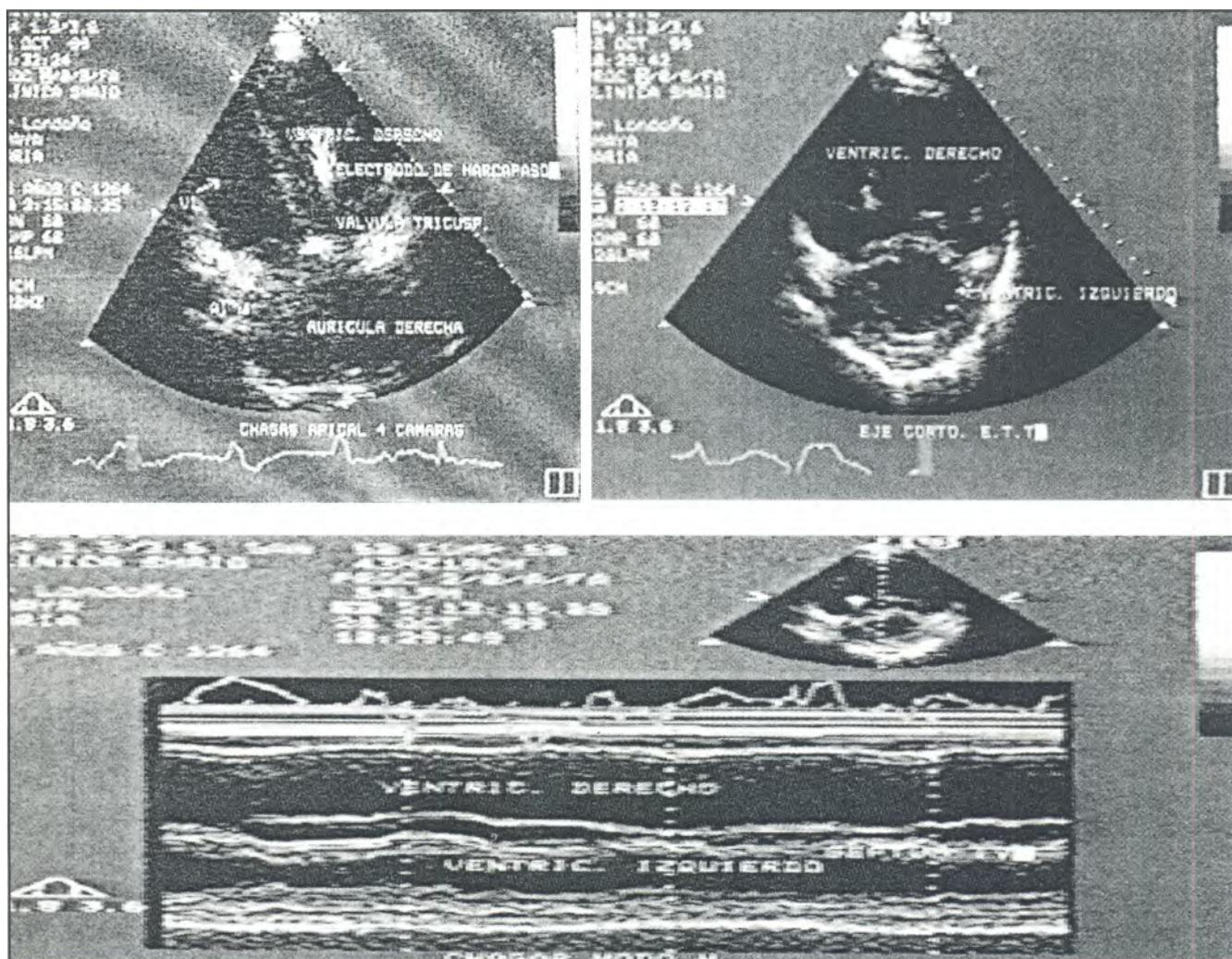


Figura 9. Compromiso aislado del ventrículo derecho que simuló una displasia arritmogénica en una paciente con diagnóstico de cardiopatía chagásica, documentada por ecocardiograma 2-D.

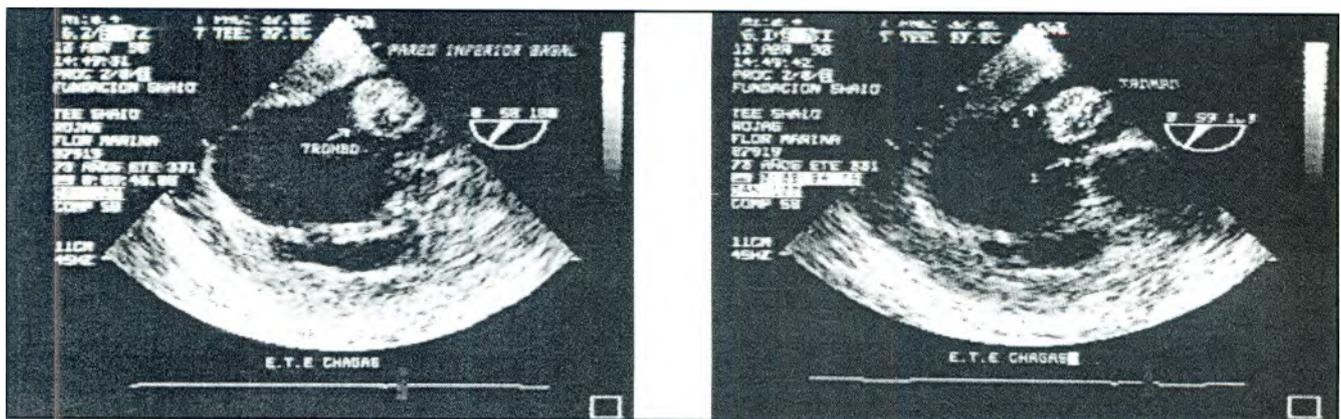


Figura 10. Aneurisma de la pared inferior con trombo intracavitario documentado por ecocardiograma TE, en una paciente con diagnóstico de cardiomiopatía chagásica.

Un total de 61 (50%) pacientes requirió de la implantación de un marcapaso definitivo. El 67% de este grupo correspondió al sexo femenino con una edad media de 55.1 ± 13.9 años. Las indicaciones de la implantación 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) en el 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. Adicionalmente en el 10% se observó asociación entre disfunción sinusal y/o bloqueo aurículo ventricular con taquicardia ventricular (49-51).

Ocho pacientes fueron sometidos a la implantación de un cardiodesfibrilador (6.6%). Efectuamos un estudio comparativo entre pacientes portadores de un cardiodesfibrilador implantable por cardiopatía isquémica y los pacientes con cardiomiopatía chagásica. Se revisaron las historias clínicas y las hojas de seguimiento. Se establecieron las características generales, fracción de eyección, tipo de arritmia, longitud de ciclo de la taquicardia, umbral de desfibrilación al implante, impedancia del electrodo de alta energía, número

de descargas proporcionadas por el dispositivo, tiempo de seguimiento y mortalidad. El grupo total lo constituyeron 26 pacientes, 18 con enfermedad coronaria y ocho con cardiomiopatía de Chagas. La edad promedio del grupo con enfermedad coronaria fue de 57.7 años ($DE \pm 8.5$ años) con 16 hombres (88.8%) y la edad del grupo de Chagas fue de 55.5 años ($DE \pm 8.7$ años), con cuatro hombres (50%). La fracción de eyección en los isquémicos fue de 31.9% ($DE \pm 10.3\%$) y en el grupo de chagas 24% ($DE \pm 8.9\%$). Las características principales relacionadas con el implante y seguimiento del dispositivo se describen en la Tabla 3.

La mortalidad en el seguimiento para los dos grupos fue del 11.1% para los isquémicos y 0% para los chagásicos. En este trabajo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con las características clínicas y los parámetros de seguimiento entre los dos grupos salvo por un mayor número de descargas por taquicardia ventricular rápida en el grupo de pacientes con enfermedad coronaria.

En relación con los hallazgos anatomopatológicos obtenidos por biopsia o cirugía en diez pacientes fueron hipertrofia (un paciente) y/o fibrosis (dos pacientes) y/o infiltrado inflamatorio crónico (tres pacientes). En ninguno de los casos fueron observados parásitos en las muestras examinadas por patología.

Tabla 3. Características relacionadas con el implante y seguimiento del cardiodesfibrilador.

Variable	Promedio Chagas (n=8)	Promedio Isquémicos (n=18)	Valor p
Umbral desfibrilación (J)	14.13 (SE±4.7)	14.31 (SE±4)	0.92
Longitud de ciclo arritmia (ms)	223.75 (SE±109.53)	270.9 (SE±93.55)	0.26
Impedancia HV (Ohmios)	48.57 (SE±17.34)	57.13 (SE±13.8)	0.18
# Choques por TV ¹	1 (SE±2.8)	4.44 (SE±9.4)	0.24
# Choques por TVR ²	0.75 (SE±2.12)	8.28 (SE±1.17)	0.01
# Choques por FV ³	1.25 (SE±2.43)	2.55 (SE±4.74)	0.47
Tiempo al primer choque	145 (SE±32.1)	168 (SE±45.4)	0.73

¹ TV: Taquicardia ventricular; ² TVR: Taquicardia ventricular refractaria; ³ FV: Fibrilación ventricular.

Finalmente en los pacientes con cardiomiopatía de Chagas 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. Delgado, Gulh y cols, efectuaron un estudio serológico y molecular (PCR) en un subgrupo de nuestros pacientes, con el objeto de evaluar respectivamente la sensibilidad de dos técnicas serológicas convencionales (Elisa, IFI) y de la reacción en cadena de la polimerasa por multiplicación enzimática *in vitro* del ADN del *Tripanosoma cruzi* (PCR) en 89 pacientes con diagnóstico de cardiopatía de Chagas, que fueron comparados con 104 individuos considerados sanos y donantes de un banco de sangre.

Los 89 pacientes cardiopatas fueron evaluados mediante test de Elisa e IFI, definiéndose 69 de ellos como verdaderos de acuerdo con los criterios de la OMS. La población control quedó finalmente conformada por 101 donantes seronegativos y sin manifestaciones clínicas. La positividad por Elisa fue del 84% y por IFI de 81% en la población de cardiopatas con una concordancia entre las pruebas de 0.9. La amplificación de PCR en sangre y suero alcanzó una sensibilidad de 63% en el grupo de cardiopatas. Los 101 donantes sanos fueron seronegativos por Elisa, IFI y PCR (52).

En conclusión, el análisis de las variables obtenidas en pacientes evaluados en la Fundación Clínica A. Shaio con diagnóstico de cardiomiopatía de Chagas demuestra que la entidad tiene una forma variable de presentación que depende del estadio clínico en el que es diagnosticada. 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, la sospecha de cardiomiopatía de Chagas debe tenerse en cuenta y confirmarse mediante un test serológico convencional. Desde el punto de vista ecocardiográfico, la cardiopatía de Chagas puede cursar con una función ventricular normal; se observan alteraciones globales o localizadas de la contractilidad generalmente en la pared inferior y apical. Los aneurismas de localización también apical y/o inferior es posible que se asocien o no a trombos intracavitarios. Puede estar presente un compromiso de la válvula mitral y tricúspidea y una 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 pueden ser también otra forma de presentación. No se establecieron diferencias estadísticamente significativas en relación con las características clínicas y parámetros de seguimiento entre los grupos de pacientes portadores de un cardiodesfibrilador implantable con diagnóstico de cardiopatía isquémica y los pacientes con

cardiomiopatía de Chagas, salvo por un mayor número de descargas por taquicardia ventricular rápida en el grupo de pacientes con enfermedad coronaria. Desde el punto de vista del estudio serológico y molecular (PCR), se demostró que el 63% de pacientes cardiopatas crónicos tenían una infección activa por *Tripanosoma cruzi*, demostrada por una reacción positiva en cadena de la polimerasa (PCR) sugiriendo por lo tanto que el parásito podría estar en la génesis, el desarrollo y la perpetuación de la enfermedad en la fase crónica y planteando también la alternativa de evaluar una terapia farmacológica etiológica en este subgrupo de pacientes.

Función autonómica y cardiomiopatía de Chagas

Morillo y colaboradores han demostrado que las alteraciones en la función autonómica cardiovascular se observan hasta en un 38 a 52% de los sujetos afectados con cardiopatía chagásica. Existe evidencia de que estas alteraciones aparecen durante la fase asintomática de la enfermedad y pueden estar relacionadas con la progresión de la cardiomiopatía. La evaluación de la función autonómica cardiovascular puede ser de utilidad 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 barorrefleja 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 logran restablecer la función autonómica cardiovascular. El impacto clínico a largo plazo de estas intervenciones es materia de intensa investigación.

La presencia de taquiarritmia ventricular maligna es frecuente en los estadios avanzados de la enfermedad. En dichos casos el implante de un cardiodesfibrilador está frecuentemente indicado y se caracteriza por una alta incidencia de descargas durante los primeros seis meses del seguimiento (53-58).

¿Es relevante la cura parasitológica de la enfermedad de Chagas?

El papel del *T. cruzi* en la patogenia de la fase aguda de la enfermedad de Chagas está ampliamente aceptada a través de un daño directo por el parásito de los tejidos del huésped. La patogénesis de la fase crónica de la enfermedad ha sido sujeta a muchos debates. Varios estudios han implicado fuertemente a fenómenos autoinmunes como el factor primario de los fenómenos patológicos asociados con esta fase. Los siguientes puntos se debaten de manera amplia en la actualidad (59):

1. **Presencia de *T. cruzi* en lesiones inflamatorias:** se ha demostrado en estudios recientes usando inmunohis-

toquímica y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) la presencia de *T. cruzi* en tejido cardíaco en más del 90% de pacientes chagásicos crónicos.

2. En la cardiomiopatía chagásica experimental en corazones heterotópicos transplantados, se ha demostrado que la presencia de parásitos en el tejido cardíaco es indispensable para la inducción del daño tisular, al ser infectados directamente con parásitos vivos, precipitando una respuesta inflamatoria dramática y la cesación de la actividad contráctil.
3. **Autoanticuerpos:** en estudios experimentales y en la enfermedad de Chagas clínica la evidencia sugiere que algunos de los anticuerpos previamente implicados en la patogénesis de la enfermedad pueden ser más la consecuencia que la causa de la lesión tisular.
4. **Efecto de la quimioterapia específica en la evolución de la enfermedad experimental y en la enfermedad clínica:** en estudios experimentales la quimioterapia específica induce aclaramiento de los parásitos y reversión de las lesiones inflamatorias y fibróticas. En los pacientes chagásicos crónicos sometidos a tratamiento específico con benznidazole se ha observado que a pesar de que en algunos casos no se logra la cura parasitológica, se ha notado una marcada reducción en la frecuencia de los cambios electrocardiográficos y una baja frecuencia en el deterioro de la condición clínica.

Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas (60-79)

Una reciente consulta técnica patrocinada por la OPS y la OMS, describe las recomendaciones sobre el tratamiento etiológico de la enfermedad. En este aparte se presenta una revisión de estos aspectos.

Diagnóstico de laboratorio

Fase aguda

En la fase aguda de la enfermedad se puede demostrar la presencia de *T. 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 *T. 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 los que se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti *T. cruzi* en el suero. La demostración de la presencia de anticuerpos se logra por medio de dos técnicas de principios diferentes o, en caso de

no contar con las dos técnicas, por una técnica repetidamente 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 empleados 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 de la de la madre.

En el contexto de trasplante de órganos

En el trasplante de órganos es necesario siempre conocer si el donante o el receptor padecen la enfermedad. Un trasplante de un órgano de un individuo infectado por *T. cruzi*, puede transmitir el parásito al receptor cuando es utilizado un órgano de donante 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 las encontradas habitualmente en la fase aguda, se resalta la importancia de un monitoreo de laboratorio constante y adecuado.

En casos de reactivación

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 concomitantemente infectados 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. Actúa por vía de la reducción del grupo nitro a radicales nitroaniones muy reactivos, los cuales a su vez reaccionan para producir metabolitos de oxígeno altamente tóxicos. El *T. cruzi* ha mostrado tener una deficiencia en la detoxificación de los metabolitos de oxígeno, particularmente el peróxido de hidrógeno.

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, preferentemente después de las comidas.

Benznidazol. Actúa por un mecanismo diferente que envuelve la modificación covalente de macromoléculas por intermediarios de nitrorreducción también tóxicos para el *T. cruzi*.

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 dos o tres tomas diarias por 30 a 60 días.

El tratamiento de la **infección congénita** se hace con nifurtimox 10-15/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. La polineuropatía y las reacciones cutáneas son más frecuentes con el 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** solo existe experiencia que indica el éxito del tratamiento cuando se usa benznidazol.

En la **fase crónica tardía**, considerada como tal la que ocurre después de la fase crónica reciente, los objetivos del tratamiento son: 1) erradicar el parásito, 2) evitar la aparición o progresión de lesiones viscerales y 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 del 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, lactancia, en casos de insuficiencia hepática o renal, o cuando existen otras lesiones graves asociadas con la enfermedad, así como en caso 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 aún tornarse negativa tras diez años o más.

Criterios de curación

Xenodiagnóstico

Existe consenso en que el seguimiento de pacientes tratados debe hacerse con métodos parasitológicos y/o serológicos. La existencia de parásitos después del tratamiento indica que este ha fallado.

Se ha demostrado que la parasitemia en el paciente chagásico es habitualmente baja, especialmente en edades comprendidas entre los 20 y los 50 años; sin embargo, hay

un número de pacientes que sistemáticamente presentan parasitemia ostensible. Este grupo guarda relación con la edad e incluye frecuentemente a niños pequeños y adultos mayores de 50 años. Es de anotar que el infectado chagásico crónico no siempre tiene parásitos circulantes en cada ml de sangre de 24 horas y durante todo el año. Así las posibilidades de obtener un examen positivo aumentan con el volumen de sangre examinado, y con el número de veces en que se proceda a realizar la investigación correspondiente. La sensibilidad del xenodiagnóstico es aproximadamente del 21%.

Hemocultivo

En estudios comparativos la sensibilidad del hemocultivo es similar a la del xenodiagnóstico natural.

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 xenodiagnósticos y/o 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.

La **conclusión** en relación con los exámenes parasitológicos en el tratamiento específico de la enfermedad de Chagas es que estos deberían ser realizados rutinariamente antes y después del tratamiento específico, siempre que se disponga de las facilidades necesarias. Se pueden emplear ambas técnicas, o una de las dos porque aportan resultados similares. Lo que se recomienda para el xenodiagnóstico es hacer dos exámenes con 40 triatomíneos cada uno, con un mes de diferencia, con lecturas a los 30 y 60 días. Estos exámenes permitirán obtener un perfil de la parasitemia del paciente lo que facilita el seguimiento.

Serología

Por varios motivos, las técnicas serológicas más recomendables son tres. Todas se encuentran disponibles en el mercado en forma de estudios diagnósticos (kits) y son de ejecución relativamente simple, ya que no necesitan de 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 ser enviado a centros especializados de referencia para su ejecución.

Se ha documentado que en pacientes crónicamente infectados 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 por lo menos de tres

en relación con el 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, o 1/8, es evidente que ese no es el curso natural de la curva de anticuerpos, si no son resultado de la acción tripanocida 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 en los adultos. Esto podría estar asociado con una infección de pocos años de evolución y por ello se le ha asignado el nombre de "**fase crónica reciente**".

Se **concluye que**, 1) el seguimiento serológico es de extrema importancia, 2) se deben realizar dos técnicas diferentes y sus resultados se deben comparar siempre con la concentración de anticuerpos inicial y 3) el seguimiento deberá hacerse por varios años. En caso que los exámenes parasitológicos sean negativos en el seguimientos de cinco a diez 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 la interpretación es que la medicación ha sido efectiva.

Reacción en cadena de polimerasa

Estudios recientes han destacado la importancia de la presencia del parásito en la evolución de la fase crónica de la infección. Por esta razón, se ha postulado 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 DNA del parásito por PCR en muestras tomadas de los pacientes se mostró sensible y específica.

Sin embargo, pocos son los estudios que evalúan el 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 el PCR tras el ensayo terapéutico con beznidazol, todos los pacientes mantuvieron resultados serológicos positivos. Los autores plantean la posibilidad que el 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

de *T. cruzi*. Sin la existencia de tales medidas es difícil justificar el tratamiento de personas infectadas con *Tripanozoma cruzi*, salvo en casos de Chagas agudo 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 *T. cruzi* candidatos para el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas

Para la evaluación paraclínica del paciente en tratamiento etiológico es necesario seguir las siguientes indicaciones:

a. 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 y/o nacionales.

b. Seguimiento paraclínico del paciente durante el tratamiento. Se debe hacer con hemograma con recuento de plaquetas, pruebas de función renal y hepática y uroanálisis a los 20, 40 y 60 días durante el tratamiento.

c. Seguimiento paraclínico postratamiento. Determinación de anticuerpos anti *T. cruzi* por las dos mismas pruebas a los 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses y así sucesivamente hasta su negativización. Recolectar una muestra de suero para los exámenes serológicos correspondientes conservando 2 ml. Se considera curado al paciente cuando hay negativización serológica persistente.

Casos especiales

1. Diagnóstico y seguimiento de la infección congénita. Como prerrequisito 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 *T. 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.

2. Trabajadores bajo riesgo de infección. Toda persona que trabaje con sueros y/o productos biológicos es susceptible de estar contaminado por *T. cruzi*.

Deben observar las normas de seguridad y realizarse exámenes serológicos periódicos.

Summary

Objective: to perform an actual review on Chagas' cardiomyopathy.

Source of data: a search of the Medline, Lilacs and Sibra data bases was performed, including the following aspects: hystoric overview, pathogenesis, pathophysiology, definition of a case, cardiac compromise spectrum, institutional and other research experience in Colombia and finally, the basis and actual approach of the etiologic treatment.

Study Selection: seventy nine studies were found with the topics related.

Data extraction: the articles were classified according to the following groups: reviews, original articles and case reports. The original articles were analyzed and then, the final review, abstract and conclusions were elaborated.

Synthesis of data and conclusions: the studies showed that Chagas' cardiomyopathy is the most frequent cardiomyopathy in Latin America with different clinical presentation and important morbimortality impact. The apparent role of the *T. cruzi* in the patogénesis of the chronic phase of the disease that is detected by PCR techniques in 63% of cases is highlighted. The PHO and WHO proposal for the etiologic treatment is presented.

Key words: Chagas' disease, sudden death, cardiomyopathy.

Referencias

1. **Moncayo A.** World health statistics Quarterly. *WHO* 1997; **51**:316.
2. **Chagas C.** Nova tripanozomic humana. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1909;16:-216.
3. **Uribe C.** Infección del *Rhodnius prolixus* por *Trypanosoma Cruzi* y *Trypanosoma Rangeli*. Bogotá: Editorial Minerva, 1929.
4. **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.
5. **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.
6. **Corredor A.** Fijación del complemento en la enfermedad de Chagas. *Rev Col Cardiol* 1961;**2**:32-42.
7. **Corredor A, Girando LE, Gaitan A.** Estudio comparativo de dos técnicas para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. *Rev Fac Med Bogotá* 1965;**x**:79-81.
8. **Corredor A, Santacruz M, Paez S, Guataname A.** Distribución de los triatomíneos domiciliarios en Colombia. *Instituto Nacional de Salud* 1990;9-144.
9. **Corredor A, Gaitán C.** "Dasybus Novemcinctus infectado con *Schizotrypanum cruzi* en condiciones naturales". *Rev Fac Med Bog* 1963; **31**: 59-64.
10. **Ucrós H.** "Distribución de los triatomíneos en Colombia". *Rev Fac Med Bog* 1960; **28**: 181-189.
11. **Ucrós H, Rey H.** "Comunicación sobre el hallazgo de *Schizotrypanum cruzi* y *Tripanosoma rangeli* en algunas regiones del oriente de Cundinamarca". *Rev Fac Med Bog* 1939; **8**: 76-78.
12. **Guhl F.** Purified *Trypanosoma cruzi* specific glucoprotein for discriminate serological diagnosis of South American Trypanosomiasis (Chagas disease) Mem Inst. Oswaldo Cruz, Rio Janeiro 1990;**85**:531-532.
13. **Caicedo J, Hernández M.** Casos de la enfermedad de Chagas en la región de Fusagasugá, Cundinamarca. *An Soc Biol Bog* 1947; **2**:185-188.
14. **Ucrós H, Rocha H, Duque M.** Consideraciones clínicas, epidemiológicas, serológicas y parasitológicas sobre 141 casos de enfermedad de Chagas. *Antioquia Médica* 1971;**21**:629-673.
15. Control de Chagas disease. Report of a WHO. Expert Committe World Health Organization, Geneva 1991, p.I.
16. **Elizari M, Chiale P.** Cardiac Arrhythmias in Chagas Heart Disease. *J Cardiovas Electrophysiol* 1993; **4**:596-608.
17. **Chiale PA, Halpern S, Nau GJ, Pprzybysky J, Tambussi M, Lazzari JO, Elizari MV, Rosenbaum MB.** Malignant ventricular arrhythmias in chronic chagasic myocarditis. *PACE* 1982;**5**:162-172.
18. **Rosenbaum M.** Chagasic Myocardiopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 1964;**7**:199-225.
19. **Hagar J, Rahimtoola S.** Chagas Heart Disease. *Curr Probl Cardiol* 1995;**12**:826-922.
20. **Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A.** Chagas disease: A clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation* 1956;**14**:1035-1060.
21. **Rossi MA.** The pattern of myocardial fibrosis in chronic Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 1991;**30**:335-340.
22. **Oliveira JSM.** A natural human model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiopathy. *Am Heart J* 1985;**110**:1092-1098.
23. **Oliveira JSM, Mello-de-Oliveira JA, Frederique U Jr.** Lima-Filho EC: Apical aneurysm of Chagas' heart disease. *Br Heart J* 1981; **46**:432-437.
24. **Oliveira JSM, Araujo RRC, Navarro MA, Muccillo G.** Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 1983;**52**:147-151.
25. **Rassi Jr A, Rassi A, Little W.** Chagas' Heart Disease. *Clin Cardiol* 2000;**23**:883-889.
26. **Puigo J, Griordano H, Suarez H, et al.** Clinical aspects in Chagas disease. In: Modoery R, Camera M, eds. Actualizaciones en la enfermedad de Chagas. Buenos Aires: 1992:27-38.
27. **Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A.** Sudden Death in Chagas' Disease. *Arq Bras Cardiol* 2001;**76**:86-96.
28. **Prata A, Lopes ER, Chapadeiro E.** Morte Súbita. In: Caçado JR, Chuster M, eds. Cardiopatía Chagásica Belo Horizonte: Oficial 1985:114-20.
29. **Prata A, Lopes ER, Chapadeiro E.** Características da morte súbita tida como não esperada na Doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* 1986;**19**:9-12.
30. **Lopes ER, Chapadeiro E, Almeida HO, Rocha A.** Contribuicao ao estudo da anatomia patológica dos coracoes de chagásicos falecidos súbitamente. *Rev Soc-Bras Med Trop* 1975;**9**:2669-82.
31. **Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F, et al.** Life expectancy análisis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol* 1985;**8**:45-46.
32. **Santana OO.** Arritmia ventricular e evolucao clinica de pacientes na fase crônica da doenca de Chagas (Dissertacao de Mestrado). Salvador: Universidade Federal de Bahia, 1987:50p.
33. **Carrasco BA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Doran D, Molina C.** Prognostic implications of clinical electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol* 1994;**43**:27-38.
34. **Silva RMFL.** Valor predictivo das variaveis clinicas e electrofisiológicas nos pacientes com cardiopatía chagásica crônica e taquicardia ventricular nao-sustentada. Análise terapéutica. (Tese). Sao Paulo: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de Sao Paulo, 1997:147.
35. **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.
36. **Menesez M, Rocha A, Silva AC, Silva AM.** Causas básicas de morte em chagásicos idosos. *Arq Bras Cardiol* 1989;**52**:75-78.
37. **Bestetti RB, Freitas OC, Muchillo G, Oliveira JSM.** Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with Chagas' disease. *Eur Heart J* 1993; **14**:1610-1614.
38. **Lopes ER, Cunha LFLR, Santos TAM, et al.** Variacoes circadianas diarias e semanais na morte súbita da Doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1993;**61**:345-348.
39. **Lopes ER, Chapadeiro E, Tafuri WL, Almeida HO, Abraao D.** Peso do coracao e tipo de morte no chagásico crônico. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1970;**12**:293-297.
40. **Andrade Z, Lopes ER, Prata SP.** Alteracoes do sistema de conducao do coracao em chagásicos acometidos de morte repentina. *Arq Bras Cardiol* 1987;**48**:5-9.
41. **Mendoza I, Moleiro P, Marques J.** Morte súbita na doenca de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1992;**59**:3-4.
42. **Fuenmayor AJ, Fuenmayor P.** Muerte súbita en pacientes con miocarditis chagásica. *Arch Inst Cardiol Méx* 1996;**66**:157-61.
43. **Barreto ACP, Higuchi ML, Luz PL, Lopes E A, Bellotti G, Mady C, et al.** Comparacao entre alteracoes histológicas da miocardiopatía da doenca de Chagas cardiomiopatía dilatada. *Arq Bras Cardiol* 1989;**52**:79-83.
44. **Lopes ER, Chapadeiro E.** Patogenia das manifestacoes cardiacas na doenca de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1995;**65**:367-75.
45. **Rassi A, Rassi Jr A, Faria GHDC, et al.** Historia natural do bloqueio

- atrioventricular total de etiología chagásica. *Arq Bras Cardiol* 1992;59 (supl II): 191.
46. Myerburg RJ, Kessler KM, Bassett AL, Castellanos A. A biological approach to sudden cardiac death: structure, function and cause. *Am J Cardiol* 1989;63:1512-1516.
 47. Dias JCP, Kloetzel K. The prognostic value of the electrocardiographic features of chronic Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1968;10:158-162.
 48. Bestetti RB, Dalbo CMR, Freitas OC, Teno LAC, Castillo OT, Oliveira JSM. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology* 1994; 84: 261-267.
 49. Rosas JF, Rodriguez DA, Jumbo L, Velasco VM, Gulh F. Chagas Disease: Clinical Spectrum for the New Millenium. *Eur* 2000; 1(D):89.
 50. Rosas F, Melgarejo I, Jumbo L, Velasco V, Jaramillo C, Rodriguez D, et al. Echocardiography Features of Chagas Disease in the New Millenium. Ninety Years Since the First Description. *Eur* 2000; 1(D):91.
 51. Rosas F, Delgado P, Jumbo L, Velasco V, Guhl F, Jaramillo C, et al. The Detection of T.cruzi by Polimerase Chain Reaction in Patients with Chagasic Cardiomyopathy is Related with the Severity of the Disease? *Eur* 2000; 1(D).
 52. Delgado P. Estudio clínico, epidemiológico, serológico y molecular de una población de pacientes con diagnóstico presuntivo de miocardiopatía Chagásica. Tesis de Grado. Universidad de los Andes. 1999.
 53. Lazzari JO. Autonomie nervous system alterations in Chagas disease. Review of the literature. In: PAHO Aci Pub Eds. Chagas and the Nervous System. Washington, Panamerican Health Organization 1994;547:72-96.
 54. Morillo CA, Villar JC, Niño J. Chagasic cardiomyopathy : A unique model of cardiac autonomic dysfunction. *Arch Maladies du Coeur* 1998;91:100.
 55. Villar JC, León H, Contreras JP, et al. Cardiac autonomic dysfunction in asymptomatic subjects with positive Chagas serology. *Cir* 1996;94:1-313.
 56. Villar JC, Niño J, Amado PM, et al. Impaired cardiac reflexes and increased QT dispersion in sudden cardiac death survivors with Chagas cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1998;19:203.
 57. Villar JC, Amado PM, Niño J, et al. Intravenous metoprolol increases tonic vagal activity in asymptomatic Chagas serology carries. *Clin Auton Res* 1999;9:66.
 58. Pava LF, Rozo MP, Morillo CA. Characterization of ICD delivered therapy in patients with Chagas cardiomyopathy. *PACE* 1999;22:A24.
 59. Urbina JA. Parasitological cure of chagas disease: Is it possible? Is it relevant?. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; vol.94 suppl 1:349-355.
 60. Tratamiento Etiológico de la Enfermedad de Chagas. Conclusiones de una Consulta Técnica, OPS, OMS, HCP, HCT 1999; 140:1-32.
 61. de Andrade ALSS, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva SA, Luquetti A PO, Travessos LR, et al. Randomized Trial of efficacy of beznidazol in treatment of early trypanosoma cruzi infection. *Lancet* 1996; 348:1407-1413.
 62. Dias JCP, Coura JR. Doença de chagas: Clínica e terapêutica. Manual prático para o clínico geral. Rio de Janeiro. Fiocruz, 1997.486.
 63. Fragata Filho AA. Tratamento etiológico da doença de Chagas. In: Socesp Cardiologia. São Paulo Athenev 1996; 2: 598-607.
 64. Storino R, Mitei J. Enfermedad de Chagas. Buenos Aires, Mosby Doyma, 1994:490.
 65. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas disease with benzodiazole: Clinical and serological evolution of patients with long - term follow up. *Am Heart J* 1994; 127:152-161.
 66. Sosa Estani S, Segura EL, Porcel BM, Ruiz A, Velazquez E, Pocol GM, Yampotis C, et al. Chemotherapy with benznidazol in children in undetermined phase o Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59:526-529.
 67. Rassi A, Lustosa ES, Carvalho MESD, et al. Sensibilidade do xenodiagnóstico em pacientes na fase crônica da doença de Chagas. Resultados Preliminares. *Rev Sos Bras Med Trop* 1991;24 (Supl1): 36-37.
 68. Lazzari JO, Freilij H. Tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica en Argentina. *Rev Patol Trop* 1998; 27 (supl): 11-16.
 69. Luquetti AO. Etiological treatment for Chagas disease. *Parasit Today* 1997; 13:127-128.
 70. Jones EM, Colley DG, Tostes S, López ER, Unenoak-Jones CL, McCurley TL. Amplification of a trypanosoma cruzi. DNA sequence from inflammatory lesions in human Chagasic Cardiomyopathy. *AMJ Trop Med Hyg* 1993; 48:348-357.
 71. Posse RA, Monzo G, Barrio V. Enfermedad de Chagas. São Paulo, Darxier, 1981.277.
 72. Wincker P, Britto C, Preira JR, Cardoso M.A, et al. Use of a simplified polymerase chain reaction procedure to detec trypanosoma cruzi en blood samples form Chagasic patients in a rural endemic area. *AMJ Trop Med Hig* 1994; 51:771-777.
 73. Manzullo E, Chuit R. Risk of death due to chronic chagasic cardiopathy. *Meem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1999; 94 (Suppl I): 317-320.*
 74. Schofield CJ. *Trypanosoma cruzi*• The vector-parasite paradox. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2000; 95: 535-544.*
 75. Nishioka S. Benznidazol na quimioprofilaxia primária da reativacao de doenca de Chagas em chagásicos crônicos em uso de corticosteróides em doses imunodepressoras: há evidencia suficiente para a recomendacao do seu uso?. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2000; 33: 83-85.
 76. Macedo V. Indeterminate form of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1999; 94 (Suppl I): 311-316.*
 77. DosReis GA. The role of tissue-infiltrating T cells in immunopathology of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1999; 94 (Suppl I): 279-280.*
 78. Dias GE, Galvao L, Eloi-Santos S. Chagas disease: Criteria of cure and prognosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1999; 94 (Suppl I): 357-362.*
 79. Setsu E, Da Silveira JF. Serological diagnosis of Chagas disease with purified and defined tripanosoma cruzi antigens. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1999; 94 (Suppl I): 285-286.*