

Artículo de Opinión

Chagas sin patología demostrable- Desafíos y dilemas

Mitelman J; Gimenez L

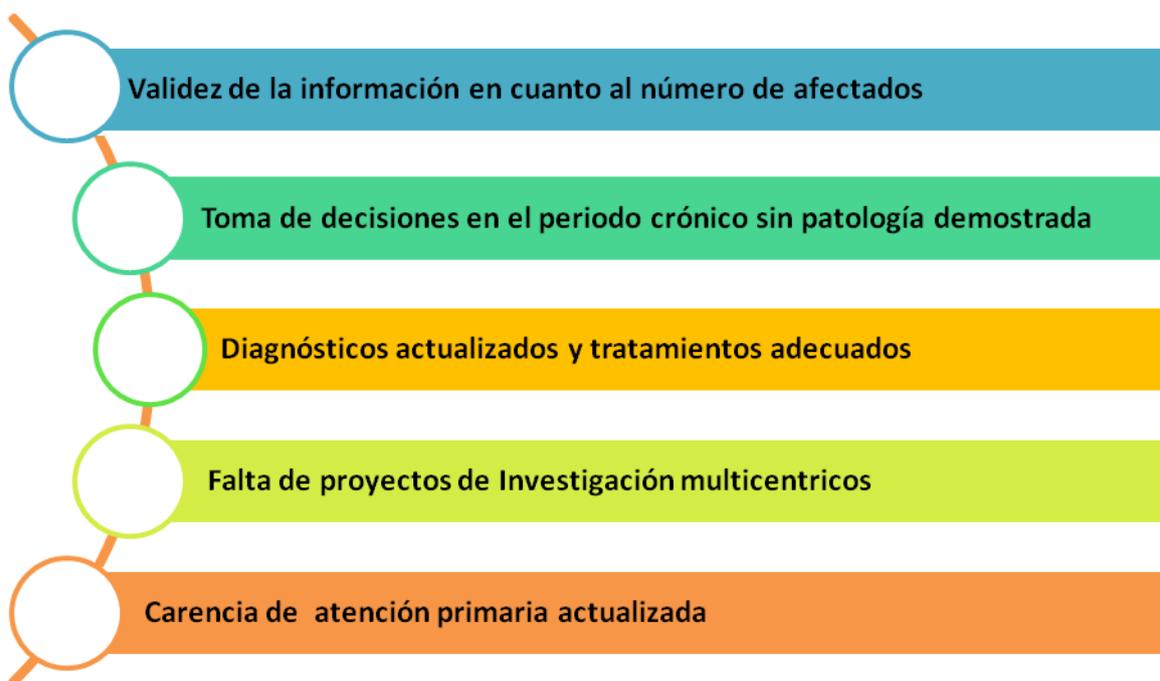
Facultad de Medicina-Fundación HA Barceló

Consejo de enfermedad de Chagas-Sociedad Sudamericana de cardiología

Red Continental de Chagas

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

Aun hoy día persisten temas pendientes en Chagas que se podrían resumir en los puntos más abajo detallados



Magnitud y severidad del problema

EN 1990 la OMS informó que se estimaba en las Américas la existencia de 18.000.000 de infectados por *Tripanosoma Cruzi*.

En el 2007 la misma organización estimó en 7.800.000 los infectados

En el 2014 se trasmitió que el número de infectados era de 5.700.000

Es decir en 25 años desaparecieron 12.300.000 infectados

Estas cifras indicarían 500.000 muertes por año

Estudios observacionales recientes que compararon la mortalidad en poblaciones con y sin diagnóstico de enfermedad de Chagas utilizando bases de datos reconocidas, analizaron veinticinco estudios, proporcionando datos sobre 10.638 pacientes, y 2739 eventos. Las estimaciones agrupadas revelaron que los pacientes con enfermedad de

Chagas tienen una tasa anual de mortalidad significativamente mayor que los pacientes no chagásicos.

Esta magnitud (estadísticamente significativa) del exceso de mortalidad pareció afectar por igual a los pacientes con síntomas leves, moderados o graves (con respecto a su base de referencia, mortalidad de fondo) (1)

Otro estudio reciente comparó en donantes de sangre las tasas de mortalidad entre los seropositivos para Chagas y los sanos. El estudio encontró que los seropositivos tenían riesgo de muerte por todas las causas 2,3 (95% CI, 1.8-3.0) veces mayor que los seronegativos.(2)

El director de la Iniciativa de Chagas en el Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal), Joaquim Gascón, manifestó que el estudio BENFIT, (el XII Taller de Chagas que se celebró en Barcelona el 3 de marzo del 2017), es una **llamada de alerta para acelerar El diagnóstico, tratamiento e investigación para la enfermedad de Chagas**. 17-18% de los pacientes tanto del grupo tratado como del grupo placebo murieron en un periodo de cinco años, **lo cual significa que unas 200.000 pacientes morirán de cardiomiopatía en los próximos cinco años. Esta cifra es comparable al número de mujeres en EEUU que morirán de cáncer de mama en el mismo período**.

En un artículo publicado en el Lancet sobre la carga económica mundial de la enfermedad de Chagas: un modelo de simulación computacional sus autores calcularon los costos de atención médica anuales y de por vida y los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) para individuos, países y regiones. Usaron una tasa de descuento del 3% para ajustar todos los costos y AVAD a los valores actuales. En promedio, una persona infectada incurre en US \$ 474 en costos de atención médica y 0 · 51 AVAD anuales. Durante su vida, una persona infectada acumula un valor presente neto promedio de \$ 3456 y 3 · 57 AVAD. A nivel mundial, la carga anual es de \$ 627 · 46 millones en costos de atención médica y 806 170 AVAD. El valor presente neto global de las personas actualmente infectadas es de \$ 24 · 73 mil millones en costos de atención médica y 29 385 250 AVAD. La conversión de esta carga en costos resulta en costos anuales por persona de \$ 4660 y costos por persona de por vida de \$ 27 684. Los costos globales son \$ 7 · 19 mil millones por año y \$ 188 · 80 mil millones por vida. Más del 10% de estos costos emanan de los Estados Unidos y Canadá, donde la enfermedad de Chagas no ha sido tradicionalmente endémica. Una proporción sustancial de la carga surge de la pérdida de productividad debido a la mortalidad temprana.(3) La carga económica de la enfermedad de Chagas es similar o superior a la de otras enfermedades importantes a nivel mundial (p. Ej., Rotavirus \$ 2,000 millones, cáncer cervical \$ 4,700 millones) incluso en EE. UU. (Enfermedad de Lyme \$ 2,5 billones), donde la enfermedad de Chagas no ha sido tradicionalmente endémico, lo que sugiere un argumento económico para una mayor atención y esfuerzos para el control de la enfermedad de Chagas.

Es importante señalar:

Que este período 1º) no representa indemnidad orgánica.

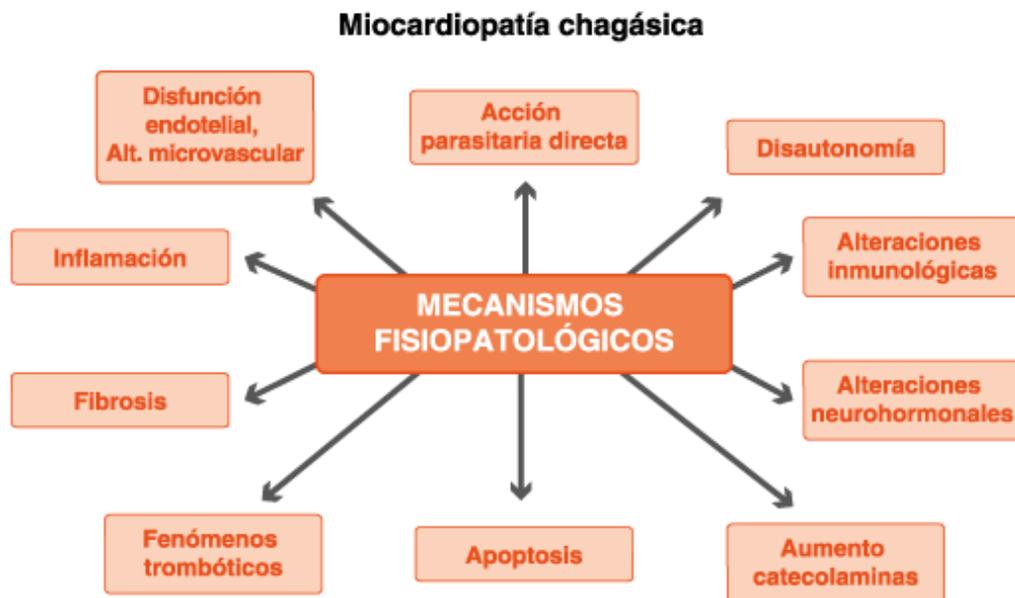
2) Es parte del proceso progresivo de la enfermedad.

Siempre es un potencial propagador de la enfermedad (transfusional-congénito-transplante, etc)

3º) La infección por sí sola constituye una situación de riesgo. Una vez instalada su magnitud no es inferior de otras situaciones como por ejemplo la del síndrome-metabólico.

4) En el 0,98% de los pacientes presentan muerte súbita (2 de mil personas/año)

Mecanismos fisiopatológicos intervinientes propuestos en el desarrollo de la miocardiopatía (4)



- **Agresión parasitaria** directa o a través de una neuraminidasa
Hay un consenso creciente de que la presencia del *T. Cruzi* es una condición necesaria y suficiente para el desarrollo de las lesiones características de la enfermedad de Chagas crónica, tanto en animales como en humanos y que la eliminación del parásito sería un pre requisito para evitar la evolución a las formas terminales de la enfermedad. (5)
El *parasito* agrediría directamente el endotelio vascular, con la secreción de una neuraminidasa que le permite remover los grupos de ácido siálico electronegativos de los fosfoesfingolípidos de membrana (los cuáles normalmente facilitan el flujo sanguíneo por rechazo electrostático) (6) aumentando la resistencia al flujo y alterando el estado normal de la micro circulación predisponiendo a la trombosis al incrementar la viscosidad y agregación plaquetaria.

Diversos estudios señalan la persistencia del parasito en todos los individuos serológicamente positivos realizados a través de técnicas de alta sensibilidad PCR (reacción de polimerasa en cadena e inmunofluorescencia.)(7)

La intermitente circulación de los parásitos podrían explicar los fenómenos de disfunción endotelial, alteraciones de la inmunidad y desbalance autonómico.

En condiciones inmunosupresoras se exagera la parasitemia, complicando el proceso inflamatorio

- **Teoría micro vascular** El endotelio es un órgano altamente especializado y metabólicamente muy activo; desempeñando un papel relevante en el mantenimiento del tono y la permeabilidad vascular así como en la modulación de la homeostasis y trombosis. Interviene en todas las fases de la inflamación aguda o crónica; produce mediadores de la vasodilatación como óxido nítrico y prostaciclina y expresa moléculas de adhesión que facilitan la adherencia y migración de los glóbulos blancos. La célula endotelial, por su ubicación entre la sangre y los tejidos, desempeña un papel crucial en la respuesta inflamatoria al controlar el ingreso de mediadores y de células inflamatorias a los sitios de la inflamación; estas funciones son reguladas por cambios en las propiedades adhesivas de las células.

Cualquiera sea el mecanismo original, provocada la alteración endotelial, aumentaría la reactividad plaquetaria y la interacción plaqueta-célula endotelial, produciéndose modificaciones en las proteínas estructurales, disturbios bioquímicos en la transducción de señales con cambios en la proliferación y función celular y respuestas inflamatorias (Una vez establecida la lesión en la microcirculación, la isquemia produciría miocitolisis, reemplazando el tejido cardíaco por fibrosis. La .agregación plaquetaria, la microtrombosis y el contacto entre linfocitos y células endoteliales contribuirían a la progresión de la enfermedad. La existencia de distintas alteraciones estructurales y funcionales de la microvasculatura coronaria llevaría a la isquemia y necrosis en focos, con posterior reparación con inflamación y fibrosis. Los cambios patológicos encontrados en la microvasculatura de los pacientes con tripanosomiasis americana crónica han sido comunicadas por diferentes autores, y la evidencia proviene de observaciones experimentales y clínicas Diversos trabajos demostrarían que los pacientes con miocardiopatía chagásica crónica presentarían anomalías en la vasomoción coronaria microvascular y epicárdica por disfunción del endotelio vascular.(8,9,10)

- **Teoría inmunológica** En los últimos años la explicación de la patología cardíaca como debida a una respuesta auto inmune ha sido cuestionada como única causa, sin embargo y progresivamente, pareciera, que cada vez mas investigadores consideran que el daño tisular es debido a una respuesta inmune con características de hipersensibilidad retardada. En última instancia, la presencia de auto inmunidad o/y de hipersensibilidad retardada implica que la regulación de la respuesta inmune no es adecuada.. Durante la última década Sterin Borda y col han estudiado el papel de anticuerpos y linfocitos en la patogenia de la miocarditis, basándose en la hipótesis de que interacciones célula-célula y anticuerpo célula mediado por receptores a neurotransmisores de fibras miocárdicas y células inmunocompetentes determinarían la aparición y evolución de la miocardiopatía. La participación predominantemente inhibitoria del sistema colinérgico muscarínico en la actividad de la IgG en el Chagas hace posible la alteración de la función cardíaca por desensibilización del receptor. Los anticuerpos podrían servir como marcadores tempranos de la disfunción autonómica del corazón. Los resultados obtenidos por diferentes investigadores confirman la alta prevalencia que presentan, entre infectados por T. cruzi, los anticuerpos antimuscarínicos. La alta prevalencia de los Ac anti M2, su rápida aparición, su asociación con alteraciones precoces en la

modulación vagal de la FC y trastornos de la repolarización reflejan una perturbación en el equilibrio autonómico. (11,12,13,14)

- **Teoría neurológica:**

El compromiso autonómico en la enfermedad de Chagas ha sido objeto de continuos estudios desde Carlos Chagas, continuando posteriormente Fritz Koberle al señalar las lesiones en el año 1955.

Estudios histológicos han evidenciado disminución de la población neuronal parasimpática. Las manifestaciones del sistema nervioso autonómico alteradas son detectadas actualmente mediante maniobras posturales, estudios de variabilidad de la frecuencia, dispersión del QT y anticuerpos antirreceptores-. La sintomatología se evidencia por bradicardia e hipotensión.

También se plantea que las alteraciones autonómicas presentes en la fase asintomática de la ECH están relacionadas con una alteración en la función del endotelio que compromete los reflejos de adaptación del sistema cardiovascular.

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

En resumen la miocardiopatía chagásica constituye una forma inflamatoria y vascular de miocardiopatía dilatada que lleva a una amplia fibrosis cardíaca con un deterioro progresivo de la función contráctil ventricular. (19,20,21,22).

Controversias:

En los debates sobre esta enfermedad existe un círculo verbal sobre la problemática de la fisiopatología que trae consecuencias para poder resolver la situación del importante número de pacientes que se encuentran en el periodo crónico sin patología demostrable de esta enfermedad al sostener :

Un grupo de profesionales considera que el parásito desencadena toda la patología y su eliminación con tratamiento parasiticida lograría la cura total.

Consideran que **no hay evidencias**, sobre el significado de las alteraciones subclínicas ya que no hay trabajos multicéntricos que avalarían los procesos fisiopatológicos que son definidos como epifenómenos sin ningún tipo de consecuencias hacia el desarrollo de la enfermedad. Cuando se utilizan métodos diagnósticos actuales sostienen que se extrapolan resultados de otras patologías. También sostienen que este periodo es relativamente benigno y que no justificaría el monitoreo sanitario continuo de los mismos por el alto costo que representaría para la salud pública. Es decir para este grupo

1º La transmisión vectorial de la infección estaría controlada,

2º Que los medicamentos parasiticidas serían eficaces para eliminar los parásitos, como así también disminuir y eventualmente abortar los deterioros cardiovasculares.

3º) que solamente con la serología, ECG y Rx de tórax sería suficiente para estudiar estos pacientes

4º) que con un control que podría llegar hasta los 5 años del examen inicial sería suficiente

5) también existe una pugna conceptual sobre si tratamiento parasiticida sería sinónimo de curación y evitaría el desarrollo de la enfermedad en estos pacientes

.Otro grupo entre los cuales nos adscribimos se apoya en las conclusiones de la Reunión Expertos TDR/OPS BS.AS 2005 en donde se estableció que la ausencia de cambios electrocardiográficos descartaría la cardiomiopatía chagásica crónica en la

mayoría de los casos con infección crónica (buena especificidad). No obstante el uso de otras herramientas diagnósticas revelarían hallazgos anormales en aproximadamente 20 a 30 % de los pacientes asintomático con ECG normal: Esta tasa de anormalidades de magnitud similar a la de los pacientes que desarrollan enfermedad clínica representa un desafío al valor de la clasificación convencional.(23)

En el Consenso Internacional sobre la reclasificación del periodo indeterminado se concluyó: Surge así el concepto que la Simple presencia de serología Reactiva debe Ser Considerada como factor de Riesgo de desarrollo de Miocardiopatía y de MS. Que esto pueda ocurrir en un Tiempo Alejado No Quita que debemos Prevenirlo configurando Protocolos que tiendan a Evitar el Remodelado, Mejoren la Disfunción Endotelial y Homogeenicen los períodos Refractarios.

Es Menester Jerarquizar el pensamiento cardiológico. Modificarlo en Relación a la Fenomenología que observamos. Él paciente debe ingresar a prevención secundaria.(24)

Partir de la fisiopatología permite seleccionar los grupos de mayor riesgo dentro de la población que debe hacer prevención.

Estos pacientes "vulnerables" deben tomar pautas de prevención secundaria aunque la enfermedad no esté clínicamente presente

Paciente con antecedente epidemiológico y triple reacción positiva para Chagas-Asintomático. Sin evidencias físicas de enfermedad cardiovascular estructural.

Es normal???

Las alteraciones subclínicas anticipan la enfermedad o son la enfermedad???

Medicina preventiva o medicina curativa???

En la práctica médica, ¿siempre se debe priorizar el resultado de los estudios para la toma de decisiones?

Cual sería la conducta en otras patologías ¿??

En un reciente artículo publicado por la Sociedad Española de cardiología (Cardiología Hoy-Blog 6 de julio del 2018) de la Dra. Ana Rodríguez-Argüeso titulado " soy diabético, ¿me buscas la isquemia?" refiere: se estima que hay más de 400 millones de **diabéticos** en el mundo, cifra que se ha doblado en el último cuarto de siglo. Esta condición duplica el riesgo de presentar patología coronaria, la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en este grupo poblacional.

Por desgracia, a menudo puede ser asintomática en ellos y debutar directamente como infarto o muerte súbita. De hecho, hasta en un 26% de los diabéticos se puede detectar isquemia silente, lo cual les expone a un riesgo hasta cinco veces mayor de sufrir eventos cardíacos.

Los estándares actuales de control de estos pacientes asintomáticos se basan en modificaciones de factores de riesgo y estilo de vida junto con terapia médica, sin embargo, su alto riesgo cardiovascular ha generado un interés sustancial en la detección precoz de la coronariopatía silente. Junto con la ergometría existen otras pruebas para identificar dicha patología de forma no invasiva como el **ecocardiograma de estrés**, el **SPECT**, el **TAC** coronario... En conclusión, comparada con la terapia estándar, la búsqueda activa de isquemia silente en la población diabética parece poder reducir gran parte de los eventos cardíacos derivados de la enfermedad coronaria, lo cual justifica la necesidad de diseñar estudios de mayor potencia estadística y reconsiderar las actuales recomendaciones. Prácticamente el mismo porcentaje de los pacientes chagasicos que desarrollarían la miocardiopatía chagásica (25 al 30 %) requerirían estudios diagnósticos tales como ergometría, ecocardiograma, Holter y aun más sofisticados y que en el caso del Chagas sostienen su no necesidad de practicarlos.

Con respecto a el electrocardiograma que en esta patología se toma como de excelencia para el seguimiento que ocurre en otras nosologías

La Comisión Especial de Servicios Preventivos de Estados Unidos (USPTF por su sigla en inglés) en reunión de un panel de expertos desaconsejó utilizar un ECG para la pesquisa de personas con bajo riesgo cardíaco y aseguró que no existe información suficiente para diferenciar entre riesgo intermedio o alto. (25)

En un trabajo de Jao Pintos Días concluye La muerte de los pacientes con infección por T. cruzi se produce, para el 70 al 80% de los casos, con una edad menor a 50 años, mientras que en la población general el 58% de las muertes están por encima de 50 años. Entre los fallecidos el 27,8% tenían ECG normal.(26)

En una revisión de la enfermedad del Dr Harry Aquatella comunica sobre hallazgos en ecocardiografía Doppler: pueden detectarse trastornos contráctiles segmentarios de las paredes del VI ,lo mas común es en la pared posteroinferior prevalencia del 20% en 1164 sujetos asintomáticos y del 23% en los sintomáticos o con IC.

Función sistólica los indeterminados tienen FS normal casi invariablemente .Entre 505 con ECG normales y FEVI del 67 %; el 13% tenían lesiones segmentarias y el 0,8 % disfunción sistólica .**Por consiguiente un ECG normal no descarta la presencia de otras anormalidades.** La disfunción sistólica puede desenmascarse por medio del estrés farmacológico.

Función diastólica. La presencia de disfunción diastólica junto con niveles elevados de BNP permitió detectar daño miocárdico inicial.(27)

- Es posible que una lluvia de eventos se desencadene imprevistamente y trunque el destino de estas personas?? O por el contrario se produce una
- **Confluencia de procesos en el surgimiento de la enfermedad y por lo tanto**
 - **Se debe buscar al paciente vulnerable**

De la anatomía patológica a la clínica hay evidencias de pacientes que no presentan lesiones con estudios convencionales.

En el estudio de **Pereira Barreto et al** evaluando 16 pacientes chagásicos asintomáticos y con ECG y radiografía de tórax normales, evidenciaron anomalías tales como hipertrofia (31%), degeneración de las fibras miocárdicas (50%), edema intersticial (43%), fibrosis (12%) e infiltrado inflamatorio (37%).(28)

Estudios anatomopatológicos de Carrasco y colaboradores (han demostrado lesiones cardíacas en pacientes sin cardiopatía aparente que fallecieron por otras causas.

Estos cambios incluyen la carditis con afectación del epicardio, miocardio y endocardio, Lesiones inflamatorias focales, generalmente aisladas, asociado a una infiltración linfocítica y miocitólisis infiltración perivascular que afecta principalmente los vasos de pequeño calibre. Estas alteraciones, aunque generalmente no presentan intensidad suficiente para llevar al deterioro de la función miocárdica a los disturbios en la conducción y génesis del impulso eléctrico del corazón que pueden ser evidenciados clínicamente o por métodos complementarios, como el electrocardiograma (ECG) y la ecocardiografía, observadas utilizando métodos que posibiliten una evaluación funcional cardíaca de carácter cuantitativo y regional. El Doppler tisular posibilitó la detección precoz de anomalías contráctiles en pacientes chagásicos en forma indeterminada y con ecocardiograma normal, particularmente en el septo interventricular, pudiendo ser útil en la estratificación de riesgo de estos pacientes.(29,30)

Lesión microvascular:

Marin Neto y Colab en un trabajo de su autoria concluye Existe amplia evidencia experimental y clínica de anomalías microvasculares funcionales y estructurales que ocurren en pacientes y amplifican la inflamación crónica en el tejido miocárdial. Es posible idear intervenciones terapéuticas apropiadas dirigidas a revertir el proceso inflamatorio y / o alteraciones autonómicas causadas por la infección por Trypanosoma cruzi. Esos trastornos microvasculares probablemente constituyan al menos un factor auxiliar que potencie o ralentice la progresión de las anomalías microvasculares para afectar positivamente la historia natural de la miocardiopatía de Chagas. (31)

Disautonomía: En un reciente trabajo *observacional, retrospectivo en el cual se incluyeron 74 Pacientes chagásicos y 28 sanos* presentado para evaluar la disautonomía con ergometría se concluyó. Los pacientes chagásicos asintomáticos sin cardiopatía demostrable presentaron durante la PEG una alta prevalencia de signos de disautonomía, como la incompetencia cronotópica y la prolongación del intervalo *qt* durante el esfuerzo. La PEG es un método diagnóstico incruento, confiable y de bajo costo para identificar pacientes disautonómicos. *Los chagásicos presentaban menor frecuencia basal, menor frecuencia cardíaca máxima y mayor frecuencia de arritmias ventriculares durante el ejercicio* (32)

En un trabajo sobre variabilidad de la frecuencia sus autores concluyen La estratificación de riesgo de sujetos con ECH en la fase asintomática se ha convertido en un reto de la investigación clínica de esta entidad: estudios previos realizados en nuestro laboratorio han documentado alteraciones importantes en el balance autonómico cardíaco caracterizado inicialmente por un incremento relativo del tono simpático con una dinámica progresiva del tono vagal que termina en una denervación total con alteración de los reflejos cardiovagales Se ha documentado una reducción progresiva de la frecuencia cardíaca y de la variabilidad concluyendo que existen alteraciones tempranas en la dinámica de la periodicidad del intervalo RR que preceden el compromiso miocárdico en pacientes con esta enfermedad . Estos hallazgos pueden ser de utilidad para la identificación temprana de sujetos seropositivos que eventualmente desarrollarán cardiomiopatía chaqásica y en quienes es importante tomar en cuenta esta variable como predictora de la evolución de la enfermedad o indicadora de seguimiento. (33)

En una presentación de los Dres Ribeiro Costa Rocha concluían: La estratificación del riesgo individual a través de métodos clínicos y no invasivos puede permitir el reconocimiento de grupos de riesgo aumentado, susceptibles de intervenciones terapéuticas. Es necesaria una reevaluación de los pacientes en este estadio (34)

En los últimos años con las técnicas del speckle tracking, han emergido nuevos indicadores que ponen de manifiesto alteraciones en el desempeño miocárdico en pacientes con serología positiva, asintomáticos y con ecocardiograma convencional normal, es decir, sin cardiopatía demostrable. (35)

Los potenciales ventriculares tardíos son frecuentemente encontrados en la enfermedad de Chagas y en un elevado número de pacientes que son totalmente asintomaticos (36.37)

El costo de los estudios de estos pacientes es notoriamente menor al screening del colesterol en personas sanas atento al número de infartos que hay por años En resumen hay un grupo de pacientes que con herramientas de diagnósticos actuales permitirían detectar escalas de riesgo de desarrollar la miocardiopatía y preventivamente ejercer sobre ellos intervenciones terapéuticas de acuerdo al tipo de lesión que presenten y separalos del grupo sin patología demostrable

Con el abordaje de la enfermedad mediante **herramientas y pruebas diagnósticas lo suficientemente validadas** y de acuerdo a la asociación entre ellas se determina hacer un seguimiento de los pacientes más comprometidos y utilizar distintas terapéuticas según el daño encontrado.

Es importante señalar que se pueden utilizar otros estudios para detectar lesiones subclínicas que tengan la misma clase de recomendación y el mismo nivel de evidencia que se utilizó en este score.

Score Integrado para detectar precozmente alteraciones que conducirían al desarrollo de complicaciones cardíacas en pacientes crónicos sin patología demostrada.

Análisis de riesgo (Mitelman-Giménez)

Tratamiento Parasiticida Benznidazol Nifurtimox En niños y adolescentes menores de 18 años Mayores de 18 años, a requerimiento de cada paciente	Exploración del sistema nervioso autónomo	Anticuerpos antireceptores muscarínicos	3	Clase I/n e C	β Bloqueantes Atenolol 25-50 mg Metoprolol 25-100 Simpaticomimético Midodrine 2,5-5 mg c/4 hs
		Ergometría	3	Clase I/n e C	
		Presurometria-Non Dipper	3	Clase IIa, n e B	
		Índice ambulatorio de rigidez arterial	3	Clase I/n e C	
		Variabilidad de la frecuencia cardíaca.	2	Clase I/n e C	
	Análisis de la dispersión del QT	2	Clase IIb/n e C		
	Exploración del endotelio:	Trombomodulina soluble	3	Clase I/n e C	Quinapril Simvastatina Bloqueantes CA Cálcicos
		Eco Doppler braquial	3	Clase I/n e C	
	Evaluación del sustrato anatómico miocárdico	Ecocardiograma Bidimensional-Doppler	4	Clase I/n e C	Lisinopril Losartan
Electrocardiograma de señal promediada		2	Clase IIIb/n e B		
Marcadores de fibrosis		3	Clase IIb/ n e C		

	Score de riesgo	Leve	1-9		
		Moderado	10-18		
		Severo	19-25		

Nuestra postura es que se debe buscar al paciente vulnerable. Consideramos que es necesario consensuar una misma visión y una estrategia para trabajar en conjunto pues la otra postura sin subestimarla no nos provee de soluciones estratégicas alternativas y creemos se debe revisar el modelo de toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas disponibles ante un paciente concreto para disminuir el riesgo del desarrollo de complicaciones invalidantes.

En resumen dos miradas absolutamente contrapuestas sobre como resolver este periodo. Hay opiniones intermedias que combinan ambas posiciones y hay opiniones que cambian según el momento que fijan posición.

Ante estrategias en conflicto, consideramos oportuno un rediseño del tablero.

Recapitulando nuestro grupo considera que el Chagas es una enfermedad progresiva, con deterioro cardíaco estructural y funcional, aun en ausencia de signos y síntomas clínicos durante el transcurso de meses o años. Los pacientes en esta situación tienen riesgo elevado de eventos cardiovasculares adversos, como muerte súbita. Mas que el control evolutivo del parasitismo, el control de los marcadores clínicos precoces. Es nuestra responsabilidad médica encarar otro enfoque diagnóstico, formular una estratificación de riesgo, determinar pronóstico y la toma decisiones clínicas

Partir de la fisiopatología permitiría seleccionar los grupos de mayor riesgo dentro de la población Estos pacientes con lesiones subclínicas deberían tomar pautas de prevención secundaria aunque la enfermedad no esté clínicamente presente

Debe haber congruencia en la búsqueda de alternativas viables

Nuevos enfoques terapéuticos

Los IECA como grupo ofrecen un efecto beneficioso sobre el endotelio mejorando la dilatación vascular mediada por flujo.

Las estatinas son fármacos eficaces para prevenir enfermedades cardiovasculares, por sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras.

Existen numerosas publicaciones que demuestran la eficacia de las estatinas en la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Mas que el control evolutivo del parasitismo, el control de los marcadores clínicos precoces

Con respecto al tratamiento parasiticida nuestra opinión es que no es una indicación terapéutica de la cardiología.(salvo en reagudizaciones durante transplantes) Si es de la cardiología el estudio criterioso de los pacientes con técnicas diagnósticas con indicaciones precisas para detectar lesiones subclínicas y realizar e indicar terapéuticas adecuadas.

El estudio Benefit concluyó que el tratamiento tripanocida con Benznidazol en pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica, redujo significativamente la parasitemia pero no redujo significativamente el deterioro clínico cardíaco a 5 años de seguimiento. (38)

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

No estamos en confrontación sobre si se debe o no desparasitar a los pacientes,(tema a nuestro criterio que no corresponde a la cardiología) ni cuestionamos las directrices actuales con sus recomendaciones. Creemos que independientemente de estas indicaciones debe controlarse la evolución clínica de estos pacientes con estudios acordados al avance de nuestra especialidad.

Eficacia de las soluciones;y factibilidad de las propuestas:

Es nuestra obligación como medicos cardiologos siendo la patologia cardiaca la determinante de la supervivencia de estos pacientes,con altos costos de salud y sociales es que debemos elaborar estrategias de prevención y terapeuticas precoces., Como escribía “Albert Einstein No pretendas que las cosas cambien si siempre actúas de la misma manera”.

Bibliografía

- 1) Cucunubá ZM, Okuwoga O, Basáñez MG, Nouvellet P. Increased mortality attributed to Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *Parasit Vectors*. 2016 Jan 27;9:42. doi: 10.1186/s13071-016-1315-x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4728795/>
- 2) Ligia Capuani, Ana Luiza Bierrenbach, Airlane Pereira Alencar, Alfredo Mendrone Jr., João Eduardo Ferreira, Brian Custer, Antonio Luiz P. Ribeiro, Ester Cerdeira Sabino. Mortality among blood donors seropositive and seronegative for Chagas disease (1996–2000) in São Paulo, Brazil: A death certificate linkage study <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005542>
- 3) Lee Y B ;Bacon K;Bottazzi M et alGlobal economic burden of Chagas disease: a computational simulation model *Al The Lancet* Volume 13, No. 4, p342–348, 2013
- 4) Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease Jose Antonio Marin-Neto, Edécio Cunha-Neto, Benedito C. Maciel and Marcus V. Simões *Circulation* 96 ;2007;115:1109-1123
- 5) Marin Neto J,Rassi A Actualización sobre la cardiopatía de la enfermedad de Chagas en el primer centenario de su descubrimiento. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(11):1211-6 –
- 6) Libby P, Alroy J, Pereyra MA. Neuraminidase from *Trypanosoma Cruzi* removes sialic acid from the surface of mammalian myocardial and endothelial cells. *J Clin. Invest*.1986; 77:127-135.
- 7) Schijman AG, Bisio M, Orellana L, Sued M, Duffy T, et al. (2011) International Study to Evaluate PCR Methods for Detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in Blood Samples from Chagas Disease Patients. *PLoS Negl Trop Dis* 5(1): e931. doi:10.1371/journal.pntd.0000931
- 8) Marin-Neto, Jose Antonio, Simoes, Marcus Vinicius, & Rassi Junior, Anis. (2013). Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 46(5), 536-541. Epub July 12, 2013. <https://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0028-2013>

- 9) Redruello M, Masoli O, Perez Baliño N y col Endothelial dysfunction in Chronic Chagas disease. Assessment with 99 mTc sestamibi Spect cold pressor test and intracoronary acetylcholine. *J Necl. Cardiol* 2003; 10:9-26
- 10) Mitelman J; Gimenez L, et al. Asociación entre Disfunción Endotelial por Prueba de Isquemia con Eco Doppler Braquial y Factor Von Willebrand en la Enfermedad de Chagas. *Rev. Argent. de Cardiol.* 2001; 69: Pág. 274-279
- 11) Sterin-Borda L, Cantore M, Pascual J, et al. Chagasic IgG binds and interacts with β adrenoceptor coupled adenylate cyclase system. *Int J Immunopharmacol* 1986; 8: 581-8
- 12) Borda ES, Pascual J, Cossio PM, Vega M, Arana RM, Sterin-Borda L. A circulating IgG in Chagas' disease which binds to β adrenoceptor of myocardium and modulates its activity. *Clin. Exp. Immunol.* 1984; 57:679-86.
- 13) Gimenez L, Mitelman J, Borda S, Borda E. Anticuerpos antirreceptores, autonómicos alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y arritmias en sujetos con enfermedad de Chagas. *Rev. Argent Cardiol.* 2003; 71: 109-13.
- 14) Mitelman J, Gimenez L, et al. Anticuerpos Antirreceptores a Neurotransmisores y su Correlación con la Alteración de la Dispersión del QT y de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca. *Reblampa* 2006. 19 (3): 408-415.
- 15) Salles G, Xavier S, et al. Prognostic value of QT Interval Parameters for Mortality Risk Stratification in Chagas' Disease. *Circulation* 2003; 108: 305-11.
- 16) . Leon H, Guzman JC, Morillo CA. Alteraciones en la dinámica no lineal de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en diferentes estadios de la enfermedad de chagas. *Revista Iberoamericana de Arritmología* 2009;1(1):48-56.
- 17) Gutierrez O;; Ramirez M; Barboza M, et al Variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con enfermedad de Chagas en fase "indeterminada". Reporte preliminar **Rev. costarric. cardiol 2009 vol.11 n.**
- 18) Crudo N. Gagliardi es al Hallazgos ergométricos en pacientes chagásicos asintomáticos con electrograma normal y sin patología evidenciable. *Rev. Argent. Cardiol* 2012;85:472-477
- 19) Mitelman J, Gimenez L, Manzullo E, Romero Villanueva H. Utilización de Métodos Diagnósticos Incruentos para la Detección de Lesiones Miocárdicas en el Período Indeterminado de la Infección Chagásica Crónica. *Rev. Argent. Cardiol.* 2000; 68:797-799
- 19) Madoery C, Guindo J, Madoery R. Electrocardiografía de alta resolución. Potenciales ventriculares tardíos en la enfermedad de Chagas. Madoery R. Camera M. Actualizaciones en la enf. de Chagas. Córdoba. Arg. 1992: 149-159.
- 20) Madoery C. Potenciales ventriculares tardíos en la miocardiopatía chagásica crónica. *Capítulos de Cardiolog.* 1993; 4:221.
- 21) Andres D et al. El papel de la fibrosis y su relación con la variabilidad de la frecuencia cardíaca en la enfermedad de Chagas. *Rev Electro y Arritmias* 2010; 1: 7-11.
- 22) Aquatella H Estado actual de la Enfermedad de Chagas en Venezuela y de su manejo terapéutico. *Gac:Med Caracas* 2003;11182):136-156
- 23) Grupo de trabajo científico OMS. Reporte sobre la enfermedad de Chagas. 17-20 abril 2005. Buenos Aires, Argentina. Actualizado en 2007. Felipe Guhl, Janis K. Lazdins-Helds Editores. www.who.int/tdr
- 24) Mordini O, et al Clasificación enfermedad de Chagas. Consenso Internacional ¿Por qué una nueva clasificación de la Enfermedad de Chagas? *Rev. Fed. Arg. Cardiol* 2010;39(3):238—239
- 25) Task Force Updates EKG Recommendations. *Annals of Internal Medicine*, online 30 de julio del 2012 .
- 26) Pinto Dias JC. Kloetzel K. The prognostic value of the electrocardiographic feature of chronic Chagas' disease. *Rev. Inst Med Trop Sao Paulo* 1968, 10:158-62

- 27) Acquatella H;Gómez Mancebo et al Imaginología en el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad de Chagas. *Art Revisión.rev argent.cardiol.*2013;81:184-
- 28)Pereira Barreto A, Serro Azul LG, Mady C et al: Forma indeterminada da Doença de Chagas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 1990, 55:347-353.
- 29) Carrasco HA, Barboza JS, Inglessis G, Fuenmayor A, Molina C. Left ventricular cineangiography in Chagas' disease: detection of early myocardial damage. *Am Heart J*1982;104: 595-602
- 30) Carrasco GHA, Palacios Pru E, Dagert de Scorza C, Molina C, Inglessis G, Mendoza RV. Clinical, histochemical and ultrastructural correlation in septal endomyocardial biopsies from chronic chagasic patients: detection of early myocardial damage. *Am. Heart J.* 1987; 113:716.
- 31) *Marín-Neto J, Simões and M Anís Rassi Junior* Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy:the role of coronary microvascular derangements”_ *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*[online]. 2013, vol.46, n.5, pp.536-541.
- 32) Crudo N. Gagliardi et al Hallazgos ergométricos en pacientes chagásicos asintomáticos con electrograma normal y sin patología evidenciable. *Rev. Argent. Cardiol* 2012;85;472-477
- 33) Leon H, Guzman JC, Morillo CA. Alteraciones en la dinámica no lineal de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en diferentes estadios de la enfermedad de chagas. *Revista Iberoamericana de Arritmología* 2009;1(1):48-56.
- 34)Ribeiro A;Costa Rocha M Forma indeterminada de la enfermedad de Chagas. Consideraciones acerca del diagnóstico y pronóstico.*Rev.Soc.Bras.Med.Trop.* 1998 Vol 31 N° 3:301-314
- 35) Tasar J;Arce Rojas ,Barbosa Marcia Alteraciones ecocardiográficas precoces en la enfermedad de Chagas crónica sin patología demostrada *Insuf Card* 2017;12(3): 106-110
- 36) Madoery C Guindo J;Esparza E et al Electrocardiografía de señal promediada en la enfermedad de Chagas *Rev. Argent.Cardiol* 1992 Vol 3 93-102
- 37) Mitelman J, Gimenez L, Manzullo E, et al. Utilización de Métodos Diagnósticos Incruentos para la Detección de Lesiones Miocárdicas en el Período Indeterminado de la Infección Chagásica Crónica. *Rev Argent Cardiol* **2000**; 68: 797-9.
- 38)Morillo C,Marin Neto A,Averzum S et al Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy *N Engl J Med* 2015;373:1295-306
- 39)Mitelman J Tratamiento parasitocida y criterios de curación. *Rev.Argent Cardiol* Vol. 76 N°4 2008