

Estado actual de la enfermedad de Chagas en Venezuela y de su manejo terapéutico*

Dr. Harry Acquatella**

RESUMEN

La campaña de control de la enfermedad de Chagas iniciada hace unos 50 años modificó significativamente su expresión epidemiológica y clínica en el país. La seroprevalencia de la población rural disminuyó desde 44,5 % en 1958 a 9,2 % en 1998. Persisten sin embargo focos de transmisión activa especialmente en estados del suroeste. Actualmente el mayor reto para interrumpir la transmisión debe hacerse con menores recursos. La miocardiopatía crónica chagásica se clasifica en 3 grupos de clínica y pronóstico diferentes. Los asintomáticos, grupo I, constituyen el 75 % de los seropositivos tienen una sobrevida casi normal. Los sintomáticos grados II y III (daño cardíaco moderado y severo respectivamente) tienen tasas de sobrevida aproximadas a los 5 años de 85 % y de 33 % respectivamente. Hoy los seropositivos viven 20 o más años más que antes de la campaña. Se presenta el análisis clínico de 965 sujetos (676 asintomáticos y 289 sintomáticos) y las muertes de 160 con sus causas posibles. Un tercio de las muertes en asintomáticos fue de causa no-cardíaca, y un tercio de las muertes en los sintomáticos fue por insuficiencia cardíaca congestiva, ($P < 0,0001$). No hubo diferencia significativa entre las muertes de los asintomáticos y los sintomáticos ocurrida súbitamente, por eventos cerebrovasculares, con dolor torácico, o de causa desconocida. Las proporciones de muerte súbita en ambos grupos fueron de 38 % y 44 % respectivamente ($P = 0,85$). Entre los avances fisiopatológicos de la literatura se describen los trastornos de la

microcirculación, la presencia de autoanticuerpos con efectos bloqueadores autonómicos, de antígeno humano leucocitario grupo A, clase II de distribución diferente en casos con y sin daño cardíaco, y la hiperactivación neuroendocrina con remodelación ventricular anormal.

Como contribuciones de nuestro grupo se señalan la utilidad de la ecocardiografía Doppler en estimar la severidad de la disfunción sistólica y diastólica, el diagnóstico no-invasivo de la lesión apical y otras lesiones segmentarias ventriculares, la presencia de disfunción endotelial coronaria, la respuesta miocárdica atenuada cronotropa e inotropa al estímulo adrenérgico por dobutamina, y el uso de enalapril en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca chagásica con aparente mejoría de la sobrevida.

Adicionalmente se revisan brevemente las opciones antiarrítmicas con drogas, ablación, procedimientos quirúrgicos y eléctricos. La amiodarona continúa como la opción de mejor costo/beneficio. Los resultados del trasplante cardíaco son muy satisfactorios y mejores que otras técnicas quirúrgicas. El uso de marcapasos prolonga la sobrevida si no hay insuficiencia cardíaca congestiva. Experiencias iniciales con estimulación sincrónica biventricular y el uso de defibriladores automáticos luce prometedor pero costoso. Las drogas parasiticidas están indicadas en casos de Chagas agudo, infección accidental, reactivación en trasplante cardíaco, o infección reciente menor de 5 años. El uso en crónicos es todavía controversial.

SUMMARY

A program of Chagas' disease control implemented about 50 years ago significantly changed the epidemiology and clinical expression of the disease in this country. The sera-prevalence of rural population diminished significantly from 44.5 % in 1958 to 9.2 % in 1998. Focal active transmission nevertheless continues mainly in southwestern states. At present the main challenge to

* Trabajo de Incorporación como Individuo de Número al Sillón XVI de la Academia Nacional de Medicina.

** Profesor Titular, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Ex-Director del Centro de Investigaciones "José Francisco Torrealba" del Ministerio de Sanidad. Cardiólogo Centro Médico de Caracas.

eradicate transmission must be carried out with diminished resources. Chronic chagasic cardiomyopathy is classified in 3 groups with distinct clinical and prognostic outcomes. Asymptomatic, group I constitutes 75 % of seropositives has an almost normal survival. Symptomatic groups II and III (moderate and advanced heart damage) had 5 years life-expectancy of about 85 % and 33 % respectively. Nowadays sera-positives live about 20 or more years longer than before the control program. Clinical analysis of 965 subjects (676 asymptomatic and 289 symptomatic) and of 160 deaths including possible causes is presented. One-third of deaths of asymptomatic patients were non-cardiac, and one-third of deaths of symptomatic were because congestive heart failure, ($P < 0.0001$). There was no significant difference between asymptomatic and symptomatic deaths occurring suddenly, with cerebrovascular events, with chest pain, and of unknown origin. The proportions of sudden death in both groups were 38 % and 44 % respectively ($P = 0.85$). Among patho-physiological recent advances are described microcirculatory derangements, presence of auto antibodies having autonomic system blockade effects, human leukocyte group A, class II antigen differences between asymptomatic and symptomatic patients, and neuro endocrine activation leading to ventricular remodelling.

Contributions from our group includes the usefulness of Doppler echocardiography in the assessment of systolic and diastolic dysfunction, the non-invasive recognition of the apical and other segmental ventricular wall abnormalities, coronary endothelial dysfunction, the attenuated myocardial chronotropic and inotropic response to adrenergic dobutamine stimulation, and the use of enalapril in the treatment of patients with congestive heart failure with apparent survival amelioration.

In addition the different antiarrhythmic options including drugs, ablation, surgical and electrical procedures are briefly discussed. Amiodarone option maintains the best cost/benefit ratio. Heart transplantation in Chagas disease offers more satisfactory results than other surgical procedures. Pacemaker implantation had an improved survival in the absence of congestive heart failure. Initial experience with synchronic biventricular pacing and internal defibrillators are encouraging but costs limits widespread use. Parasitocidal drugs are indicated for acute Chagas disease, accidental infection, infection reactivation during heart transplant, or recent infection of less than 5 years. Use for chronic disease is still controversial.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento y manejo de la enfermedad de Chagas en nuestro país ha sido objeto de investigación por parte de numerosos miembros de

esta Academia casi desde sus propios inicios. Así, Enrique Tejera realiza la primera confirmación parasitológica de esta enfermedad fuera del Brasil en 1917 (1). Posteriormente Torrealba (2,3) en los años treinta mostró la grave situación y extensión de esta enfermedad en los Llanos Centrales la cual diezaba a la población rural joven junto con el paludismo y otras enfermedades parasitarias. Para 1960 se estimaba que unas 500 000 personas estaban infestadas por *Trypanosoma cruzi* de un total de 7 millones de venezolanos (4,5) con una prevalencia tan alta de 45 % en algunos municipios, con tasas de miocardiopatía de 50 % en personas infectadas y de 20 % en la población rural total. Un hito crucial de esta enfermedad fue el desarrollo de la campaña preventiva la cual modificó su historia natural en 2 períodos de 50 años: antes y después de la campaña de control iniciada en 1951 (6).

El presente trabajo incluye algunos aspectos de la enfermedad de Chagas que considero de interés efectuados en el Hospital Universitario de Caracas (HUC), en el Centro de Investigaciones José Francisco Torrealba en San Juan de los Morros (CIT), en la consulta en el Centro Médico de Caracas (CM), y en colaboración con otros grupos. Es una ocasión propicia para reunir contribuciones que he dirigido o en las que he participado junto con colegas cuyo esfuerzo en común ha sido muy estimulante y fructífero. Los tópicos a discutir son los siguientes:

1. Repercusión de la campaña de control de la enfermedad sobre la situación epidemiológica actual. Comparación con el resto del continente.
2. Hallazgos fisiopatológicos recientes.
3. Criterios diagnósticos del sujeto chagásico asintomático y sintomático.
4. Opciones terapéuticas actuales en sujetos con miocardiopatía crónica chagásica.
5. Estado actual del tratamiento parasiticida en los sujetos infectados.

1. Cambios epidemiológicos en los últimos 50 años como consecuencia de la campaña de control de la enfermedad de Chagas en Venezuela

El creador del programa preventivo contra la enfermedad de Chagas en nuestro país fue Arnoldo Gabaldón (7). Junto con la disciplinada labor de la División de Malariología y Saneamiento Ambiental del Ministerio de Sanidad en Maracay el programa

ESTADO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

se inició en la década de 1950 a 1960, basado en la interrupción de la transmisión vectorial de la enfermedad por la combinación de vigilancia entomoepidemiológica, el uso de insecticidas residuales y la modificación de la vivienda rural en áreas endémicas por cinco décadas. Tan temprano como en 1945 al finalizar la Segunda Guerra Mundial Gabaldón pudo traer de Panamá DDT para iniciar rociamientos de viviendas como parte de la campaña de control de malaria. Sorpresivamente los reduvídeos fueron poco afectados y más bien aumentaban después de los rociamientos de DDT. Para 1949 el DDT fue remplazado por el hexaclorociclohexano (HCH), y luego sustituido por Dieldrín (6). El programa Nacional de la Vivienda Rural se inició en 1958 (8). Para abril del año 2000 se habían construido 443 522 casas rurales, las cuales albergan a unos 2 400 000 pobladores en áreas de alto riesgo (6). El área afectada original se estimó en 750 000 km². Después de 50 años ésta se redujo a unos 365 000 km², Figura 1 (9).

En los primeros diez años entre 1958-1968 las evaluaciones entomológicas iniciales mostraron unos índices de infestación de casas entre 60 %-80 %, los índices de infección fueron de 8 %-11 %, y los índices de densidad triatomíneas por casa de 30-50. Para comienzos de los 1980 constituía uno de los más extensos y efectivos programas de control de Chagas del continente (6,9,10) (Figura 2). Unas cuatro décadas después en el período 1990-1998 estos índices se redujeron respectivamente a 1,6 %-4,0 %, 0,01 %-0,6 % y a sólo 3-4 insectos por casa. La sero-prevalencia de la población rural disminuyó desde 44,5 % (I.C. 95 % 43,4 %-45,3 %) a 9,2 % (I.C. 95 %: 9,0-9,4%) para los períodos sucesivos desde 1958 a 1998 (9).

La situación epidemiológica fue evaluada en 1961 en 1 210 habitantes en Belén (Carabobo) por Puigbó (11). A su inicio 572 sujetos fueron seropositivos (47,3 %), y 198 (16,4 %) presentaban electrocardiogramas anormales. Se hizo diagnóstico de cardiopatía en 27,0 % de los sujetos seropositivos y

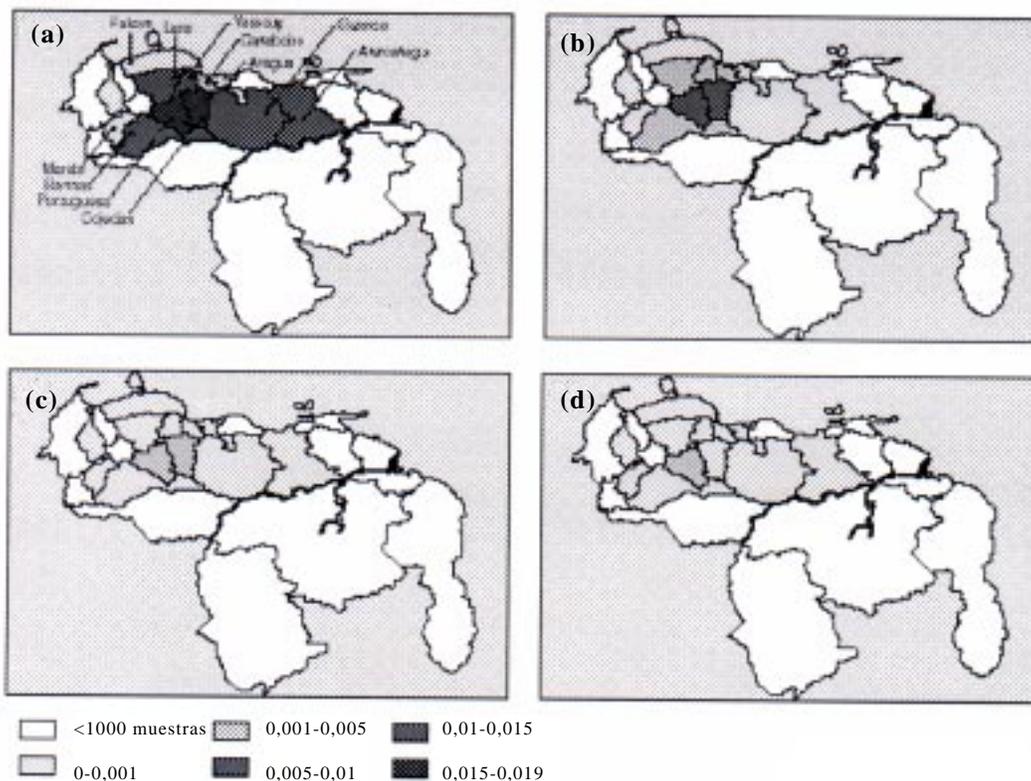


Figura 1. Fuerza de infección promedio en Venezuela para los años (a) 1956-65, (b) 1966-1975, (c) 1976-1985, y (d) 1986-1995.

Fuerza de infección es la tasa *per capita* de personas susceptibles de adquirir la infección chagásica en Venezuela. (Felicjange MD y col. Trends Parasitol 2003;19:44-49).

en 5,6 % de los sujetos seronegativos. La anomalía más común fue el bloqueo de rama derecha con hemibloqueo de subdivisión anterior izquierda. Diez años más tarde en 1971 se reevaluaron 853 sujetos. La incidencia de cardiopatía fue de 10,2 %. Se observaron nuevos casos seropositivos en 15,8 % y seronegativos en 3,8%. En 10 años hubo 81 decesos entre 853 sujetos, de los cuales 43/81 (53 %) correspondieron a miocardiopatía crónica. La tasa de mortalidad por miocardiopatía crónica fue de 5,0 % en 10 años (43/853 sujetos), o de 0,5 % por año para la población total.

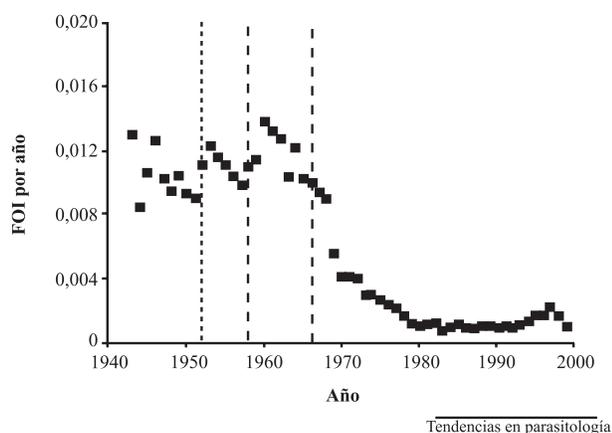


Figura 2. Fuerza de infección (FOI): tasa *per capita* de personas susceptibles de adquirir la infección chagásica desde 1945 a 1999 en Venezuela. 1953: inicio aplicación insecticidas domiciliarios. 1958: inicio programa de vivienda rural. 1968: inicio programa control nacional (Felicangeli MD y col. Trends Parasitol 2003;19:44-49).

En el Distrito Roscio del Estado Guárico (12) los porcentajes de seropositividad en la encuesta de 1 115 personas hecha entre 1961 y 1963 al inicio de la campaña profiláctica fueron de 47,8 % para la población general y de 18,2 % en los menores de 10 años. Estos porcentajes disminuyeron drásticamente en la encuesta hecha por nosotros en el CIT entre 1981 a 1984 en 5 771 personas efectuada pos-campaña. Los porcentajes de seropositividad se redujeron a 17,1% para la población general y a 0,2 % en los menores de 10 años (12,13) (Figura 3).

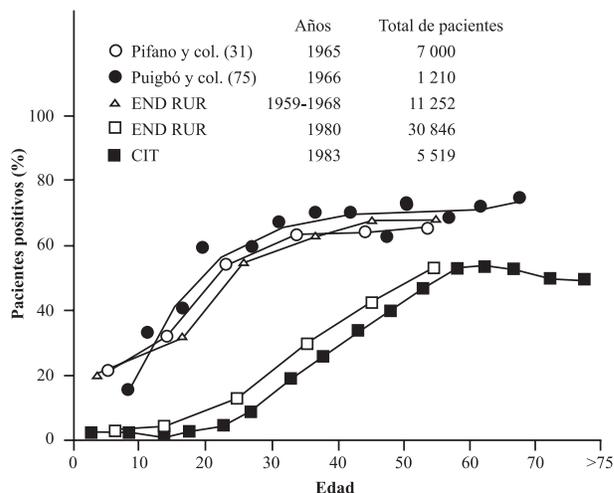


Figura 3. Diferentes encuestas serológicas efectuadas al inicio de la campaña de control (Pifano, Puigbó, Endemias Rurales) y casi 20 años después (Endemias Rurales y Centro de Investigaciones J.F. Torrealba). Se observa una drástica reducción de seropositividad en sujetos menores de 20 años de edad (Acquatella H y col., Circulation 1987;76:556-562).

Probablemente la reducción en la transmisión y en la re-infestación junto con otras mejoras pueda explicar la disminución de mortalidad atribuida a miocardiopatía crónica chagásica (MCC) observada en los Anuarios de Estadística Vital del país (12). Así, entre 1966 a 1969 el promedio de edad de muerte en los sujetos diagnosticados como MCC fue de $55,9 \pm 15,5$ años, aumentó significativamente desde 1979 a 1982 a $63,1 \pm 13,0$ años ($P < 0,001$). Antes de la campaña de control de vectores los pacientes chagásicos hacían insuficiencia cardíaca desde la edad de 20 ó 30 años y su promedio de vida era alrededor de 45 años. Después de la campaña profiláctica su promedio de vida se incrementó en casi 20 años y las formas clínicas se ven en sujetos de 50 o más años (12).

Actualmente se estima una prevalencia anual entre los donantes de sangre menor de 1 % (9). La población en riesgo de infección es menor de cuatro millones. Las tasas de transmisión de la enfermedad en niños entre 0 a 4 años disminuyeron entre 1992 a 1996 desde 1 % a 0,1 % (14). Las áreas actuales de transmisión continua están actualmente reducidas a los pie de monte entre 500 y 1 500 m de altura, y a algunos focos montañosos más elevados donde el

vector es exclusivamente el *Rhodnius prolixus*. También existen áreas no estables con focos ocasionales en regiones de llanos con vegetación permanente y en zonas costeras de transmisión muy baja (6,9).

Sin embargo, el programa de control no cubrió en igual forma los estados del Sur-Oeste de Venezuela (Barinas, Apure, Portuguesa, Cojedes). En los últimos años el programa no ha mantenido los logros y ejecuciones previamente alcanzados. Cifras de edad-prevalencia entre 1996 a 1999 muestran que los niveles de infección en niños menores de 10 años permanecen encima del objetivo de 0,5 % en Portuguesa (1,3 %), Barinas (0,9 %), y Yaracuy (0,8 %) (6). Así, Añez (15) ha descrito focos de transmisión activa recolectando 59 casos de miocarditis chagásica aguda entre 1988 y 1996 en su mayor parte provenientes de Barinas. La efectividad del programa de control también puede estimarse por encuestas entomológicas las cuales son una medida más sensible del riesgo actual de transmisión y por consiguiente de tasas futuras de infección. Aunque en los últimos diez años la prevalencia de infestación es baja ésta no ha continuado descendiendo y se han registrado reinfestación de poblados previamente fumigados.

El objetivo de interrumpir la transmisión no se ha logrado y no ha habido un progreso real en años recientes (6). No es aparente si ello se debe a una menor eficacia en el uso de los insecticidas residuales, una cobertura incompleta recientemente reducida, o a la continua re-invasión de insectos selváticos.

En el resto del continente americano aunque los programas de control se iniciaron una o varias décadas más tarde, han sido agrupados por lo que se conoce desde 1991 como la "Iniciativa del Cono Sur" (16). Esta aproximación internacional coordinada por la Oficina Panamericana de Salud ha logrado ahora la eliminación de la transmisión de la enfermedad en Uruguay y en Chile, y en grandes partes de Argentina y Brasil. Ha estimulado además la adopción de estos programas por Paraguay, Bolivia y Perú. Este modelo de cooperación internacional ha demostrado ser posible y efectivo estimulando iniciativas similares en los países Andinos y en América Central (17). El éxito de este programa internacional motivó estimar un menor número de enfermos chagásicos desde 16-18 millones para 1991, a 11 millones en 1999 (18).

Dias (19,20) clasifica en 5 estadios los grados de

desarrollo de los programas de control de Chagas. Etapa 0 se refiere a la ausencia de datos epidemiológicos o a una incapacidad del conocimiento o de investigación del problema. Todos los países se inician así incluyendo el nuestro. Actualmente el único país en esta situación es Guyana. En la mayor parte de los casos gracias al esfuerzo de personalidades especiales como Gabaldón, se inician los programas de control. Argentina, Brasil y Venezuela fueron los primeros países en hacer esta transición gracias a la existencia de personal entrenado y motivado. La Etapa 2 consiste en la eliminación de la transmisión doméstica por medio de procedimientos ya ampliamente demostrados en su costo-efectividad. Los problemas operacionales dependen sólo de mantener la organización e implementación de estos programas. Países como Uruguay, Chile, Brasil, Argentina, Paraguay, Bolivia, Nicaragua, El Salvador, Guatemala, Honduras y algunos departamentos del sur del Perú se encuentran en esta etapa y próximos a pasar a la siguiente. La Etapa 3 consiste en el control de la transmisión fortuita, cuando las poblaciones domésticas de triatomíneos han sido eliminadas y el problema técnico consiste en prevenir su nuevo establecimiento a partir de vectores selváticos que pueden adaptarse al hábitat humano. Es interesante señalar la ausencia fortuita de infestación domiciliaria en Belice, Costa Rica, Guyana, Surinam, y Guayana Francesa, pero existe el peligro de iniciar la transmisión doméstica si los vectores selváticos colonizan el hábitat humano. La Etapa 4 es la más difícil y ocurre cuando la transmisión por vectores o por transfusiones de sangres se ha reducido drásticamente. En estos casos hay la inevitable tendencia a relajar los programas de vigilancia y a reducir los recursos económicos que los mantienen, como ha ocurrido en nuestro país (6) y en algunas regiones del Cono Sur (21). La idea final del control de Chagas consiste en la ausencia de infestaciones por vectores domésticos y de casos crónicos por ausencia de transmisión significativa en más de una generación. En esta etapa sólo existirían casos esporádicos. Dias (20) se refiere al "síndrome de Acapulco" conocido localmente por el "síndrome de Chagas de Caracas". Este consiste en la transmisión de la enfermedad por un chipó marginal hambriento, de la periferia de la ciudad, que por un evento vuela y provoca una infección aguda al penetrar por una ventana de una vivienda lujosa. En este caso es posible pueda ocurrir un caso de Chagas agudo, pero el triatomíneo es incapaz de establecer una colonia

doméstica, y las autoridades de control de vectores sanitarias no tienen nada que controlar.

En conclusión, el inicio precoz del programa de control de vectores ha reducido dramáticamente la transmisión de la enfermedad en nuestro país. Este es un hecho poco usual para un país en desarrollo (6). La fuerza de infección (FI) ha sido mantenida efectivamente a niveles bajos por varias décadas (Figura 1), y por consiguiente ha disminuido enormemente el espectro de la enfermedad en la población rural pobre. El programa tiene actualmente el reto de alcanzar la erradicación de la transmisión y mantener un programa efectivo en medio de menores recursos y menor manejo centralizado. Las tasas de infestación e infección ya no disminuyen y más bien pueden estar aumentando. La experiencia venezolana puede ser útil a otras iniciativas continentales. La experiencia única de un programa a largo plazo muestra que la erradicación puede ser difícil de alcanzar ya sea por fallas de control locales o por re-infestación.

2. Avances fisiopatológicos

La fisiopatología de la enfermedad es compleja y en su mayor parte desconocida (22). En la miocarditis chagásica aguda, la penetración del parásito en el interior del cardiocito origina una destrucción mecánica y una rotura miofibrilar. En el endomicio se observa una reacción inflamatoria compuesta de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, histiocitos y macrófagos. Antígenos provenientes de *T. cruzi* sensibilizan a los linfocitos T que, eventualmente, estimulan la producción de anticuerpos por las células plasmáticas. La liberación de linfoquinas atrae y activa a los macrófagos y se estimula la producción de factor plaquetario que promueve la agregación plaquetaria intravascular por liberación de tromboxano A2. Puede observarse una intensa vasculitis y se han demostrado anomalías de la microcirculación con hiperreactividad microvascular (23-25). Estos cambios microvasculares originan isquemia focal. En células endoteliales infectadas por *T. cruzi* se produce un aumento en la producción de factores de adherencia plaquetaria y activación de sustancias vasoactivas constrictoras de origen endotelial. Histológicamente se observa destrucción del sistema nervioso autónomo incluyendo destrucción de ganglios intracardíacos, periganglionitis, perineuritis, depleción neuronal y lesión de las células de Schwann.

En la fase crónica la destrucción miofibrilar es

reemplazada por tejido fibrótico con la consiguiente hipertrofia de los miocitos remanentes. La hipertrofia y el reemplazo fibrótico conducen a un proceso de remodelación ventricular que puede tardar años en producirse (pérdida de la forma elipsoidea con tendencia a la esfericidad ventricular) con el consiguiente deterioro de función diastólica y sistólica y aparición de regurgitación mitral y tricuspídea (26). Entre las lesiones ultraestructurales se incluyen atrofia mitocondrial, edema, lisis del sistema contráctil, depósito de una sustancia glicoproteica en el sistema tubular T y en la membrana basal de los miocitos y del endotelio (27). Al contrario de lo que sucede en la fase aguda, en la fase crónica el infiltrado del endomicio es predominantemente mononuclear y linfocitario. La detección de los parásitos es muy difícil y ello ha llevado a formular la hipótesis de una miocarditis autoinmune con reactividad cruzada frente a antígenos de tejido miocárdico (23).

Hay evidencias indicativas de “camuflaje molecular” (*molecular mimicking*) entre la cadena pesada de la miosina cardíaca humana y la proteína B13 de *T. cruzi* (28). En tiras de *immunoblot* que contenían lisado de forma tripomastigotas de *T. cruzi* incubadas con anticuerpos antimiosina purificados de suero de pacientes chagásicos y un antisuero de conejo contra la proteína recombinada B13, se pudieron reconocer anticuerpos antimiosina en el 61 % de pacientes con lesión cardíaca grave, pero sólo en el 9 % de los sujetos con enfermedad de Chagas asintomáticos. La presencia de anticuerpos con reactividad cruzada en sujetos con enfermedad de Chagas con lesión cardíaca grave sugiere que la miosina cardíaca humana de cadena pesada y la proteína B13 de *T. cruzi* constituyen un par antigénico de potencial relevancia en la patogenia de la lesión cardíaca observada en la enfermedad de Chagas crónica. Otro hallazgo de “camuflaje molecular” se ha descrito entre anticuerpos chagásicos producidos por el huésped y la estructura de la segunda asa extracelular del receptor humano beta-1-adrenérgico (H26R) con la proteína ribosomal P0 y la porción terminal carboxílica de *T. cruzi* (29). Experimentos *in vitro* con estos autoanticuerpos chagásicos provocaron un efecto cronotrópico positivo en cardiomiocitos de ratas neonatales. La presencia de estos autoanticuerpos en los receptores neurotransmisores miocárdicos tendría una acción agonista con capacidad de desensibilizar o amortiguar a estos adrenoceptores. También se han encontrado anticuerpos monoclonales (MAb-

CAK20.12) capaces de reconocer antígenos de *T. cruzi* que interfieren con el acoplamiento de adrenoceptores beta y receptores colinérgicos muscarínicos (30), originando un aumento de las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico. Estos hallazgos de respuesta inmune podrían en parte explicar respuestas anormales a la estimulación adrenérgica experimental (31) o clínica a la dobutamina por pacientes con enfermedad de Chagas crónica (32).

Una de las hipótesis de trabajo más activas para explicar parte de los mecanismos que conducen al daño cardíaco implican factores de autoinmunidad. En colaboración con el laboratorio de Zulay Layrisse del IVIC y el CIT se estudió la influencia de distribución de antígenos humanos leucocitarios grupo A (HLA) clase II entre sujetos chagásicos asintomáticos y sintomáticos, y entre sujetos seropositivos y seronegativos asistentes a la consulta en San Juan de los Morros. Se observó una elevada proporción en el HLA-Dw22 (DQB1*1602 DQB1*0301) en pacientes chagásicos al compararlos con sujetos controles seronegativos (33). Luego se encontró un aumento significativo de los alelos DRB1*0101 y DQB1*0501 y del haplotipo DRB1*01 DQB1*0501 en pacientes sintomáticos al compararlos con asintomáticos (34). La comparación entre 3 grupos de chagásicos (asintomáticos, daño cardíaco leve y avanzado) confirmó un significativo aumento del haplotipo DRB1*01 DQB1*0501 en sujetos con miocardiopatía, y un incremento significativo de la frecuencia del alelo DPB1*0401 en los sujetos con daño cardíaco leve y avanzado, mientras que la frecuencia del alelo DPB1*0101 fue mayor en el grupo asintomático al compararlo con el grupo con daño avanzado. El alelo en forma homocigótica DPB1*0401 o en combinación con el alelo DPB1*2301 o 3901 fue más frecuente en los pacientes con daño cardíaco leve o avanzado. Por consiguiente la combinación de 2 de estos 3 alelos compartiendo secuencias específicas en las posiciones 8, 9, 76 y 84-87 confiere un riesgo relativo de 6,55 para desarrollar cardiopatía en sujetos seropositivos ($P = 0,041$) (35). Estos hallazgos podrían en parte explicar por que algunos sujetos desarrollan daño cardíaco y otros no, cuando ambos se infectan en el mismo medio.

El papel de sobreactivación neurohumoral ha sido enfatizado por Dávila (36), entre la hipótesis de persistencia parasitaria con respuesta autoinmune, y la hipótesis de hiperactividad tardía neurohumoral de los sistemas nervioso simpático y de renina-

angiotensina-aldosterona. La persistencia parasitaria con daño miocárdico mínimo puede estar asociada a una expectativa de vida normal. Cuando un daño segmentario alcanza más del 20 % de la masa ventricular origina una sobre-expresión neurohormonal de catecolaminas y angiotensina II de efecto tóxico miocárdico originando una remodelación ventricular progresiva. El daño parasitario inicial podría determinar el pronóstico del paciente, pero su contribución directa en la progresión de la fase crónica sería más bien limitada. La hipótesis neurogénica explicaría tanto la remodelación como la activación simpática.

3. Avances diagnósticos en sujetos asintomáticos y sintomáticos. Mortalidad y factores pronósticos

El diagnóstico de cardiopatía chagásica se basa en la tríada de antecedentes epidemiológicos, serología positiva y el síndrome clínico "chagásico" (arritmias, insuficiencia cardíaca y embolismos), electrocardiograma típico, y lesiones cardíacas características (ápex ventricular). El diagnóstico MCC se hace, sin embargo, por exclusión porque seropositividad no implica que el daño cardíaco sea necesariamente de origen chagásico.

La forma crónica de la enfermedad se clasifica en tres fases con hallazgos, evolución y pronóstico diferentes (11-13,26,27,37-44).

Las 3 fases consisten en: 1. Fase asintomática o indiferenciada o grupo I: aproximadamente un 75 % o más de sujetos seropositivos pertenecen a este grupo. El ECG es normal en más de la mitad de estos sujetos, no hay cardiomegalia radiológica, la función sistólica está preservada aunque pueden presentar disfunción diastólica discreta. Estudios ecocardiográficos han mostrado que menos de un 10 % pueden tener lesiones segmentarias del ventrículo izquierdo. Tienen sobrevida superior a 97 % a los 10 años casi similar a la población general seronegativa control normal (13,44) (Figura 4). La biopsia endomiocárdica ha mostrado lesiones ultraestructurales en forma temprana (43). 2. Daño cardíaco intermedio o grupo II (15 %): pueden presentar arritmias sintomáticas o no. Más del 80 % tienen alteraciones del ECG. Puede o no haber cardiomegalia. La función sistólica está leve a moderadamente deprimida. La mitad tienen lesión apical en el ecocardiograma bidimensional (45), hay regurgitación mitral de grado leve a moderado. Clínicamente son clasificados por el grado funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) como

ACQUATELLA H

grado I a II. Pueden presentar embolismos (46), muerte súbita. La sobrevida está disminuida a un 85 % a los 10 años (44). 3. Daño cardíaco avanzado o grupo III (5 %-10 %). Lo integran pacientes en insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en grado funcional NYHA grado III-IV. La mortalidad es alta, alrededor de 50 % a los 2 años de haber presentado insuficiencia cardíaca congestiva (Figura 4). Los Cuadros 1 y 2 muestran los hallazgos de 965 sujetos estudiados entre el CIT, HUC, y CM

clasificados por los 3 grupos clínicos.

El ECG es el instrumento preferido para detectar la lesión cardíaca en encuestas rurales por su simplicidad y por bajo costo. Las alteraciones típicas (11-13,26,37-42) incluyen: bloqueo de rama derecha y hemibloqueo anterior izquierdo, bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado o de grados más avanzados y extrasístoles ventriculares multiformes. La elevación convexa del segmento ST-T en derivaciones precordiales

Cuadro 1

Hallazgos electrocardiográficos, radiológicos y ecocardiográficos en 965 sujetos Chagas seropositivos estudiados entre 1981 y 1992 en el Centro de Investigaciones J.F. Torrealba (CIT), Hospital Universitario de Caracas (HUC) y Centro Médico de Caracas (CM)

Variable	Total	%	ASI n	%	SIN II n	%	SIN III n	%
ECG								
n	965	100	676	70	163	17	126	13
Normal	491	51	491	73	0	0	0	0
Fib Au	55	5,7	0	0	19	11,7	36	28,6
Arrit Vent	247	26	24	4	130	80	93	74
BAV 1-2	51	5,3	13	1,9	15	9,2	23	18,3
BAV 3	10	1,0	0	0	4	2,5	6	4,8
BRD	195	20	81	12	65	40	49	39
HBAI	198	21	79	12	63	39	54	44
BRI	18	1,9	4	0,6	0	0	14	11,1
Q	91	9,4	11	1,6	24	15	56	44
HVI	85	8,8	25	3,7	13	8,0	47	37,3
STT Elevado	55	5,7	7	1,0	20	12,3	28	22,2
RX n								
C/T ± SD	853		588		154		111	
	52 ± 7		49 ± 5		54 ± 6		63 ± 6	
ECO modo M								
FA % ± SD	283		95		88		100	
SMS mm ± SD			36 ± 8		29 ± 8		18 ± 8	
Masa VI g/m ²			6 ± 5		11 ± 7		23 ± 9	
VI FD r/g			88 ± 25		108 ± 35		156 ± 52	
			3,1 ± 0,6		3,4 ± 0,7		4,0 ± 1,1	
Contract ANL								
Apex	38/118	32	3/52	6	17/35	49	18/31	58
Pared Posterior	43/269	16	4/90	4	13/85	15	26/94	28

ASI = grupo asintomático (tipo I, grupo A, indiferenciado); SIN II = grupo sintomático II (daño cardíaco intermedio grado funcional NYHA I-II, grupo B); SIN III = grupo sintomático III (grado NYHA III-IV, grupo C); n = número; Fib Au = fibrilación auricular; Arrit Vent= todas las arritmias ventriculares; BAV 1-2 y BAV 3 = bloqueo atrioventricular grados 1-2, y grado 3 (completo); BRD = bloqueo avanzado rama derecha; HBAI = hemibloqueo anterior izquierdo; BRI = bloqueo avanzado rama izquierda; Q = onda Q patológica; HVI = hipertrofia ventricular izquierda; STT = elevación segmento STT convexo arriba en precordiales izquierdas; RX = tele radiografía de tórax; C/T = relación cardiotorácica x 100; FA = fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (VI) por ecocardiografía modo M; SMS = separación mitro-septal ecocardiográfica; VI FD r/g = relación radio/grosor de la cavidad del VI y promedio de la suma del grosor de la pared septal y pared posterior del VI al fin de diástole. Contractilidad anormal incluye desde hipocinesia hasta ectasia apical.

contiguas es altamente indicativa de aneurisma apical en ecocardiograma (45). El bloqueo de rama izquierda es infrecuente. En análisis espectrales de señales promediadas del ECG se han observado varias anormalidades (47-48), como una intensa atenuación del componente de baja frecuencia en posición supina y ortostática. Su significado diagnóstico predictivo de arritmias malignas y/o de muerte súbita es motivo de investigación. La prueba de esfuerzo es útil en la estimación de la capacidad funcional, en la inducción de arritmias y en la detección de incompetencia cronotrópica (49). Los estudios electrofisiológicos de sujetos con arritmias malignas indicados para la selección de fármacos antiarrítmicos (en especial tipo I) han mostrado a largo plazo resultados decepcionantes por la pronunciada predisposición proarrítmica de estos pacientes (50).

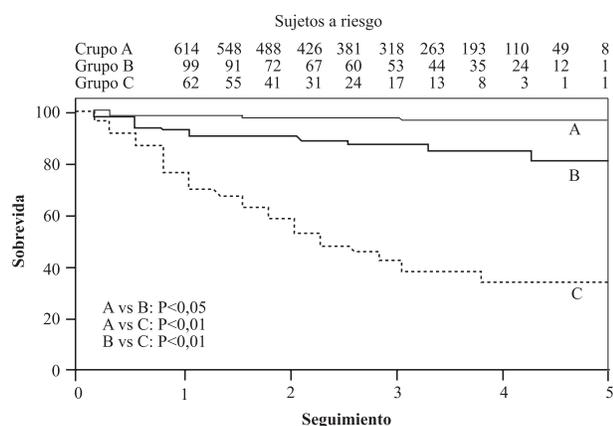


Figura 4. Análisis de Kaplan-Meier de supervivencia de 775 sujetos Chagas seropositivos estudiados en el CIT entre 1981 y 1984. Grupo A: sujetos asintomáticos, Grupo B y C: pacientes sintomáticos con daño cardíaco moderado y avanzado. Hay diferencias significativas de supervivencia entre los 3 grupos (Acquatella H y col. *Circulation* 1987;76:556-562).

La ecocardiografía permite la evaluación no-invasiva de la función sistólica, el reconocimiento de trastornos segmentarios parietales y la lesión apical chagásica (45). Cerca de un 50 % de los sujetos sintomáticos y hasta un 6 % de sujetos asintomáticos (Cuadro 1) pueden presentar desde adelgazamiento hasta aneurisma apical ventricular izquierdo por eco. Estas cifras son similares a las

Cuadro 2

Número y causas presuntivas de 160 muertes en 965 sujetos Chagas seropositivos estudiados entre 1981 y 1992 en el CIT, HUC y CM.

	Asintomáticos	%	Sintomáticos	%	P *
n	676		289		
Muertes	24	4	136	47	<0,0001
Edad años \pm SD	66 \pm 15		58 \pm 13		<0,0001
Causa deceso					
Súbita	9	38	60	44	0,85
ICC	1	4,2	52	38	0,02
ACV	2	8,3	8	5,9	0,98
No cardíaca	9	38	7	5,1	<0,0001
Dolor torácico	5	21	13	9,6	0,29
Desconocido	3	12,5	9	6,6	0,61

* P = todos por Chi-cuadrado, excepto edad por t de Student. ICC = insuficiencia cardíaca congestiva. ACV = accidente cerebro vascular.

observadas en necropsia o en cineangiocardiógrafa (26,51-53). Puede aparecer tempranamente en pacientes con miocarditis aguda chagásica (Figura 5). Su hallazgo por cualquier método puede ser útil en apoyar la presunción diagnóstica de Chagas en un paciente con cardiopatía de origen no establecido. La lesión apical puede ser pequeña como un sacabocado en "geoda", puede ser visualizada mejor en la vista ecocardiográfica de 2 cámaras que en la de 4 cámaras debido a que el ápex deformado se proyecta en dirección anterolateroinferior (45). Puede encontrarse aún en sujetos asintomáticos con ECG normal (Cuadro 1). Puede contener trombos con tasas de embolismo entre 15 % a 25 % (46). El origen patogénico de la lesión apical es desconocido e incluye disfunción autonómica parasimpática (54), grosor parietal menor susceptible al estrés de pared (51), o por isquemia de origen microcirculatorio (23).

Tempranamente en la enfermedad se puede detectar disfunción diastólica por varios métodos. La combinación de ecocardiografía por modo M con ápexcardiograma (55) mostró tiempos de relajación isovolúmic y de llenado ventricular significativamente prolongados (55). La combinación de Doppler pulsado mitral, Doppler de las venas pulmonares y Doppler tisular de la base a nivel mitral o septal, son muy útiles en la evaluación hemodinámica y de función diastólica. Se pueden reconocer los patrones de disfunción diastólica progresivos desde relajación prolongada, seudonormal y patrón de llenado restrictivo

reversible y no reversible de mal pronóstico (56-58). Más recientemente se ha utilizado Doppler tisular (DTI) para caracterizar lesiones tempranas de disfunción diastólica en sujetos chagásicos. El tiempo de contracción isovolúmica de la pared septal fue significativamente mayor en chagásicos asintomáticos al compararlo con grupo control normal (59). En pacientes con patrón de Doppler pulsado mitral seudonormal, DTI permitió reconocer con una alta sensibilidad estadística superior al 85 % en todas las paredes basales del VI a los pacientes con enfermedad de Chagas con función normal, de aquellos con patrón seudonormal patológico (60). Adicionalmente DTI a nivel del septum y de la pared libre del ventrículo derecho permitió detectar una diferencia significativa en el tiempo de contracción isovolúmica regional y disfunción diastólica ventricular derecha por diferencias en las ondas de expansión diastólica e y a, con respecto al grupo control normal (61).

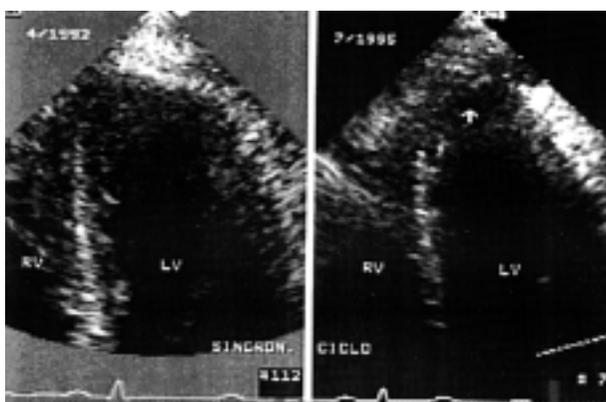


Figura 5. Panel izquierdo: vista ecocardiográfica apical de 4 cámaras en una paciente de 24 años con Chagas agudo. Presentaba hipocinesia generalizada con fracción de eyección levemente deprimida. Panel derecho: en 3 años de evolución hizo aneurisma apical (flecha). RV y LV se refieren a ventrículo derecho e izquierdo, respectivamente.

Con la intención de evaluar anomalías tempranas contráctiles en sujetos chagásicos asintomáticos o con daño leve cardíaco se utilizó el protocolo habitual de ecocardiografía de dobutamina (32). La dobutamina es primariamente un estimulante de los adrenorreceptores con efecto beta2-agonista y efecto levemente estimulante beta2-

y alfa-agonista. Los pacientes mostraron una respuesta anormal atenuada a la estimulación inotrópica y cronotrópica de la dobutamina (Figura 6), tanto en los sujetos asintomáticos como también en los que tenían trastorno contráctil regional inicial. Algunos sujetos con daño cardíaco segmentario exhibieron una respuesta "bifásica" (aumento inotrópico a dosis bajas seguido de depresión miocárdica a dosis mayores) sugestivo de miocardio viable en ausencia de lesiones coronarias obstructivas epicárdicas. Estos hallazgos pueden ser debidos a trastornos de la microcirculación coronaria con la consecuente isquemia (23,24), a sensibilidad reducida de los adrenorreceptores (30,31), a fibrosis miocárdica (27,51), o a su combinación.

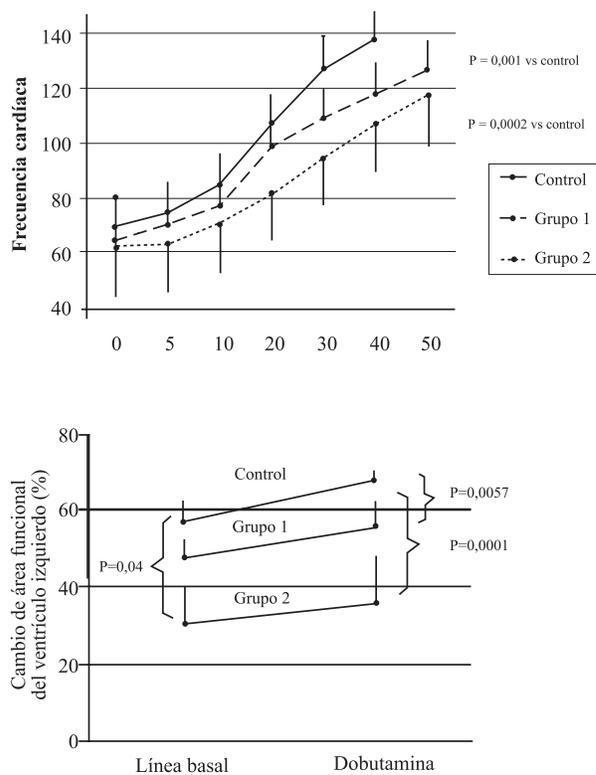


Figura 6. Ecocardiograma de dobutamina en pacientes con enfermedad de Chagas asintomático (Grupo 1) y sintomáticos con lesiones segmentaria del ventrículo izquierdo (lesión apical) (grupo 2), comparados con sujetos control normales. Se observa una respuesta cronotropa (panel superior) e inotropa (panel inferior) significativamente amortiguada en ambos grupos chagásicos en comparación con el grupo control (Acquatella H y col. JACC 1999;33:522-529).

Las arterias coronarias epicárdicas suelen ser normales e incluso dilatadas (54). Sin embargo, se describen alteraciones de la microcirculación en estudios experimentales. Hay una gama de hallazgos anormales de perfusión miocárdica por la captación y redistribución de talio-201 durante la prueba de esfuerzo (62), que incluye defectos fijos, reversibles y paradójicos. Con la colaboración del Dr. Igor Palacios se hizo un estudio de función endotelial por medio de Doppler intracoronario en 9 pacientes chagásicos con angiografía coronaria normal pero con trastornos contráctiles segmentarios (8 aneurismas apicales y 1 lesión anteroapical) (63). Los pacientes recibieron una infusión intracoronaria de acetilcolina (un potente estimulador endotelial de sustancias dilatadoras vasoactivas) la cual aumenta notablemente el flujo coronario. Por el contrario los pacientes chagásicos mostraron una disminución paradójica del flujo coronario superior a un 40 % (63), mayor que la presentada por sujetos con miocardiopatía dilatada idiopática. Este hallazgo podría ser expresión de trastornos de la microcirculación coronaria como mecanismo patogénico de isquemia miocárdica.

Para evaluar un presunto componente de disfunción autonómica renal en pacientes chagásicos sin ICC, con presiones intracardíacas normales y lesión apical angiográfica (64,65), se indujo una expansión del volumen extracelular por infusión salina iv. Los sujetos chagásicos tuvieron una natriuresis significativamente mayor que la de sujetos control no-chagásicos. Se postuló un posible efecto de una sustancia natriurética desconocida para el momento y/o disfunción autonómica. Recientemente se ha identificado al péptido natriurético tipo B (BNP) como una neurohormona cardíaca secretada específicamente como respuesta a aumentos de volumen o de sobrecarga de presión ventricular (66). Aumentos de sus niveles plasmáticos están asociados a disfunción ventricular izquierda y al deterioro de la clase funcional NYHA. Valores anormales han permitido diferenciar entre la disnea de origen cardíaco de la de origen no-cardíaco (67). Ribeiro (68) comparó los niveles de BNP entre 26 controles normales seronegativos, 136 chagásicos con fracción de eyección (FE) >40% y 15 chagásicos con FE deprimida < 40 %. BNP fue significativamente más elevado en los chagásicos con FE deprimida al compararlos con los chagásicos con FE > 40% y controles normales. Hubo una buena correlación con la FE y con la dimensión diastólica final ecocardiográfica del ventrículo

izquierdo. La concentración de BNP de 60,7 pmol/L o más tiene una sensibilidad de 80 %, especificidad de 93 %, valor predictivo positivo 52 %, y un valor predictivo negativo de 98 %. En vista del alto valor predictivo negativo se sugiere (68) que sujetos chagásicos con BNP elevados deben ser referidos para examen ecocardiográfico.

Pronóstico

El pronóstico del paciente para el momento de la primera consulta depende de la combinación de 2 condiciones: 1. Existencia de programas de control y 2. Clasificación clínica del paciente.

El análisis de 4 series diferentes de pacientes chagásicos estudiados en los últimos 70 años en nuestro país y clasificados según la campaña de control muestra mortalidades menores a lo largo del tiempo (Cuadro 3). Las series incluyen: 1. Pre-campaña de control: serie de Torrealba en Guárico (69) de 291 pacientes recogidos entre 1934 y 1958, 2. Inicio campaña de control: serie de Puigbó en Belén de 572 casos estudiados entre 1961 y 1971 (13), y 3. Pos 20 años campaña de control serie de Espinosa de Mérida (44) de 107 sujetos entre 1973 y 1983, y la serie nuestra del CIT en San Juan de los Morros de 775 sujetos entre 1981 y 1984 (12). No se incluyó la serie de Pifano (37) por no incluir cifras de mortalidad.

Cuadro 3

Cifras de sobrevivencia en porcentajes en los 3 grupos clínicos de enfermedad de Chagas crónica en series recogidas pre, al inicio y pos- 20 años (aproximadamente) del inicio de la Campaña de Control de vectores en varias regiones de Venezuela (*)

Campaña	Años	n	Seg. años	ASI	SIN II	SIN III
Pre (69)	1934-1958	291	< 2 ?	98	92	63
Inicio (13)	1961-1971	65	10	94	65	17
Pos (44)	1973-1983	107	5	98	79	19
Pos (12)	1981-1984	775	5	98	80	31

(*) La división clínica en grupos asintomáticos, y sintomáticos II y III (daño cardíaco intermedio y avanzado) agrupa a los grupos clínicos I, II y III de Puigbó y col. (12,13), y los grupos Ia y Ib, II y III de Carrasco (44), respectivamente. Seguimiento en años. n = número de sujetos chagásicos. Los números entre paréntesis corresponden a las referencias.

La serie de Torrealba consistió en 301 sujetos publicados en 7 fascículos entre 1943 y 1958, entre los cuales 291 fueron clasificados clínicamente retrospectivamente (69). Las tasas de supervivencia fueron para Chagas agudo de 90 %, en asintomáticos de 100 %, en arrítmicos de 92 %, en insuficiencia cardíaca de 63 %, y en los inclasificables (probablemente asintomáticos) de 98 % (Figura 7).

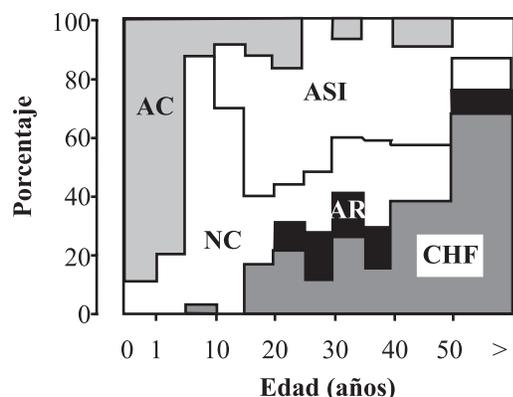


Figura 7. La altura de las columnas se refiere a los porcentajes por cada grupo de edades.

Análisis retrospectivo de 291 pacientes chagásicos examinados por Torrealba entre 1934 y 1958. Las tasas de supervivencia fueron en Chagas agudo (AC) de 90 %, en asintomáticos (ASI) 100 %, en arrítmicos (AR) de 92 %, en insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) de 63 %, y en los no clasificables (NC) 98%. La mortalidad total fue de 9%. (Acquatella H. Gaceta Médica de Caracas 1984; 92:287-295).

La mortalidad total fue de 9 %. Aunque esta serie no tiene tiempo de seguimiento (69) tiene un gran valor histórico porque constituye la única serie grande del país que ilustra la situación antes de la campaña de control. El seguimiento de 122 sujetos por 10 años del estudio de Belén (13), mostró que en 65 sujetos asintomáticos de etapa I, 77 % permanecieron estacionarios, 14 % pasaron a estadio II y 4 fallecieron; en otros 51 sujetos con daño intermedio de etapa II, 65 % permanecieron estacionarios y 18 murieron; y finalmente entre 6 casos con daño avanzado en etapa III hubo 5 muertes. Las tasas de supervivencia a los 10 años fueron respectivamente para los grupos I, II y III de 94 %, 65 % y de 17 %. En el seguimiento de Espinosa (44) con un promedio de seguimiento de casi 5 años

(rango 3 a 10 años), la supervivencia en sujetos asintomáticos con ECG normal inicial fue excelente, alrededor del 98 %, el grupo II con daño intermedio fue de 77 %, y el grupo III en insuficiencia cardíaca fue de sólo 19 % a los 5 años y de 9 % a los 10 años. En nuestro estudio de 775 sujetos del CIT en San Juan de los Morros (12) las tasas de supervivencia a los 5 años fueron para los pacientes del grupo asintomático (intervalos de confianza de 95 %) entre 97,0 % a 98,7 %, con daño cardíaco intermedio entre 72,3 % a 86,2 % y con daño cardíaco avanzado entre 14,2 % y 48,8 %. Algo más de la mitad de los pacientes con signos de congestión venosa fallecieron a los 2 años (12).

Las causas presuntivas de 160 muertes ocurridas en 965 sujetos seropositivos entre 1981 y 1992 se detallan en el Cuadro 2. Los pacientes fueron agrupados en 676 asintomáticos (70 %) y 289 sintomáticos (30 %). Los porcentajes de muerte fueron significativamente diferentes, 4 % y 47 %, ($P < 0,0001$), más de diez veces elevado en el grupo sintomático. No hubo diferencias significativas entre los porcentajes de muerte súbita, accidente cerebrovascular, muerte con dolor torácico, o de causa desconocida, entre ambos grupos. Entretanto que los pacientes sintomáticos morían significativamente por insuficiencia cardíaca y los asintomáticos por causa no cardíaca, $P < 0,0001$ en ambos. Un hallazgo interesante fue la proporción similar de muerte súbita entre los sujetos con síntomas o sin ellos, motivo de preocupación por no disponer de métodos que nos permitan detectar a tiempo a estos sujetos. Los pacientes sintomáticos fallecen casi una década antes que los asintomáticos. Debe enfatizarse que la población estudiada ha estado sometida entre 20 y 30 años a la campaña de control, la presencia de Chagas agudo fue muy rara o inexistente, lo que supone una drástica reducción de la transmisión activa y/ de superinfección.

En el Cuadro 4 se muestran los análisis de supervivencia (Kaplan-Meier) de 6 series de pacientes chagásicos (12,26,44,69,70-72). El promedio de seguimiento en las 6 series fue de 60 meses (rango 28-144). Como la terminología usada en los diversos trabajos fue diferente, entre el total de pacientes de cada serie sólo se muestran los pacientes con "daño cardíaco avanzado", "en ICC", o con "grado funcional NYHA III o IV". El promedio de supervivencia fue al primer año alrededor de 67 %, a los 3 años alrededor de 35 % y a los 5 años cerca de un 27 %. La causa de muerte de estos sujetos fue por ICC en un 42 % (rango 36 % a 50 %), por muerte súbita en

Cuadro 4

Estudios de sobrevida (método Kaplan-Meier) de pacientes chagásicos con insuficiencia cardíaca severa (Clase NYHA III-IV)

Autor	Año	n	Seg total	Edad (meses)	Edad (años)	1	2	3	5
Espinosa (44)	'85	34	59	55±11	77	47	39	19	
Acquatella (12)	'87	62	28±18	59±12	66	56	38	31	
Espinosa (70)*	'91	17	144	53±12	60	36	19		
Hagar (26)	'91	20	56±9		89	59	40	30	
Mady (71)*	'94	41	30±25	40±9	73		58		
		32			38		16		
Rodríguez (72)*	'98	188	48±36	54±13	70	50	36	28	

Año: año publicación. n: número de pacientes. Promedio ± DS. Los números se refieren al número de años de seguimiento. Hagar: disfunción ventricular izquierda. Mady 2 grupos: grados NYHA III y grado IV, respectivamente. *Estudios uni y multivariados. Los números entre paréntesis corresponden a las referencias.

un 44 % (rango 36 % a 64 %), y de causas no cardíacas en el resto. Así, en el trabajo del CIT (12) los pacientes con ICC grado III-IV tuvieron una sobrevida a los 3 años de sólo 38 %, y de 28 % a los 5 años (72).

Del análisis de Cox de regresión múltiple de los factores predictivos de muerte a los 4 años promedio de seguimiento entre 960 sujetos hubo 108 decesos (72). Se seleccionaron los casos con estudio ecocardiográfico (95 asintomáticos y 188 pacientes). Factores predictivos significativos fueron grupo clínico NYHA III-IV ($P < 0,0001$), separación mitro-septal en eco modo M > 22 mm ($P = 0,003$), bloqueo de primero o segundo grado ($P = 0,003$), relación cardiorádica radiológica $\geq 0,55$ ($P = 0,012$), elevación del segmento ST-T en ECG de derivaciones precordiales ($P = 0,014$), edad ≥ 56 años ($P = 0,028$), y presencia de bloqueo de rama derecha ($P = 0,045$). Los pacientes con aneurisma apical en ecocardiografía bidimensional tuvieron un aumento de mortalidad ($P < 0,001$).

4. Manejo terapéutico actual de los sujetos con miocardiopatía crónica chagásica

Tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca

En los últimos decenios se han obtenido reducciones sustanciales en mortalidad y en mejoría de calidad de vida en pacientes con ICC de origen

isquémico y no-isquémico (73-78). El uso de drogas inhibitoras o bloqueadoras del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y más recientemente avances en el conocimiento de la activación neurohormonal en ICC ha motivado la realización de numerosos ensayos multicéntricos en especial en miocardiopatía dilatada de origen isquémico. El tratamiento actual "cuádruple" de ICC, incluye 1. diuréticos con restricción salina, 2. uso cauteloso de digital, 3. inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), o bloqueadores de angiotensina II, y/o inhibidores de aldosterona, y 4. beta-bloqueadores de tercera generación.

Basado en los resultados del estudio CONSENSUS (73) de mejor sobrevida de pacientes con ICC grado NYHA III-IV (su mayoría isquémicos), se efectuó un ensayo multicéntrico sobre el efecto de enalapril en pacientes chagásicos en ICC grado III-IV NYHA. Cuatro centros participaron (CIT de San Juan de los Morros y del HU, Hospital Vargas de Caracas y en Valencia). El ensayo doble ciego comparó el tratamiento "tradicional" de dieta hiposódica, diuréticos, digoxina, vasodilatadores no IECA y placebo "enalapril", con el mismo tratamiento más enalapril (79). Se estudiaron 35 sujetos (24 hombres) seguidos por $8,4 \pm 4,5$ meses. La edad promedio fue de $54,4 \pm 6,6$ años. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en edad, sexo, grado NYHA, presión arterial, frecuencia cardíaca, fracción de eyección por ecocardiografía bidimensional, masa ventricular izquierda, relación cardio-torácica, grado Lown de arritmia ventricular, índice de calidad de vida, o en la cantidad de digoxina o de furosemina usada. Hubo 13 muertes. Se apreció una sobrevida mayor (Kaplan-Meier) en el grupo enalapril de 73 % en comparación con el grupo control de 43 % ($P = 0,043$, Cox-Mantel). El intervalo de confianza del 95 % fue de 0,826 a 9,68. Entre 10 variables predictivas de mortalidad por análisis uni y multivariado, fueron significativas la relación cardiorádica $> 0,55$ ($P = 0,006$) y el uso de placebo ($P = 0,048$). El grado NYHA disminuyó significativamente en el grupo enalapril al compararlo con el grupo control ($P < 0,0001$). Estos resultados determinaron la interrupción temprana de este estudio planeado para incluir 100 pacientes.

Hay otros ensayos terapéuticos de corta duración sobre drogas de acción en el sistema renina-angiotensina. Khoury y col. (80) determinaron niveles plasmáticos de norepinefrina, aldosterona y

renina, antes y después de digitalización aguda con metil-digoxina y administración oral de enalapril por 4 días. El estudio se efectuó en 6 pacientes chagásicos y en 9 no-chagásicos en grado funcional III-IV. Todos los pacientes de ambos grupos tenían una marcada y similar activación neurohormonal. Presentaron una diuresis copiosa y mejoraron por lo menos 1 grado funcional con el tratamiento. La digoxina indujo una reducción significativa de los niveles de norepinefrina, aldosterona y actividad de renina plasmática. Enalapril indujo una disminución adicional no-significativa en norepinefrina y aldosterona al compararla con los niveles pos-digital. Roberti y col. (81) en un ensayo aleatorio, ciego, cruzado, comparó el efecto de captopril vs. placebo en 18 pacientes con MCC en grado funcional III o IV NYHA. Estudiaron las dimensiones del ventrículo izquierdo, niveles de neurohormonas, electrolitos y arritmias ventriculares. Todos los pacientes recibieron digoxina y furosemida y fueron divididos en 2 grupos. Cada grupo recibió droga o placebo por 6 semanas y luego los grupos fueron cruzados. Un grupo recibió captopril en dosis crecientes hasta 150 mg/día por 6 semanas y otro grupo recibió placebo. El grupo captopril presentó estadísticamente una reducción significativa de la frecuencia cardíaca, de los niveles de catecolaminas urinarias, del número de dupletas ventriculares, con un aumento significativo de las cifras de renina plasmática. No hubo muertes durante la duración del estudio por 3 meses.

Tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardíaca

Varios procedimientos quirúrgicos se han intentado pero se han abandonado por no ofrecer tasas de sobrevida aceptables. Se incluyen la cardiomioplastia (82) y la resección ventricular parcial u operación de Batista (83). Aunque la resección del aneurisma apical y de zonas arritmogénicas por *mapeo* eléctrico (84) permite controlar arritmias refractarias a tratamiento médico, el gran desarrollo de los diferentes métodos de ablación ofrecen alternativas menos cruentas.

Hoy en día la mejor sobrevida para pacientes chagásicos en ICC de grado funcional III-IV NYHA se ha obtenido por el trasplante cardíaco. Bocchi (85) en un estudio multicéntrico de 16 hospitales en Brasil que incluyó 720 receptores de trasplantes cardíacos ortotópicos, seguidos por un promedio de cerca de 3 años (rango 1 mes a casi 14 años)

compararon las tasas de sobrevida de 117 pacientes trasplantados por miocardiopatía crónica chagásica con las de 407 sujetos trasplantados por miocardiopatía dilatada idiopática y con 196 sujetos trasplantados por miocardiopatía isquémica. La sobrevida a los 1, 4, 8 y 12 años respectivamente fueron para miocardiopatía crónica chagásica de 71 %, 57 %, 55 % y 46 %, entretanto que las de miocardiopatía idiopática fueron de 69 %, 57 %, 40 %, y 32 %, y las de miocardiopatía isquémica fueron de 69 %, 57 %, 40%, y 32%, respectivamente ($P < 0,027$) en favor de miocardiopatía chagásica. Las causas de muerte en los trasplantados chagásicos fueron infección (10,3 %), rechazo (10,3 %), y neoplasia (4,3 %). Se observó muerte por reactivación de la infección por *T. cruzi* en 2 pacientes, y por infección en otros 2 pacientes. Estos resultados son sorprendentemente buenos y paradójicos ante la mortalidad usualmente elevada de pacientes chagásicos en insuficiencia cardíaca avanzada. El desarrollo de infección chagásica aguda en el corazón trasplantado (86) es un reto peculiar que implica vigilancia parasitaria y tratamiento en el pre y posoperatorio con benznidazol.

Manejo antiarrítmico

Aproximadamente alrededor de un tercio de las muertes ocurre súbitamente, desde 22 % (10/45) (87), 37% (40/108) (72), y 41 % (44). Unas dos terceras partes de los pacientes pueden presentar episodios de síncope o casi-síncope debidos a taquicardia ventricular sostenida o no-sostenida (50). En los pacientes con taquicardia no-sostenida se observan trastornos de conducción en dos tercios de los pacientes (50,88), y en 94 % presentan taquicardia sostenida (50). En pacientes con taquicardia ventricular sostenida en una serie (89) se encontró trastorno contráctil en el apex en más de la mitad de los pacientes mientras que en otra serie sólo se observó en un tercio (88). La combinación de trastorno de conducción severo con lesión apical debe de alertar al clínico de una alta predisposición al desarrollo de taquicardia ventricular sostenida. Un estudio comparativo de sobrevida entre dos estrategias de selección del tratamiento antiarrítmico ideal (89), uno por medio de estimulación eléctrica programada con mexiletina, flecainida o propafenona, y el otro por el uso empírico de amiodarona, no mostró diferencia estadística en mortalidad a los 5 años de seguimiento, 20 % y 27 % respectivamente.

Por los elevados costos de la estimulación eléctrica programada se recomienda iniciar uso empírico de amiodarona y si ésta falla aplicar el otro método. Existe una larga experiencia con amiodarona desde los trabajos iniciales de Rosenbaum (90) en arritmias ventriculares de grados superiores a Lown III, con aparente efecto beneficioso (91).

La utilización de antiarrítmicos del grupo I (quinidina, procainamida o disopiramida) aumenta la mortalidad a causa de un importante efecto proarrítmico y por la aparición de *torsade de pointes* (50). Tal situación fue probablemente la causa de muerte de un joven deportista de 27 años que me correspondió discutir en el *Massachusetts General Hospital* (92). Este paciente consultó por repetidos episodios sincopales, tenía cardiomegalia leve, la clásica combinación de bloqueo de rama derecha con hemibloqueo de subdivisión anterior izquierda, y frecuentes salvas de ritmo idioventricular acelerado con salvas de taquicardia ventricular de 200 latidos por minuto. Un estudio electrofisiológico mostró que la procainamida fue capaz de reducir los episodios de taquicardia inducidos por extraestímulo y el número de extrasístoles ventriculares. Sin embargo, 10 meses después de su egreso bajo tratamiento con procainamida tuvo una muerte súbita. La necropsia mostró dilatación biventricular, y adelgazamiento de la porción anterior del ápex.

Tratamiento eléctrico

Desde hace 40 años se han implantado marcapasos en pacientes chagásicos con bloqueo auriculoventricular completo (93). En ausencia de insuficiencia cardíaca mejora la supervivencia significativamente (94). En nuestra serie 10 de 289 sujetos sintomáticos presentaron bloqueo AV completo (3,4 %) (Cuadro 1).

La estimulación eléctrica por marcapaso convencional origina un QRS ancho con la consiguiente disfunción sistólica y diastólica ventricular y puede incrementar la severidad de la regurgitación mitral. Pachon y col. (95) compararon en 39 pacientes con bloqueo AV completo (17 chagásicos) la estimulación convencional de QRS ancho con una estimulación de QRS estrecho por una novedosa técnica con 2 electrodos derechos (uno septal, y otro convencional en el ápex derecho) conectados respectivamente a los conectores atrial y ventricular del marcapaso. La estimulación bifocal ventricular endocárdica derecha (VERBS) comparada con las formas clásicas de estimulación (DDT/

DVI/DDD) aumentó significativamente la fracción de eyección en 12,4 %, gasto cardíaco en 19,5 %, disminuyó la duración del QRS en 24,7 %, el área ecográfica de regurgitación mitral en 32,3 %, con una impresionante mejoría de la puntuación en calidad de vida de 50,4 %. Concluyen que en las formas severas de miocardiopatía dilatada incluyendo la chagásica con indicación de marcapaso la estimulación VERBS es altamente favorable y superior a las otras formas de estimulación.

Uno de los avances más importantes en el manejo no médico de la ICC ha sido la utilización de estimulación sincrónica biventricular en pacientes con QRS ancho. En el estudio cruzado aleatorizado MUSTIC (96) se evaluó el efecto de la estimulación biventricular en pacientes no-chagásicos en grado NYHA III con QRS ancho. Al año hubo mejoría estadísticamente significativa en la caminata de 6 minutos, VO₂ pico, puntaje calidad vida de Minnesota, clase NYHA, y en la fracción de eyección, mientras que disminuía la severidad de la regurgitación mitral. La experiencia en pacientes chagásicos con marcapaso de sincronización biventricular o con defibriladores automáticos implantables (97) no es extensa por los altos costos.

Tratamiento parasiticida

Los parasiticidas más usados son el Benznidazol® (Roche) (15 mg/kg durante 90 días) y el Nifurtimox® (Bayer) (5 mg/día durante 60 días) en la infección aguda o accidental (98-100), o pos-reactivación de la enfermedad en trasplante cardíaco (85,86). Ambos tienen efectos tóxicos potencialmente serios de tipo hematológico, hepático, cutáneo, digestivo o en los nervios periféricos que deben ser vigilados estrechamente. No hay estudios doble ciego aleatorizados de adultos con miocardiopatía crónica chagásica tratados con parasiticidas. Un estudio comparó durante casi 8 años la evolución de sujetos con y sin tratamiento con benznidazol. Se observó una evolución mejor en los tratados (99). En un ensayo clínico doble-ciego efectuado en Brasil entre 2 434 escolares (edades de 7-12 años), 130 niños fueron asignados aleatoriamente a benznidazol o a placebo con un seguimiento de 3 años (100). Utilizando un test de ELISA quimoluminiscente con un glicoconjugado purificado de tripomastigotas se observó seroconversión negativa en 37/64 (58 %) en el grupo benznidazol y sólo en 3 (5 %) del grupo placebo. Este trabajo motivó un Simposio auspiciado por la Organización Sanitaria Panamericana en 1998

(101), en donde se recomienda el uso de benznidazol durante 60 días en niños de edad pre-escolar. El uso de benznidazol en sujetos de fase crónica tardía es controversial y se basa en un presunto beneficio observado por hechos experimentales, tales como la relación entre la presencia del parásito y grado de inflamación miocárdica, en la regresión experimental de la fibrosis miocárdica y en un aparente beneficio clínico y menor desarrollo de lesiones electrocardiográficas (99). Se ha observado por el contrario que el benznidazol no previene en humanos la persistencia pos-tratamiento de partes del genoma del *T. cruzi* por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de formas amastigotas por técnicas de inmunohistoquímica en biopsias endomiocárdicas de sujetos con miocardiopatía chagásica crónica, tratados o no tratados con benznidazol (102).

Con el objetivo de estudiar si el uso de benznidazol podía modificar la sobrevida de sujetos seropositivos con xenodiagnóstico positivo, dentro de un grupo de 775 sujetos seropositivos estudiados en el CIT de San Juan de los Morros (103), 74 sujetos asintomáticos con xenodiagnóstico para *T. cruzi* recibieron benznidazol por 2 meses, fueron seguidos por más de 5 años y comparados con 465 sujetos asintomáticos no tratados. La mortalidad fue 2,7 % y de 1,8 % respectivamente, sin diferencia significativa ($P= 0,28$). La comparación entre 10 sujetos sintomáticos que recibieron benznidazol y 30 sujetos que no lo recibieron, con un seguimiento hasta por 76 meses mostró una mortalidad de 40 % en ambos grupos ($P= 0,4$). Se concluyó que el tratamiento de benznidazol no modificó la supervivencia tanto en sujetos asintomáticos como sintomáticos con un período de seguimiento de hasta 6 años. Actualmente no existe ningún estudio que haya demostrado una mejoría de la sobrevida en sujetos infestados crónicos postratamiento con parasiticida de uso actual, aun haciendo seroconversión negativa postratamiento. Se ha sugerido la búsqueda de nuevas drogas con efecto a largo plazo (104).

Retos y conclusiones

El sostén técnico y económico continuo de la campaña de control constituye la acción más importante en esta enfermedad. Existe aún transmisión activa en el suroeste del país. La campaña de los años 1960 a 1980 logró disminuir drásticamente la seropositividad de las poblaciones jóvenes en el resto del país. Las Escuelas de Medicina

deben insistir en instruir a los cursantes de pediatría en el reconocimiento de las formas clínicas de Chagas agudo frecuentemente confundidas con procesos virales o bacterianos con síndrome febril, infecciones respiratorias o blefaritis. Chagas agudo es raramente considerado como diagnóstico diferencial. Estos niños deben recibir tratamiento con benznidazol. En adultos asintomáticos el uso de parasiticida es controversial y no hay acuerdo unánime sobre sus posibles beneficios es especial si la infección inicial ocurrió hace 5 o más años. En arritmias ventriculares graves la droga de elección es amiodarona. Los antiarrítmicos del grupo I están contraindicados en sujetos chagásicos. El manejo de insuficiencia cardíaca debe ajustarse al manejo convencional de dieta baja en sal, diuréticos y la inclusión mandatoria de bloqueadores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril, captopril y otros). Aún no hay trabajos sobre el papel de beta-bloqueadores de tercera generación y de los bloqueadores de angiotensina 2. No se sabe si la digoxina es útil o no. En los sobrevivientes de muerte súbita por taquiarritmias ventriculares malignas la esperanza de sobrevida depende del uso de los desfibriladores implantables, pero su alto costo limita su uso. El uso de marcapasos ha demostrado ser indispensable y prolonga la sobrevida si no hay insuficiencia cardíaca. Paradójicamente los resultados del trasplante cardíaco son alentadores. En un futuro las modificaciones genéticas en personas susceptibles podrían disminuir las formas de expresiones más severas de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Tejera E. Tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas en Venezuela. Gaceta Médica (Caracas) 1919;26:104-108. (La Trypanosome Americaine ou maladie de Chagas au Venezuela. Bull Soc Pathol Exot (París) 1919;12:509-513).
2. Torrealba JF. Primer caso de Tripanosomiasis Americana diagnosticado en el estado Guárico por el examen directo de la sangre. Gac Méd Caracas 1934;41:275-279.
3. Torrealba JF. Informaciones sobre la enfermedad de Chagas en el estado Guárico. Gac Méd Caracas 1944;51:31-36.
4. Pifano F. Algunos aspectos de la enfermedad de Chagas en Venezuela. Arch Venez Med Trop Parasit Méd 1960;3:73-99.

ESTADO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

5. Pifano F, Anselmi A, Maekelt GA, Anselmi G, Diaz-Vasquez A. Estudios sobre la miocardiopatía chagásica en el medio rural venezolano. *Arch Venez Med Trop Parasitol Med* 1965;5:3.
6. Feliciangeli MD, Campbell-Lendrum D, Martinez C, Gonzalez D, Coleman P, Davies C. Chagas disease control in Venezuela: Lessons from the Andean region and beyond. *Trends Parasitol* 2003;19:44-49.
7. Gabaldón A. Incorporación a la Academia Nacional de Medicina: la Epidemiología y el Saneamiento Ambiental en la Acción Sanitaria. *Gac Méd Caracas* 1972;80:595-608.
8. Briceño-Leon R. Rural housing for control of Chagas disease in Venezuela. *Parasitol Today* 1987;3:384-387.
9. Aché A, Matos AJ. Interrupting Chagas disease transmission in Venezuela. *Rev Int Med Trop S Paulo* 2001;43:37-43.
10. World Health Organization: Workshop on epidemiological, social and economic aspects of present and future methods of Chagas disease control. UNDP, World Bank, WHO. Special programme for research and training in tropical diseases. Document TDR, SER-CHA, 1980:80-83.
11. Puigbó JJ, Nava-Rhode JR, García-Barríos H, Suárez JA, Gil-Yepes C. Clinical and epidemiologic study of chronic heart involvement in Chagas' disease. *Bull WHO* 1966;34:655-669.
12. Acquatella H, Cataliotti F, Gómez-Mancebo JR, Dávalos V, Villalobos L. Long-term control of Chagas' disease in Venezuela: Effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome. *Circulation* 1987;76:556-562.
13. Nava-Rhode JR, Puigbó JJ, García Barrios JJ, Gil Yépez C. Estudio clínico epidemiológico de diez años en una comunidad rural chagásica en Venezuela. IV Congreso Mundial de Cardiología (Abstract 381), Buenos Aires, 1974.
14. Progress towards interrupting transmission of Chagas disease in Venezuela. *TDR Newsletter* 60, 1999.
15. Añez N, Carrasco H, Parada H, Crisante G, Rojas A, González N, et al. Acute Chagas' disease in Western Venezuela: A clinical, seroparasitologic, and epidemiologic study. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:215-222.
16. WHO-World Health Organization 1991. Control of Chagas disease, Technical Report Series, 811. Geneva, 91pp.
17. Moncayo A. Ministerio de Salud, Programa Nacional de Control de Enfermedad de Chagas, Informe Técnico a la VII Reunión de la Comisión Intergubernamental de la Iniciativa del Cono Sur, Buenos Aires Marzo 1998.
18. Schmunis GA. A tripanossomíase americana e seu impacto na Saúde Pública das Américas. En: Z Brener, ZA Andrade, M Barral Netto, editores. *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. 2ª edición. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 1999.p.1-15.
19. Dias JC. Chagas' disease. *Epidemiology and prevention*. *Arq Bras Cardiol* 1994;63:451-455.
20. Dias JCP, Silveira AC, Schofield CJ. The Impact of Chagas Disease Control in Latin America-A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002:603-612.
21. Schofield CJ, Dias JCP. A cost-benefit analysis of Chagas disease control. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1991;86:285-295.
22. Acquatella H. Avances recientes en miocardiopatía chagásica. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:152-157.
23. Morris SA, Tanowitz HB, Witner M, Bilezikian JP. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. *Circulation* 1990;82:1900-1909.
24. Rossi MA, Ramos SG. Coronary microvascular abnormalities in Chagas' disease. *Am Heart J* 1996;132:207-210.
25. Tanowitz HB, Kaul DK, Chen B, Morris SA, Factor SM, Weiss LM, et al. Compromised microcirculation in acute murine *Trypanosoma cruzi* infection. *J Parasitol* 1996;82:124-130.
26. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease. *Curr Probl Cardiol* 1995;20:825-928.
27. Carrasco H, Palacios E, Scorza C, Molina C, Inglessis G, Mendoza R. Clinical, histochemical and ultrastructural correlations in septal endomyocardial biopsies from chronic chagasic patients. *Am Heart J* 1987;113:716-724.
28. Cunha-Neto E, Duranti M, Gruber A, Zingales B, De Messias I, Stolf N, et al. Autoimmunity in Chagas' disease cardiopathy: Biological relevance of a cardiac myosin-specific epitope crossreactive to an immunodominant *Trypanosoma cruzi* antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3541-3545.
29. Ferrari I, Levin MJ, Wallukat G, Elies R, Lebesgue D, Chiale P, et al. Molecular mimicry between the immunodominant ribosomal protein P0 of *Trypanosoma cruzi* and a functional epitope on the human β_1 -adrenergic receptor. *J Exp Med* 1995;182:59-65.
30. Sterin-Borda L, Gorelik G, Borda ES. Chagasic IgG Binding with cardiac muscarinic cholinergic receptors modifies cholinergic-mediated cellular transmembrane signals. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;61:387-397.
31. Rosenbaum MB, Chiale PA, Schejtman D, Levin M,

- Elizari MV. Antibodies to b-adrenergic receptors disclosing agonistlike properties in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:367-375.
32. Acquatella H, Pérez JE, Condado JA, Sánchez I. Limited myocardial contractile reserve and chronotropic incompetence in patients with chronic Chagas' heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:522-529.
 33. Acquatella H, Cataliotti F, Gómez JR, Piccone-Oseroff C, Layrisse Z. En: Rodríguez-Lemoine V, editor. *Genética: VI Congreso Latinoamericano de Genética*. Maracaibo, Venezuela: Ars Gráfica S.A., 1984.p.328.
 34. Fernández MT, Layrisse Z, Montagnani S, Acquatella H, Cataliotti F, Matos M, et al. Influence of the HLA Class II polymorphism in chronic Chagas' disease. *Parasit Immunol* 1998;20:197.
 35. Colorado IA, Acquatella H, Cataliotti F, Fernandez MT, Layrisse Z. HLA class II DRB1, DQB1, DPB1 polymorphism and cardiomyopathy due to *Trypanosoma cruzi* chronic infection. *Human Immunology* 2000;61:320-325.
 36. Dávila DF, Rossell O, Bellabarba GA. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease: Parasite persistence and autoimmune responses versus cardiac remodelling and neurohormonal activation. *Int J Parasitol* 2002;32:107-109.
 37. Pifano F, Anselmi A, Maekelt GA, Anselmi G, Díaz Vasquez A. Estudios sobre la miocardiopatía chágasica en el medio rural venezolano. *Arch Venez Med Tropic Parasitol Méd* 1965;5:3-67.
 38. Morales G, Hernández-Pieretti O, Fuenmayor G, Capriles MA, Flores G, Collet H, et al. Enfermedad de Chagas. *Arch Hosp Vargas* 1962;4:137-206.
 39. Hernández-Pieretti O, Torrealba JF, Ramos I, Diaz-Vasquez A, Torrealba A. Evaluación cardiológica actual en un grupo de pacientes tripanosómicos comprobados hace varios años (1934-1965). Evolución natural de la cardiopatía chágásica. Investigaciones sobre enfermedad de Chagas en San Juan de los Morros, Estado Guárico. J.F. Torrealba Fascículo VI, Caracas: Imprenta Nacional, 1967.
 40. Anselmi A, Pifano F, Suárez JA, Domínguez A, Díaz-Vasquez A, Anselmi G. Experimental Schyzotripanum cruzi myocarditis. Correlation between histopathologic and electrocardiographic findings in experimental Chagas' Heart disease. *Am Heart J* 1965;70:638-656.
 41. Puigbó JJ, Giordano H, Suarez C, Acquatella H, Combellas I. Clinical aspects of Chagas' disease. En: Madoery RJ, Madoery C, Camera MI, editores. *Actualizaciones en la enfermedad de Chagas*. Buenos Aires: Organismo oficial del Congreso Nacional de Medicina, 1992.p.27-38.
 42. Carrasco HA, Barbosa 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.
 43. Carrasco HA, Palacios-Pru E, Dager SC, Molina C, Inglessis G, Mendoza BR. Clinical histochemical and ultrastructural correlation in septal endomyocardial biopsies from chronic chagasic patients. Detection of early myocardial damage. *Am Heart J* 1987;113:716-724.
 44. Espinosa RA, Carrasco HA, Belandria F, Fuenmayor AM, Molina C, González R, et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: Prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol* 1985;8:45-56.
 45. Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, Giordano H, Suárez JA, Casal H, et al. M-mode and two dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. *Circulation* 1980;62:787-799.
 46. Oliveira JSM, Correa de Araujo RR, Navarro MA, Muccillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 1983;52:147-151.
 47. Pérez-Dávila V, Acquatella H, Puigbó JJ, Braun Y, Gómez JR, Guzmán R. Hallazgos iniciales del electrocardiograma de señales promediadas en sujetos chagásicos asintomáticos. *Rev Fac Med* 1994;17:66-67.
 48. Loyo-Molina JG, Puigbó JJ, Pérez-Dávila V, Moleiro F, Barroyeta R, Braum Y, et al. Autonomic dysfunction in Chagas disease (latent phase) detected by heart rate variability. *J Am Col Card (Abstract)* 1990;880:151A.
 49. Gallo Jr L, Morel-Filho J, Maciel BC, Marin-Neto JA, Martines LE, Lima Filho EC. Functional evaluation of sympathetic and parasympathetic system in Chagas' disease using dynamic exercise. *Cardiovascular Res* 1987;21:922-927.
 50. Mendoza I, Camardo J, Moleiro F, Castellanos A, Medina V, Gómez J, et al. Sustained ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis: Electrophysiologic and pharmacologic characteristics. *Am J Cardiol* 1986;57:423-427.
 51. Oliveira JS, Mello de Oliveira JA, Frederigue U Jr, Lima Filho EC. Apical aneurysm of Chagas's heart disease. *Br Heart J* 1981;46:432-437.
 52. Suárez JA, Puigbó JJ, Nava-Rhode JR, Valero JA, Gil-Yépez C. Estudio anatomopatológico de 210 casos de miocardiitis en Venezuela. *Acta Med Venez* 1968;15:320-330.
 53. Puigbó JJ, Pisani F, Boccalandro I, Blanco P, Machado I, Valero JA. Estudio de la cardiopatía chágásica crónica. Empleo de la cineangiocardiografía. *Acta*

- Med Venez 1968;15: 339-350.
54. Oliveira JSM, Dos Santos M, Mucillo G, Ferreira AL. Increased capacity of the coronary arteries in chronic Chagas' disease: Further support for the neurogenic pathogenesis concept. *Am Heart J* 1985;109:304-308.
 55. Combellas I, Puigbó JJ, Acquatella H, Tortoledo F, Gómez JR. Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas heart disease. *Br Heart J* 1985;53:298-309.
 56. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:246-270.
 57. Acquatella H, Rodríguez-Salas LA, Gómez-Mancebo JR. Doppler Echocardiography in dilated and restrictive cardiomyopathies. *Cardiol Clinics* 1990;8:349-367.
 58. Acquatella H. Regional diastolic dysfunction in chronic Chagas' heart disease. *Eur J Echocardiogr* 2001;2:76-77.
 59. Barros MV, Rocha MO, Ribeiro AL, Machado FS. Doppler tissue imaging to evaluate early myocardium damage in patients with undetermined form of Chagas' disease and normal echocardiogram. *Echocardiography* 2001;18:131-136.
 60. Barros MV, da Costa Rocha MO, Ribeiro AL, Machado FS. Tissue Doppler imaging enables the identification of diastolic dysfunction of pseudonormal pattern in Chagas' disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:353-359.
 61. Barros MV, Machado FS, Ribeiro AL, Da Costa Rocha MO. Detection of early right ventricular dysfunction in Chagas' disease using Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1197-1201.
 62. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo L Jr, Maciel BC, Bellina CR, et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1992;69:780-784.
 63. Torres FW, Acquatella H, Condado J, Dinsmore R, Palacios IF. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. *Am Heart J* 1995;129:995-1001.
 64. Acquatella H. A new finding in Chagas' disease: Increased natriuresis during acute saline loading. *Acta Cient Venez* 1969;20:61-62.
 65. Acquatella H, Puigbó JJ. Renal hemodynamics and sodium excretion after saline infusion in patients with Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 1974;27:551-562.
 66. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135:825-832.
 67. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, Mccord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid Measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-167.
 68. Ribeiro AL, dos Reis AM, Barros MV, de Sousa MR, Rocha AL, Perez AA, et al. Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in Chagas' disease. *Lancet* 2002;360:461-462.
 69. Acquatella H. Análisis retrospectivo de los pacientes chagásicos examinados por el Dr. José Francisco Torrealba a propósito de los 50 años del inicio de sus trabajos de investigación. La primera casuística numerosa de sujetos chagásicos examinados en Venezuela. *Gac Méd Caracas* 1984;92:287-295.
 70. Espinosa RA, Pericchi LR, Carrasco HA, Escalante A, Martínez O, González R. Prognostic indicators of chronic chagasic cardiopathy. *Int J Cardiol* 1991;30:195-292.
 71. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation* 1994;90:3098-3102.
 72. Rodríguez-Salas LA, Klein E, Acquatella H, Cataliotti F, Dávalos V, Gómez-Mancebo JR, et al. Echocardiographic and clinical predictors of mortality in chronic Chagas' disease. *Echocardiography* 1998;15:271-277.
 73. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.
 74. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
 75. Barretto AC, Wajngarten M, Serro-Azul JB, Pierri H, Nussbacher A, Gebara OC. Medical treatment of heart failure at a tertiary hospital of Sao Paulo. *Arq Bras Cardiol* 1997;69:375-379.
 76. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cordy R, Castai A, Palensky J, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
 77. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Mohacsi P, Rouleau JL, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
 78. Tang WHW, Vagelos RH, Yee YG. Neurohormonal

- and clinical responses to high-versus low-dose enalapril therapy in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:70-78.
79. Acquatella H, Davalos V, Cataliotti F, Rodriguez L, Gómez JR, Morales E. Early interruption of a multicentric double-blind placebo-control trial of enalapril in Chagas' heart disease. XIV Interamerican Congress of Cardiology (Orlando, FL) 1992. Abstract 074:23.
 80. Khoury AM, Davila DF, Bellabarba G, Donis JH, Torres A, Lemorvan C, et al. Acute effects of digitalis and enalapril on the neurohormonal profile of chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1996;57(1):21-29.
 81. Roberti RR, Martínez EE, Andrade JL, Araujo VL, Brito FS, Portugal OP. Chagas cardiomyopathy and captopril. *Eur Heart J* 1992;13:966-970.
 82. Bocchi EA. Cardiomyoplasty for treatment of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:403-406.
 83. Kawaguchi AT, Suma H, Konertz W, Popovic Z, Dowling RD, Kitamura S, et al. Partial left ventriculectomy: The 2nd International Registry Report 2000. *J Card Surg* 2000;16:10-23.
 84. Milei J, Pesce R, Valero E, Muratore C, Beigelman R, Ferrans VJ. Electrophysiological structural correlations in chagasic aneurysms causing malignant arrhythmias. *Int J Cardiol* 1991;32:65-73.
 85. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1833.
 86. Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin AO, Bacal F, Higuchi ML, Amato-Neto V, et al. Heart transplantation for chronic Chagas' heart disease. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1727-1733.
 87. Puigbó JJ. Contribución al estudio de la miocardiopatía chagásica crónica en Venezuela. Una visión panorámica. Parte II. *Gac Méd Caracas* 2001;109:304-317.
 88. De Paola AAV, Gomes JA, Miyamoto MH, Martínez Fo EE. Transcoronary chemical ablation of ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:480-482.
 89. Giniger AG, Retyk EO, Laino RA, Sananes EG, LaPuente AR. Ventricular tachycardia in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 1992;70:459-462.
 90. Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 1976;38:934-944.
 91. Chiale PA, Halpern S, Nau GJ, Tambussi AM, Przybylski J, Lazzari JO, et al. Efficacy of amiodarone during long-term treatment of malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J* 1984;107:656-665.
 92. Acquatella H, Mattia AT. Case-records of the Massachusetts General Hospital. A native of El Salvador with tachycardia and syncope. *N Engl J Med* 1993;329:488-496.
 93. Hernández-Pieretti O, Morales-Rocha J, Acquatella H, Anderson R, Pimentel R. Pacemaker implantation in chronic Chagas' heart disease complicated by Adams-Stokes syndrome. *Am J Cardiol* 1965;16:114-117.
 94. Greco OT, Ardito RV, Garzon SA, Bilaqui A, Bellini AJ, Ribeiro AJ, et al. Follow-up of 991 patients with multiprogrammable artificial cardiac pacemaker. *Arq Bras Cardiol* 1987;49:327-331.
 95. Pachon JC, Pachon EI, Albornoz RN, Pachon JC, Kormann DS, Gimenes VM, et al. Ventricular endocardial right bifocal stimulation in the treatment of severe dilated cardiomyopathy heart failure with wide QRS. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1369-1376.
 96. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al, on behalf of the multisite stimulation in cardiomyopathies (MUSTIC) Study Group. Long-Term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: Results from the multisite stimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-118.
 97. Valero de Pesce EM, Favalaro M, Pesce RA, Favalaro RG. Automatic implantable cardioverter-defibrillator: 4 year experience. *Rev Arg Cardiol* 1991;59:4-11.
 98. Ferreira H de O. Treatment of the undetermined form of Chagas' disease with nifurtimox and benznidazole. *Rev Soc Bras Med Trop* 1990;23:209-211.
 99. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: Clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994;127:151-162.
 100. de Andrade ALS, Zicker F, de Oliveira RM, Silva SM, Luquetti A, Travassos LR, et al. Randomized trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 1996;348:1407-1413.
 101. Tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas. Conclusiones de una consulta técnica. Fundación Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, 23-25 abril. OSP/HCP/HCT/140/99, 1998:14-15.
 102. Añez N, Carrasco H, Parada H, Crisante G, Rojas A, Fuenmayor C, et al. Myocardial parasite persistence in chronic chagasic patients. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:726-732.
 103. Cataliotti F, Acquatella H. Comparación de mortalidad durante seguimiento por 5 años en sujetos con enfermedad de Chagas crónica con y sin tratamiento de benznidazol. *Rev Pat Trop* 1998;27(Suppl):29-31.

104. Urbina JA. Specific treatment of Chagas disease: Current status and new developments. *Current Opinion Infect Dis* 2001;14:733-741.

Agradecimiento

El Dr. Juan José Puigbó ha sido fuente continua de estímulo, ideas, consejos, y sobre todo de entrañable amistad desde mi época de estudiante. El Dr. Arnoldo Gabaldón me hizo conocer la importancia de la campaña de control de la enfermedad. Por el Dr. Raimundo Villegas asumí el camino de San Juan de los Morros. Al Dr. Miguel Layrisse por enseñarme el valor de la perseverancia y tenacidad. Al Dr. Guillermo Whittembury le debo su generosidad y disciplina en la labor de investigación. Las críticas y estímulo del Dr. Antonio Sanabria me dieron temple. Al Dr. Otto Hernández Pieretti al inicio de mi carrera. Al Dr. Igor Palacios por su inmensa generosidad con todos sus compatriotas. En el extranjero a mis amigos Dr. Nelson Schiller, Dr. Julio Pérez y al Profesor Hugh de Wardener. Al Dr. Oscar Agüero, Dr. Rafael

Cordero Moreno y Dr. Ricardo Archila por estimularme a entrar a la Academia. Este trabajo no hubiese sido posible sin la inestimable ayuda y entrañable amistad de mis más cercanos colaboradores Dres. Franco Catalioti, Luis Augusto Rodríguez-Salas, José Ramón Gómez-Mancebo, Vicente Dávalos, Héctor González, José Antonio Condado, Eduardo Morales-Briceño, Luis Villalobos, Rafael Albornoz, Hugo Giordano, José Gregorio Benítez. A la colaboración de amigos Dres. Iván Mendoza, Víctor Medina-Ravell, Alberto Maekelt, José Ángel Suárez y Claudia Suárez. Al personal secretarial-técnico-enfermería que toleró mis exigencias en especial las Sras. Alida de Catalioti, Lelys Lovera de Vallenilla, Indira Sánchez, Conchita de Diaz, y Marina Pérez-Graffe y al personal obrero del CIT, HU y del Bioterio de Medicina Experimental.

Dirección: Centro Médico 275, San Bernardino, Caracas 1011

hacquatella@cantv.net

Tratamiento comunitario de la infección avanzada por el VIH: introducción del tratamiento DOT-HAART (tratamiento bajo observación directa con antirretrovíricos de gran potencia)

En 2000, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) superó a la tuberculosis como principal causa infecciosa de defunciones de adultos a nivel mundial. En los países prósperos, sin embargo, la mortalidad por SIDA ha caído pronunciadamente, en gran parte gracias a la terapia con antirretrovíricos de gran potencia (HAART). Los antirretrovíricos todavía no son considerados medicamentos esenciales por los expertos internacionales en salud pública, y tampoco han empezado a ser ampliamente utilizados en los países pobres donde el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se cobra más vidas. Como argumentos contra el uso de los HAART se han esgrimido fundamentalmente el elevado costo de esos medicamentos y la falta de la infraestructura necesaria para usarlos correctamente. En este artículo reanalizamos esos argumentos a la luz del aumento de la mortalidad por SIDA registrado en los países en desarrollo y de la

caída de los precios de los medicamentos, y describimos un pequeño programa de tratamiento comunitario basado en las lecciones extraídas de la lucha contra la tuberculosis. Con la colaboración de agentes de salud comunitarios de Haití experimentados en la administración domiciliar de tratamiento antituberculoso bajo observación directa, se procedió a ampliar un proyecto de prevención del SIDA para que incluyese la administración de HAART a un subgrupo de pacientes infectados por el VIH que se consideró que podrían ser los más beneficiados. Se presentan los criterios de inclusión y los resultados preliminares. Nuestra conclusión es que, si se garantiza el suministro ininterrumpido de medicamentos de alta calidad, la terapia bajo observación directa (DOT) con HAART, «DOT-HAART», se puede aplicar eficazmente en entornos pobres (*Bull World Health Organization* 2001;79(12):1150).