

Contribución al estudio de la miocardiopatía chagásica crónica en Venezuela. Una visión panorámica. Parte II

Dr. Juan José Puigbó

Individuo de Número

I La visión epidemiológica

Una década de estudio

(Belén-Carabobo 1961-1971)

En el año de 1960, el Departamento de Enfermedades Cardiovasculares del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, diseñó el programa de la investigación e inició un estudio clínico-epidemiológico de tipo longitudinal sobre la enfermedad de Chagas, en una comunidad rural de alta endemicidad —Belén, Carabobo— que debía durar un período de diez años y cuyos objetivos quedaron definidos de la siguiente manera:

1. Determinar las tasas de infección por *T. cruzi*;
2. Afectación miocárdica asociada (miocardiopatía)
3. Perfil cardiovascular en la población estudiada;
4. Excluir otros tipos de miocardiopatía;
5. Diagnóstico de la fase precoz presintomática;
6. Progresión de la enfermedad. Clasificación;
7. Los factores de riesgo de enfermedad y muerte;
8. Implementar medidas preventivas o intervenciones terapéuticas.
9. Establecer la correlación clínico-patológica (1-4).

Datos epidemiológicos iniciales año 1961

La población estudiada comprendió la encuesta transversal inicial, cuyos resultados fueron publicados en 1966 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y que versó sobre 1 210 personas (1).

De los resultados de la encuesta los más importantes fueron los siguientes:

1. **Infección trypanosomiásica:** una elevada prevalencia de la infección por el *Trypanosoma cruzi* (572 casos; 47,3%).
2. **Miocardiopatía crónica seropositiva:** se encontró una elevada prevalencia de miocardiopatía (193 casos; 92,3%), en los pacientes con cardiopatía definida (209 casos; 17,3%), excluyéndose en la población estudiada otros tipos etiológicos de afectación miocárdica. Miocardiopatía crónica (16,0%) y miocardiopatía crónica chagásica (13,2%). La seropositividad en casos de miocardiopatía crónica fue de 84,8%, la cardiopatía en sujetos seropositivos de 27,0% y en los seronegativos de 5,6%.
3. **Clínica: fase presintomática:** la mayoría de los casos de miocardiopatías crónicas seropositivas estudiadas, se encontraban en la fase presintomática de la afección: 94,5% (Clases I y II), clase I (79; 54,5%), clase II (58; 40%), clase III (2; 1,4%), clase IV (6; 4,1%).
4. **Los signos físicos precoces:** se encontraron alteraciones precoces del choque apexiano (22 casos; 23,2%) y en particular la presencia de discinesia apical atribuible a zonas de debilidad parietal del miocardio. Las alteraciones del choque apexiano junto con el desdoblamiento permanente del segundo ruido en relación con el bloque avanzado de rama derecha (25 casos; 26,3%) y la arritmia ventricular extrasistólica (31 casos; 35,2%), constituyeron los hallazgos más precoces en aparecer que se observaron en el examen físico. Los estudios radiográficos confirmaron las anomalías segmentarias de la cinesia.

5. **Radiología:** la mayoría de la población estudiada, tenía una silueta cardiovascular normal (1083; 89,5%), poniéndose en evidencia la ausencia de cardiomegalia. En los pacientes afectados de miocardiopatía, sólo treinta casos (31,6%), presentaban cardiomegalia.
6. **El electrocardiograma:** se encontró anormal en 198 (16,4%) de los 1 210 sujetos estudiados. Los hallazgos electrocardiográficos más frecuentes, consistieron en la asociación de:
 - a. **El bloqueo avanzado de rama derecha:** con desviación del AQRS hacia la izquierda (45,5%). Esta descripción corresponde a la asociación de bloqueo avanzado de rama derecha con hemibloqueo anterior izquierdo, según el concepto y la clásica descripción debida a Rosembaun (5), la cual apareció en el año de 1968 (el trabajo inicial de Belén había sido publicado dos años antes). El bloqueo de rama derecha mostraba un incremento de frecuencia gradual en relación con la edad de la población estudiada.
 - b. **La arritmia extrasistólica ventricular:** (35,2%) y supraventricular (8%).
 - c. **Los trastornos difusos de repolarización:** (80,7%).
 - d. **Otras alteraciones** encontradas con menos frecuencia fueron: alteraciones del voltaje, hipertrofia ventricular y ondas Q patológicas.
7. **Los hallazgos patológicos:** las lesiones encontradas se ajustaron a los criterios patológicos clásicos de la miocardiopatía chagásica crónica: cardiomegalia asociada a la lesión apical, dilatación cavitaria, lesiones epicárdicas coronarias "en rosario" y trombosis intracardíaca. La histología mostró lesiones inflamatorias, fibrosis y alteraciones de las fibras miocárdicas.
8. **La evolución:** se pudo establecer en la población estudiada la existencia de cambios serológicos (de negativos a positivos), cambios clínicos y ciertos patrones electrocardiográficos evolutivos.

Seguimiento de cuatro años

Año 1968

La progresión

En ese año se publicó el estudio basado en cuatro años de seguimiento de la población de la misma

comunidad.

Se pudo establecer que en ese período existía un **subgrupo estable**, o sea, con ausencia de evolución demostrable (26 casos; 34,2%) y un **subgrupo con progresión** (50 casos, 65,8%). La progresión se manifestaba: en la **esfera clínica**, con aparición de arritmias, desdoblamiento del 2º ruido, disquinesia apical e insuficiencia cardíaca progresiva; en la **radiología**, con aparición de cardiomegalia o incremento de la misma, anomalías de la contracción segmentaria; en el **electrocardiograma**, se pudo establecer la existencia de algunos patrones electrocardiográfico evolutivos:

1. Aparición gradual de bloqueo avanzado de rama derecha aislada o asociado con la aparición ulterior de hemibloqueo anterior de la rama izquierda.
2. Aparición gradual de un hemibloqueo anterior de rama izquierda y subsecuente desarrollo de bloqueo de rama derecha.
3. Aparición o incremento de un trastorno de la repolarización ventricular de V2 a V6.
4. Aparición de arritmias ventriculares amenazantes, del tipo de la taquicardia ventricular sostenida o no sostenida y de arritmias complejas.
5. Aparición o extensión de zonas eléctricamente inactivables (ondas "Q" patológicas).

Mortalidad

La insuficiencia cardíaca y la muerte repentina fueron las principales causas de muerte en la población estudiada. Estas causas fueron responsables de siete de las diez muertes ocurridas en el grupo etario de 35 a 49 años. La tasa de fatalidad entre los sujetos por debajo de los cincuenta años de edad, con enfermedad miocárdica crónica seropositiva, fue elevada (7,4% en el lapso de cuatro años).

Seguimiento de seis años

Año 1971

En el año 1971 (22-26 de noviembre), tuvo lugar la reunión de la Organización Mundial de la Salud y de la Oficina Sanitaria Panamericana, la cual se celebró en Caracas-Venezuela. En esta reunión, presidida por el Dr. Z. Fejfar, Médico Jefe del Departamento de Enfermedades Cardiovasculares

de la OMS, Ginebra, se expusieron los resultados obtenidos en los seis años del seguimiento del estudio longitudinal de Belén. Cabe destacarse de ese reporte, los siguientes resultados:

Nuevos casos de cardiopatía

Entre los 817 individuos clasificados como normales en el examen inicial, aparecieron 38 nuevos casos de cardiopatía (incidencia 4,7%): 30 tenían una serología positiva y 8 fueron negativos. La incidencia de cardiopatía en el grupo inicialmente seropositivo (7,8%) fue cuatro veces más elevada que en el grupo inicialmente seronegativo (1,9%).

En el grupo de los 30 nuevos casos de cardiopatías, 24 tenían edades por debajo de cincuenta años, 17 eran asintomáticos y 7 mostraron síntomas cardiovasculares. La progresión clínica y electrocardiográfica se manifestó en forma similar a la registrada a los cuatro años de seguimiento.

El grupo de nuevos casos de cardiopatía, seronegativos (8 casos), presentó manifestaciones clínicas, radiológicas y electrocardiográficas similares a las observadas en el grupo seropositivo.

La progresión

Observada en los casos con diagnóstico inicial de miocardiopatía crónica. Los clasificados como estadio I (92%), 56 de los 61 permanecieron en el mismo estadio, los clasificados como estadio III (8 de los 11), habían fallecido dentro de los seis años transcurridos como consecuencia de la miocardiopatía y en la mayoría la muerte se relacionaba con insuficiencia cardíaca.

La mortalidad

Entre los 1 210 individuos que constituyeron la muestra inicial, 50 muertes fueron registradas para todas las causas y edades (25 de 50 muertes), una mortalidad general de 4,1%. El 50% de la mortalidad (de 25 a 50 muertes) fueron debidas a miocardiopatía crónica.

Seguimiento de diez años

Año 1974

El estudio longitudinal de los diez años fue presentado y publicado en 1974 y comprendió 853 personas; de los cuales se les practicó examen car-

diovascular y serología a 722 de los sujetos. En el lapso ocurrieron 81 defunciones en el grupo de estudio. La incidencia de cardiopatía fue elevada y el riesgo de cardiopatía fue cuatro veces mayor en el grupo inicialmente seropositivo en comparación con el seronegativo (Cuadro 1).

Cuadro 1

Estudio longitudinal de 10 años de duración
(1961-1971)

Examen cardiovascular y serológico	Nº de personas	853
Tasa de respuesta	70,5%	
Incidencia de infección chagásica	18,4%	
Incidencia de cardiopatía	10,2%	
Nuevos casos en seronegativos	3,8%	
Nuevos casos en seropositivos	15,8%	
Tasa de mortalidad (81 defunciones sobre 853 personas)	9,5%	
Mortalidad por miocardiopatía crónica (43 defunciones de 81)	53,0%	

La evolución clínica

El examen clínico de los casos con miocardiopatía y de los nuevos casos, permitió diferenciar fases de progresiva severidad de la afección miocárdica, desde estadios relativamente precoces hasta fases finales de grave compromiso miocárdico.

El bloqueo de rama derecha aislado o con mayor frecuencia asociado a hemibloqueo anterior izquierdo, la arritmia extrasistólica ventricular, los trastornos inespecíficos de la repolarización ventricular y un aumento discreto a moderado del tamaño cardíaco fueron comúnmente observados en las etapas iniciales de la cardiopatía. Manifestaciones de insuficiencia cardíaca, cardiomegalia extrema, trastornos severos y complejos del ritmo, disturbios en la conducción intraventricular y zonas inactivables eléctricamente, fueron elementos frecuentemente observados en las etapas evolutivas finales de la miocardiopatía.

La mortalidad

La tasa de mortalidad en la muestra de los diez años fue del 9,5% (81 muertes sobre 853 personas).

El 55% de las muertes fueron debidas a miocardiopatía crónica chagásica (45/81), 35 por insuficiencia cardíaca y 10 muerte repentina. En cuatro (5,1%) la muerte fue debida a un accidente cerebrovascular. En 25 casos (30,8%) la muerte no fue de causa cardiovascular. La causa de la muerte fue de naturaleza desconocida en 7 casos (8,6%). El 65% de las muertes por miocardiopatía ocurrió en edades de 25 a 64 años. La mortalidad cardíaca fue tres veces mayor en el grupo inicialmente seropositivo en comparación con el seronegativo.

Consideraciones finales sobre el estudio epidemiológico

La década de estudios permitió establecer que en las áreas estudiadas del medio rural venezolano:

1. **Las tasas de infección por *T. Cruzi*** al inicio del estudio eran muy elevadas, ya que casi la mitad de la población se encontraba infectada (47,3%).

El uso del indicador serológico permitió dividir la población en dos subgrupos (seropositivos y seronegativos), la cual fue seguida por diez años. La mayor parte de la población seropositiva (76,1%) no mostraba evidencia de cardiopatía al comienzo del estudio.

2. **La afectación miocárdica** asociada con seropositividad permitía establecer que **la cardiopatía chagásica crónica era el tipo etiológico de cardiopatía dominante** (13,2%) ya que las otras formas de cardiopatía también se habían determinado y otros tipos de miocardiopatías se habían excluido. Hubo un subgrupo minoritario de miocardiopatías seronegativas el cual quedó indeterminado, pudiendo plantearse la hipótesis de ser falsos negativos (falta de sensibilidad del indicador inmunológico utilizado) o de ser formas de miocardiopatía congestiva inespecífica (de posible etiología viral).
3. **La fase presintomática:** un sector importante de la población estudiada se encontraba en una fase presintomática (33,7%) y la mayoría de los pacientes que presentaban síntomas tenían una buena capacidad funcional (clase I o II, 116 pacientes, 95%).

La clasificación

El estudio permitió clasificar los sujetos con miocardiopatías en tres estadios (I, II, III) de acuerdo

con la presencia o ausencia de algunos indicadores que reflejaban la severidad de la afectación miocárdica y así poder establecer el pronóstico para el lapso de la década de estudio. La mayoría de los pacientes se encontraban en las etapas I y II (precongestivas; 116 pacientes, 95%).

La evolución de los pacientes

La evolución de 122 pacientes, clasificados en tres etapas de severidad, se presenta en el Cuadro 2.

Cuadro 2

Evolución de los casos con diagnóstico inicial de cardiopatía crónica chagásica Belén – Venezuela

Clasificación inicial (1961)		Evolución (1962-1971)				
Etapas	Nº	Etapas			Muerte	%
		I	II	III		
I	65	50	9	-	6*	23,1
II	51	-	33	-	18**	35,3
III	6	-	-	1	5	83,3
Total	100	50	42	1	29	31,1

*4 pacientes murieron repentinamente sin evolucionar a las etapas II o III.

**12 casos que evolucionaron a la muerte pasaron por la etapa III.

De la evolución podemos observar que:

- a. Los que fueron catalogados en la etapa I (65 casos), la mayoría 50/56 (77%) permanecieron estacionarios: subgrupo estacionario y 9 avanzaron a la etapa II: subgrupo evolutivo (23% de evolutividad), y hubo cuatro fallecimientos.
- b. Los que se catalogaron inicialmente en la etapa II (51 casos); la mayoría 33 casos (65%) permanecían estacionarios: subgrupo estacionario y la mortalidad registrada fue mayor (18 fallecimientos).
- c. Los catalogados inicialmente (6 casos) en la etapa III, cinco habían fallecido en el lapso de estudio.

La mortalidad

Fue cerca del 10% durante la década de estudio (1961-1971). El perfil patológico encontrado correspondió al de la miocardiopatía crónica chagásica (Cuadro 3).

Cuadro 3

El estudio epidemiológico
Consideraciones finales

-
1. La tasa de infección chagásica era muy elevada (47,3%)
 2. La cardiopatía chagásica crónica:
*fue el tipo etiológico dominante en el medio rural estudiado (92,3%).
 3. Permitió el seguimiento de la fase presintomática:
*Subgrupo aparentemente estable.
*Subgrupo de evolución letal:
Insuficiencia cardíaca. Muerte súbita.
 4. La progresión clínica, radiológica. Se describieron 3 estadios. Clasificación.
 5. Se establecen patrones electrocardiográficos evolutivos.
 6. La mortalidad fue de cerca del 10% en la década de estudio.
 7. El perfil patológico encontrado correspondió al de la miocardiopatía crónica chagásica.
-

II El substratum patológico

Revisión de 3 800 necropsias (1956-1965)

El perfil anatomopatológico

Año 1968

Los resultados del estudio anatomopatológico de 210 casos de miocardiopatías en Venezuela fueron presentados por J. A. Suárez, J. J. Puigbó y col. (6). La investigación se basó en el análisis del material de necropsia obtenido durante el período 1956-1965, procedente del Hospital Universitario de Caracas y realizado en el Instituto de Anatomía Patológica, UCV.

De un total de 3 800 necropsias verificadas durante este lapso, que incluían material de adultos y niños, se encontraron 210 casos (5,5%) de miocardiopatías de diversa naturaleza. En 160 casos (76%)

se encontró fundamento anatomopatológico para la etiología chagásica. Un subgrupo: presentó las características anatomopatológicas de una miocardiopatía dilatada de origen desconocido (28 casos; 13,3%).

Los criterios patológicos de miocardiopatía chagásica crónica que se establecieron fueron:

1. **Cardiomegalia:** el aumento del peso promedio encontrado fue de 558 g. Dilatación e hipertrofia de cavidades. Los nodulillos epicárdicos blanquecinos (“en rosario”) a lo largo del trayecto de los vasos coronarios (por acúmulo de linfocitos), se encontraron en 41 casos (37%).
2. **La lesión macroscópica característica:** el adelgazamiento apexiano aislado se encontró en el 64,5%, con gran frecuencia se encontró ubicado en la punta del ventrículo izquierdo, a veces en forma de “muesca o nicho”, otras veces la lesión constituía un verdadero “aneurisma apexiano”. Otro adelgazamiento descrito fue el “basal posterior” (lesión de Suárez) por encima de la base del músculo papilar posterior y por detrás de la valva posterior de la mitral. La combinación más frecuente fue la del adelgazamiento apexiano con el basal posterior del ventrículo izquierdo.
3. **La lesión microscópica fundamental del miocardio:** consistió en la asociación constante de infiltrado inflamatorio inespecífico con fibrosis de grado variable. El infiltrado inflamatorio está compuesto predominantemente por células mononucleares, linfocitos e histiocitos, escasos plasmocitos y en ocasiones eosinófilos. El infiltrado presenta con frecuencia un aspecto focal.
La fibrosis en el miocardio ventricular tiene una distribución predominante en sus porciones internas, en particular del ventrículo izquierdo, asociada a infiltrado inflamatorio. La fibrosis se encontró en focos, a veces en áreas más extensas. La degeneración hialina, la atrofia celular, la necrosis celular individual presente en 35 casos (30%), la miocitólisis en 7 casos (6%) y una hipertrofia de las fibras, fueron otras de las lesiones encontradas. No se encontraron nidos de Leishmanias en el material patológico de esta serie.
4. **Las lesiones del sistema nervioso autónomo:** en los 28 casos estudiados se encontraron lesiones inflamatorias discretas en los ganglios del sistema nervioso autónomo intracardíaco de tipo

ganglionitis y periganglionitis; en ocasiones neuritis y perineuritis.

5. **La ausencia de lesiones obstructivas coronarias:** el estudio realizado mediante la arteriografía coronaria *postmortem* (en 10 casos), demostró que no se evidenciaban lesiones obstructivas en las ramas principales, medianas y de pequeño calibre de las arterias coronarias.
6. **Las lesiones de la microcirculación:** se encontraron con poca frecuencia, vasculitis en relación con focos inflamatorios adyacentes, en las arterias intramurales de pequeño calibre, engrosamiento de la íntima con reducción discreta de la luz vascular, engrosamiento de la íntima en las venas de Tebesio asociado a una trombosis parcial o totalmente oclusiva.
7. **Ausencia de megaórganos:** la ausencia de megaórganos (megaesófago, megacolon, etc.) en ese material, ofrece un franco contraste con lo observado en las regiones centrales del Brasil en donde se encuentra una elevada frecuencia de megaórganos asociados con serología positiva y con compromiso miocárdico. Esto parece expresar diferencias en la patología geográfica de la enfermedad de Chagas, las cuales no se encontraban esclarecidas para esa época.

Disminución de la frecuencia de la enfermedad en material de autopsia

En el dominio de la patología cardíaca chagásica son dignos de destacar los trabajos de Suárez C. (7), en donde se establece que la frecuencia de la enfermedad en material de autopsia había descendido de la cifra registrada por Suárez J. A. en 1968 (de 5,5%) en el Instituto de Anatomía Patológica y Hospital Universitario de Caracas a 1,2% (Napolitano ZM. Tesis de grado 1989, no publicada), lo cual se correlaciona con los datos epidemiológicos obtenidos por Acquatella (8) y los programas de erradicación vectorial implantados por la Dirección de Malariología del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Sin embargo, la enfermedad de Chagas sigue ocupando el primer lugar dentro de las enfermedades del músculo cardíaco, en el material revisado de 8 500 autopsias del Instituto Anatómopatológico (UCV).

Describe en ese trabajo los tipos de hipertrofia ventricular, el concéntrico y el excéntrico, los cuales pueden estar en relación con la etapa evolutiva de la

afección y con un proceso de remodelación presente en la miocardiopatía chagásica crónica. Presenta los resultados obtenidos sobre el parasitismo de las fibras miocárdicas en la fase crónica de la enfermedad.

Alteraciones de la microcirculación: La isquemia miocárdica

Las alteraciones de la microcirculación habían sido descritas desde hace algún tiempo por Andrade en 1995 (9). Estas lesiones planteaban la posibilidad de que la isquemia pudiese desempeñar algún papel en la patología de la enfermedad. Las alteraciones consistían en: dilatación capilar, inflamaciones parietales de las arteriolas y de las vénulas, así como proliferación focal y tumefacción del endotelio vascular. Estas lesiones vasculares fueron comprobadas por numerosos autores.

Recientemente, Suárez C. y col. (10), analizaron 112 miocarditis crónicas chagásicas con nidos parasitarios (Grupo IA, n = 23) y sin nidos (Grupo IB, n = 89) en los cuales se comprobaron lesiones de la microvasculatura en el 25,8%, que consistían en:

- a. **Lesiones arteriales y venosas** de tipo focal en relación con las lesiones inflamatorias y de remodelación colágena, lesiones endoteliales, hiperplasia fibrosa subendotelial. La hiperplasia de la íntima fue excéntrica (segmentaria) o concéntrica (difusa) con estenosis más o menos importante de la luz vascular. También se observó hiperplasia e hialinización de la capa media de las arteriolas y de las arterias musculares, frecuente periarteritis, periflebitis y pericapilaritis. Es frecuente la dilatación y la trombosis de los vasos de Tebesio.
- b. **Capilares** muestran dilatación, núcleos del endotelio prominentes en la luz y en pocos casos unas formaciones vasculares redondeadas, constituidas por capilares muy dilatados que en conjunto presentaban los aspectos de "Microangiomas o microcavernomas" similares a los descritas por Doenhert y col.(11)

Este grupo se comparó con el grupo 2, integrado por 50 casos de miocarditis crónicas inespecíficas, con lesiones de la microvasculatura en un 28,8%. La miocitólisis y la necrosis de la fibra fueron más

frecuentes en el grupo IA (100%). Las lesiones histopatológicas de las arteriolas y vénulas encontradas fueron similares a las descritas en la diabetes, sarcoidosis, cardiomiopatía dilatada e hipertrófica.

Factor (12), al estudiar la microcirculación en la miocarditis chagásica aguda experimental ha señalado hiperreactividad coronaria microvascular, constricción vascular focal, formación de microaneurismas así como dilatación y proliferación de los microvasos. Rossi (13), ha señalado el factor de la agregación plaquetaria intravascular como causa de necrosis y de degeneración celular, hipótesis apoyada recientemente por Tanowitz (14), Morris y col. (15), quienes demuestran además de la agregación plaquetaria, trombosis y espasmo de la microcirculación coronaria con la consiguiente hipoperfusión focal.

En la serie estudiada, un porcentaje de pacientes con miocardopatía chagásica crónica (14,6%) presentaron en su historia clínica dolor de tipo isquémico, lo cual confirma lo registrado en otras series clínicas.

III La importancia del examen físico

La disquinesia y el aneurisma apical: El latido sistólico

Población estudiada

El estudio de una población seleccionada de pacientes que se encontraban en una etapa precoz, fue posible debido a que los pacientes eran referidos por presentar únicamente pruebas serológicas positivas, las cuales son obtenidas mediante el control de rutina realizado por los bancos de sangre, o por haber vivido el paciente en zonas de infección endémica y descubiertos mediante encuestas epidemiológicas o por presentar únicamente como motivo de consulta arritmias que ameritaban su evaluación. En este grupo de pacientes en la etapa presintomática, el examen físico y la radiología se encontraban normales y el electrocardiograma era normal o no concluyente (alteraciones inespecíficas de la repolarización ventricular, latidos prematuros aislados).

Sin embargo, el examen físico practicado, con detenimiento, en especial en la posición de decúbito lateral izquierdo, puede presentar anomalías al demostrar zonas de discinesia o de aneurisma apical

(Giordano y col.) (16). El latido percibido es un latido telesistólico de ascenso lento y caída rápida que alcanza su acmé antes del segundo ruido, a veces paradójico y expansivo, sin cardiomegalia demostrable a los rayos X, en esta etapa de la afectación. Este grupo de latidos se encontró en 20/41 pacientes con cardiopatía chagásica asintomática o arrítmica. El ecocardiograma 2-D, puso en evidencia el trastorno de la cinesia en 41/41 y permitió visualizar cuando existía la lesión del tipo del aneurisma. El ventriculograma izquierdo, realizado mediante cateterismo cardíaco, confirmó la discinesia o el aneurisma apical y la angiografía coronaria resultó normal. La sensibilidad de la palpación fue buena (80%), aunque la especificidad y predictibilidad del Eco 2-D fue mejor (88% y 90%). Otros datos encontrados con frecuencia en el examen físico son: la disminución de intensidad del primer ruido (70%), onda presistólica (60%), onda "a" prominente en el pulso venoso yugular (50%) y cuarto ruido izquierdo (40%). Los hallazgos obtenidos mediante el empleo de los registros gráficos externos y el fonocardiograma son concordantes con los obtenidos por la palpación.

El latido telesistólico de ascenso lento, expansión sistólica sostenida que alcanza su acmé antes del segundo ruido y acompañado de una onda "a" prominente se ha descrito también en la cardiopatía isquémica asociada con disineria o aneurisma ventricular y en algunas otras miocardopatías.

En síntesis, la palpación es un método sencillo que permite revelar a la cabecera del paciente afectado de Chagas, aún en etapas precoces, la existencia de trastornos segmentarios de la cinesia o de una lesión apical. Esta lesión apical precoz, se reconoce por un latido telesistólico. La palpación guarda excelente correlación con el Eco 2-D y con el ventriculograma nuclear.

IV Biopsia endomiocárdica

La biopsia endomiocárdica constituye un procedimiento útil en el diagnóstico de enfermedad miocárdica. Fue introducida por Sakakibara y Cono (1962). Se han utilizado varios tipos de bióptomo. La morbilidad actual ligada al procedimiento es muy baja.

El material biopsico se obtiene de uno o ambos ventrículos y el tejido es sometido a estudio histológico mediante microscopía de luz y electrónica,

análisis histoquímico y ocasionalmente examen virológico e inmunológico (Olsen) (17).

Es posible obtener datos que permiten la confirmación del diagnóstico o de su complicación, la exclusión, el cambio, la clasificación, la gradación y el seguimiento. Suministra, igualmente, información relativa al pronóstico y permite establecer diversas correlaciones y desarrollar la investigación concerniente a procesos fisiológicos, metabólicos o patológicos del miocardio.

La biopsia miocárdica ha sido utilizada en la enfermedad de Chagas (Carrasco y col.) (18) con miras a establecer el diagnóstico precoz de daño miocárdico y profundizar en el conocimiento de su evolución y etiopatogenia. Se han reportado los resultados histológicos, ultraestructurales, histoquímicos e inmunológicos de 168 biopsias obtenidas en 56 pacientes chagásicos que se clasifican en cuatro grupos evolutivos.

El grupo IA (asintomático, con ECG, hemodinamia y cineventriculograma izquierdo normales) tenía cambios degenerativos significativos y aumento de actividad de la monoamino-oxidasa (MAO) en el 60% de los pacientes. El grupo IB (asintomáticos, con ECG normal y cineventriculograma izquierdo anormal), mostró alteraciones degenerativas más avanzadas, mayor actividad del MAO y disminución de actividad de la dehidrogenasa succínica mitocondrial y de la ATP-asa miosínica, en el 90% de los pacientes.

En los grupos II y III (ECG normal, sin y con IC) mostraron severos cambios degenerativos, fibrosis avanzada, desorganización celular, escasos infiltrados inflamatorios; además de exacerbación de las alteraciones histoquímicas ya mencionadas, activación de las fosfatasa lisosomales y aumento de los depósitos de polisacáridos. La biopsia miocárdica es el método más sensible, actualmente disponible, para el diagnóstico precoz del daño miocárdico incipiente en pacientes chagásicos. Puede también ser de utilidad en el estudio de su evolución y de la influencia de la terapia utilizada. Ofrece además, la posibilidad de profundizar en el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de esta enfermedad.

En el año 1994, Suárez y col. (19), de la Unidad de Miocardiopatías del Hospital Universitario de Caracas, reportaron su experiencia en el campo de las biopsias endomiocárdicas procesadas en la Sección de Patología Cardiovascular del Instituto Anatomopatológico, UCV (1983-1991). Se practicaron 56 biopsias endomiocárdicas (BEM) derechas

por vía transfemoral en 55 pacientes, las cuales fueron realizadas en la Sección de Hemodinámica del Hospital Universitario de Caracas M/F: 29/26; edad promedio 34.3. Todos los casos fueron estudiados y correlacionados según los criterios establecidos por la OMS (1984) y los de Dallas para las cardiomiopatías y las miocarditis respectivamente. Los hallazgos histológicos y ultraestructurales fueron similares a los descritos internacionalmente. Se encontró concordancia clínico-patológica en el 60,7% de las BEM y ausencia de concordancia sólo en 12,5%. La frecuencia de los diagnósticos clínico-patológicos fue: cardiomiopatías dilatadas (22/56); miocarditis chagásica (10/56); miocarditis virales (7/56), cardiomiopatías hipertróficas (5/56) y restrictivas (6/56). La BEM suministra soporte patológico al diagnóstico clínico y sirve de apoyo en el estudio de la historia natural de las enfermedades del músculo cardíaco.

V Los métodos invasivos

La cineangiocardigrafía

El ventriculograma del corazón chagásico

Año de 1968

- a. La lesión apical
- b. Las alteraciones parietales de la cinesia.

En el año de 1968 fue publicado por el grupo del Hospital Universitario de Caracas el primer estudio realizado mediante el empleo de cineangiocardigrafía en la miocardiopatía chagásica crónica (20).

El estudio hemodinámico y el ventriculograma de contraste se realizaron en pacientes que se encontraban en estadios relativamente precoces de la cardiopatía chagásica. La población estudiada fue de 12 pacientes que presentaban evidencia de infección chagásica, cardiomegalia ausente o discreta, sin manifestaciones de insuficiencia cardíaca y con electrocardiograma anormal.

En este grupo, los hallazgos hemodinámicos se encontraban dentro de límites normales: la función ventricular era normal. El ventriculograma mostró alteraciones consistentes en:

1. Cavidad ventricular izquierda normal (7 casos) o con discreta dilatación (5 casos).
2. Deformidad apexiana, adelgazamiento o aneurisma apical (10 casos).

3. Hipocinesia o discinesia apical y parietal segmentarias (9 casos).

Se concluyó que el cineangiograma era un procedimiento valioso para evaluar la instalación precoz y la extensión del daño miocárdico y que permite demostrar “*in vivo*” la lesión apical y los trastornos segmentarios de la cinesia.

El estudio permitió obtener en la miocardiopatía chagásica crónica información sobre:

1. Los índices de función ventricular.
2. Los volúmenes ventriculares y la condición de la pared ventricular (hipertrofia o adelgazamiento).
3. La cinesia parietal y las alteraciones segmentarias o difusas.
4. Los cambios morfológicos generalizados o localizados: el aneurisma apical, la lesión posterobasal.
5. La presencia eventual de regurgitación valvular.
6. Los defectos de llenado intracavitarios (trombosis).
7. El estado de la circulación coronaria.
8. La posibilidad de establecer la diferenciación con la miocardiopatía dilatada o congestiva idiopática en especial por la ausencia de lesión apical, en esta entidad.

El estudio del cineventriculograma en la cardiopatía chagásica fue el objeto de una investigación excelente en profundidad realizada por Carrasco y col. (1982) (21) en 126 casos de miocardiopatía chagásica crónica.

De acuerdo con los resultados obtenidos por los autores, los pacientes fueron divididos en tres grupos: el grupo I, 51 pacientes con infección chagásica, sin evidencia clínica, radiológica o electrocardiográfica de cardiopatía. En 21/51 (41%) mostraron asinergia apical o anterior sugestiva de daño miocárdico subclínico. El grupo I fue subdividido en 1ª., 30 pacientes con infección chagásica y ventriculograma normal; y 1b., 21 pacientes con aumento de volumen diastólico final, disminución de la distensibilidad y asinergia apical o anterior (41%). En el grupo II, 29 pacientes tenían electrocardiograma anormal y no presentaban insuficiencia cardíaca. Se encontró (en 98% de los casos) mayor dilatación ventricular, disminución de la distensibilidad, depresión de la contractilidad y asinergia extensa. En el grupo III, 36 pacientes con insufi-

ciencia cardíaca, se encontró dilatación extrema e hipocinesia de la cavidad ventricular izquierda, aneurismas apicales grandes (40%) y trombosis intraventricular (2%). Este grupo presenta un patrón avanzado de tipo congestivo.

Los autores destacan la utilidad del ventriculograma en la cardiopatía chagásica, que permite el diagnóstico de daño miocárdico precoz y en la identificación de lesiones potencialmente quirúrgicas como el aneurisma ventricular o susceptible de tratamiento como es el caso de la trombosis apical.

VI El electrocardiograma de señales promediadas en la cardiopatía chagásica asintomática

La muerte súbita y el substratum arritmogénico

La enfermedad de Chagas constituye una causa frecuente de muerte súbita en relación con la presentación de arritmias ventriculares y específicamente con episodios de taquicardia y de fibrilación ventricular.

En la última década se ha utilizado el electrocardiograma de señales promediadas (ECG-SP) que utiliza una técnica electrocardiográfica de alta resolución la cual permitió detectar potenciales de alta frecuencia y de baja amplitud que ocurren al final o después del complejo QRS, en el segmento ST(22,23). Estas señales, denominadas potenciales ventriculares tardíos (PVT) provienen de áreas de conducción fraccionada y enlentecida en regiones del miocardio en donde exista una alteración histopatológica, como por ejemplo en las zonas limítrofes entre el tejido sano y el fibrótico; la condición mejor estudiada en este sentido es el caso pos-infarto del miocardio. También otros procesos inflamatorios o fibróticos que resultan en distorsión histológica con la consecuente falta de homogeneidad en la activación y en la conducción ventricular y en donde pudieran encontrarse esos potenciales de despolarización. Estos potenciales ventriculares tardíos son considerados como un marcador de la existencia de un substrato arritmogénico que posibilita el desencadenamiento de taquicardias ventriculares de tipo reentrante.

Recientemente Pérez Dávila V. y col. (23) han publicado los hallazgos obtenidos mediante la aplicación de electrocardiograma de señales promediadas (ECG-SP) en una población de 19 casos con enfermedad de Chagas sin evidencia clínica de cardiopatía, asintomática y en un grupo normal de

control: 21 sujetos.

Los resultados del estudio permiten poner de manifiesto que los potenciales ventriculares tardíos (PVT) se presentan frecuentemente en pacientes chagásicos seropositivos asintomáticos y clínicamente normales. Su presencia puede ser un marcador temprano de anormalidad estructural en pacientes asintomáticos y el seguimiento de estos casos permitirá establecer si estos pacientes desarrollaran la cardiopatía clínica y la vinculación de los PVT con la presentación de arritmias ventriculares.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca

La disfunción autonómica que se encuentra presente en la enfermedad de Chagas ha sido también estudiada mediante el método de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. El primer análisis que se realizó en esta enfermedad utilizó el análisis espectral (24).

En Venezuela, el trabajo inicial en esta investigación se debe a Loyo y col. (25) quien estudió la variabilidad de la frecuencia cardíaca en un grupo de 23 pacientes con enfermedad de Chagas, identificados por la serología positiva (grupo Chagas) y de 18 individuos sanos (grupo control). Los resultados del estudio permiten concluir en la presencia de disfunción autonómica en pacientes chagásicos seropositivos asintomáticos con electrocardiograma normal, función sistólica y diámetro del ventrículo izquierdo normales. El desequilibrio autonómico estuvo definido por una disminución de la actividad parasimpática medida por los parámetros rMSSD y pNN50 y del poder absoluto y relativo del componente de alta frecuencia (HF). Se detectó un aumento significativo del poder relativo del componente de muy baja frecuencia (VLF) en este grupo de pacientes con enfermedad de Chagas en fase indeterminada.

Estos hallazgos permiten confirmar la disfunción autonómica encontrada en pacientes chagásicos en la fase precoz, en los cuales, en ciertas ocasiones, puede constituir la primera expresión de la cardiopatía (26).

VII Disfunción sistólica, disfunción diastólica, disfunción autonómica

Disfunción sistólica

Radionucléidos: Arrreaza y col. (27), pusieron de manifiesto la existencia de una hipocinesia

segmentaria inferoapical frecuente y del aneurisma apical mediante el empleo de los radionucléidos. El segmento inferoapical es el afectado con mayor frecuencia (63%). En el grupo I de pacientes asintomáticos, la cinesia ventricular es normal en la mayoría de los casos. En el grupo II, intermedio o arritmico, predominan las alteraciones segmentarias de la cinesia, y es menos frecuente en este grupo la cinesia normal o la hipocinesia difusa. En el grupo III, congestivo, la alteración dominante es la hipocinesia difusa, aun cuando en un subgrupo menos frecuente pueden existir alteraciones segmentarias. La determinación de la fracción de eyección por este método documenta el deterioro progresivo de la función ventricular.

Ecocardiograma: Acquatella y col. (28), estudiaron las alteraciones ecocardiográficas, y señalan tres patrones de cinesia parietal:

- a. El patrón normal;
- b. El patrón segmentario, en que es de frecuente observación la asociación de acinesia de la pared posterior con preservación del movimiento septal; y
- c. El patrón de hipocinesia difusa.

Igualmente, este método permite establecer la existencia de aneurisma apical y verificar el control de la región apical después de una eventual aneurismectomía. También es de utilidad en el seguimiento de la fracción de eyección, al revelar su disminución progresiva cuando se sigue la evolución del grupo I al III, así como se verifica el incremento progresivo de las dimensiones sistólicas y diastólicas del ventrículo izquierdo.

El ecocardiograma permite también demostrar la complicación trombótica de la región apical y la evaluación aproximada de la hipertensión pulmonar secundaria. El eco-Doppler pone de manifiesto la frecuencia y la magnitud de la regurgitación mitral y tricuspídea.

El **estudio hemodinámico y angiográfico:** permite constatar la ausencia de lesiones obstructivas significativas de las arterias coronarias, así como la evaluación de la función ventricular y del ventriculograma (cinesia, dilatación, lesión apical, trombosis).

Disfunción diastólica

El estudio de Combellas y col. (29), permitió

establecer la existencia de alteraciones de las propiedades diastólicas en relación con la relajación y el llenado ventricular que se presentan en la enfermedad de Chagas, las cuales pueden ser de aparición temprana y constituir en un subgrupo de pacientes la primera anomalía evidenciable de la cardiopatía. También se pudo establecer la progresividad de estas alteraciones diastólicas en los tres grupos estudiados, catalogados de acuerdo con la severidad.

Las alteraciones encontradas son las siguientes:

- Prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica (mseg). Se encuentra un incremento progresivo en los grupos II y III.
- Prolongación del intervalo A2-0 (mseg).
- Retraso de la apertura de la válvula mitral (mseg).
- Retraso del cierre valvular aórtico (mseg).
- Disminución de la tasa pico de aumento de dimensión (cm/seg).
- Aumento de la duración de la fase de llenado rápido (mseg).
- Disminución de la tasa pico normalizada de adelgazamiento parietal (mseg).
- Cambio porcentual de las dimensiones del ventrículo izquierdo. Se encuentra progresivamente aumentado desde el grupo I (AS) hasta el grupo II (AR).
- Duración del adelgazamiento parietal precoz (mseg). Se encuentra una prolongación progresiva desde el grupo I al II.

En el Cuadro 4 se presenta un resumen de las alteraciones diastólicas descritas:

Cuadro 4
Cardiopatía chagásica crónica

Anormalidades diastólicas: de la relajación y del llenado del VI

*Prolongación (mseg): Tiempo de relajación isovolumétrica	*Reducción: Tasa pico de aumento de dimensión dD/dt (mseg).
Período de llenado rápido	Tasa pico de adelgazamiento PP (N)
*Retraso (mseg): Cierre Valvular aórtico Apertura valvular mitral	*Aumento (4%): De dimensión durante TRIV

Diversas metodologías, además de la ecocardiografía digital, han permitido aproximarse al estudio de las propiedades diastólicas que se encuentran alteradas en la cardiopatía chagásica crónica: el apexcardiograma muestra alteraciones de la onda "a"; en el eco-Doppler se puede encontrar un patrón anormal de influjo al ventrículo izquierdo y la alteraciones de la relación P/V diastólica-ventricular se logran poner en evidencia mediante técnicas invasivas, que muestran un desplazamiento del asa ventricular presión-volumen hacia arriba y hacia la izquierda.

Etiopatogenia de las alteraciones diastólicas

Ha sido hasta el presente mal precisada. Se ha sugerido la intervención de factores estructurales y funcionales, los cuales pueden variar en relación con el estadio evolutivo de la enfermedad. A continuación se indican de los factores que han sido vinculados con la disfunción diastólica:

Cardiopatía chagásica crónica: factores de disfunción diastólica

1. Elasticidad pasiva parietal del VI:
 - *Espesor parietal de VI (+), remodelación (+)
 - *Otras alteraciones parietales:
 - Destrucción de los miocitos
 - Infiltración celular inflamatoria
 - Edema
 - Alteraciones de la matriz intercelular
 - Remodelación (-), fibrosis
2. Elasticidad activa parietal del VI:
 - *Alteraciones de la relajación
 - *Isquemia: afectación de la microcirculación
 - *Disfunción autonómica

Disfunción autonómica

La disfunción autonómica puede producir una multiplicidad de manifestaciones en relación con el compromiso visceral, particularmente en las esferas cardiovasculares, gastrointestinal y sexual de los pacientes.

La disfunción autonómica en la esfera cardiovascular se pone de manifiesto por un conjunto de

manifestaciones clínicas o por la demostración de anomalías de los reflejos cardiovasculares, o mediante alteraciones de las pruebas farmacológicas, bioquímicas o hematológicas especiales.

La disautonomía en la esfera circulatoria se pone de manifiesto por una disregulación de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca al ser el paciente sometido a diversos esfuerzos estandarizados, disautonomía que se relaciona con alteraciones estructurales, funcionales o ambas, del sistema nervioso autónomo. Desde el punto de vista clínico, se manifiesta por una sintomatología caracterizada por presíncope (desvanecimientos, mareos) o síncope y por anomalías demostradas en las pruebas de los reflejos cardiovasculares. La disfunción autonómica es con frecuencia la primera manifestación de la fase crónica de la enfermedad (26,30,31).

Los estudios fisiológicos del papel del sistema nervioso autónomo en la esfera cardiovascular han permitido establecer los efectos que ejerce en la regulación de:

1. Las propiedades fisiológicas: y en particular de la contractilidad miocárdica, de la relajación y del flujo coronario. De ahí la influencia de la disfunción autonómica sobre la disfunción sistólica, las discinesias, la disfunción diastólica y las alteraciones de la circulación coronaria.
2. Las propiedades electrofisiológicas: excitabilidad y conductibilidad y la eventual participación en la arritmogénesis.

Sin embargo, son todavía numerosos los aspectos poco precisados acerca del papel que desempeña la disfunción autonómica en la enfermedad de Chagas, tales como:

1. La influencia de la disfunción autonómica sobre la historia natural de la enfermedad, así como su eventual papel como un factor de riesgo adicional e independiente, su intervención como papel en la sobrevida o en la muerte súbita, o su papel en el determinismo de la arritmogénesis o en el desencadenamiento de la insuficiencia cardíaca.
2. Las interrelaciones entre los trastornos inmunológicos y la etiopatogenia de la disfunción autonómica.
3. La disfunción autonómica es en la actualidad susceptible de ser modificada favorablemente mediante intervenciones terapéuticas, en particular con el uso de los gangliósidos, como ha

sido demostrado. Queda por establecer si es posible la modificación mediante esta intervención terapéutica, de la historia natural de la enfermedad.

VIII Comentarios finales

Los estudios epidemiológicos

Los estudios epidemiológicos realizados (Belén, Carabobo, 1961-1971), permitieron establecer que la tasa de infección por el *T. cruzi* era muy elevada (47,3%) para esa época en el medio rural estudiado.

La cardiopatía chagásica crónica fue el tipo etiológico dominante (92,3%). Se pudo establecer el seguimiento de la fase presintomática y establecer subgrupos de estabilidad aparente o de progresividad hacia la letalidad, la cual fue debida en general, a insuficiencia cardíaca o a muerte súbita. Se pudo establecer la existencia de patrones electrocardiográficos evolutivos. La mortalidad registrada en la década de estudios fue cerca del 10%. El perfil patológico encontrado correspondió al de la miocardiopatía crónica chagásica.

El substratum patológico

El estudio anatomopatológico permitió establecer algunos criterios patológicos macroscópicos: cardiomegalia, lesión apical y microscópicos: infiltrado inflamatorio, fibrosis de las fibras miocárdicas, lesiones del sistema nervioso autónomo, alteraciones de la microcirculación.

No se encontraron lesiones obstructivas coronarias ni megaórganos. No se encontraron formas amastigotas tisulares en esa primera serie. Las alteraciones de microcirculación fueron estudiadas posteriormente y han adquirido importancia dentro de los mecanismos fisiopatológicos, así como la presencia del parasitismo tisular. La frecuencia de la cardiopatía chagásica crónica disminuyó de 5,5% a 1,2%, pero sigue siendo la afección más frecuente del músculo cardíaco en el material de autopsia.

El examen físico

Permitió reconocer el latido telesistólico como expresión de la lesión apical.

Los métodos invasivos

El cateterismo cardíaco permitió el estudio del

ventriculograma del corazón chagásico, lo cual logró definir la lesión apical y las alteraciones de la contractilidad parietal. En casos muy seleccionados de arritmias amenazantes con aneurisma apical ha guiado la indicación de aneurismectomía.

La biopsia endomiocárdica

Ha sido de gran utilidad para establecer el diagnóstico precoz de daño miocárdico y suministrar el soporte patológico del diagnóstico clínico.

Los métodos no invasivos

La ecocardiografía constituye un método de extraordinario valor clínico por ofrecer información funcional y revelar las alteraciones estructurales (lesión apical y trombosis intracavitaria).

La función diastólica

Fue estudiada mediante la ecocardiografía digitalizada, demostrándose que en un subgrupo de pacientes la disfunción diastólica es precoz y precede a la disfunción sistólica.

La función autonómica

Fue estudiada mediante pruebas de función autonómica y mediante la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Se pone en evidencia que existe disfunción autonómica la cual en un grupo de la población estudiada fue la manifestación más precoz de la enfermedad.

Los avances

Los avances más importantes que se han logrado son en la prevención, debido a la implantación de medidas de erradicación vectorial y en los cambios ambientales, el tratamiento con benznidazol en la fase aguda, y en la fase crónica la implantación de marcapasos, la medicación vasodilatadora, los anticoagulantes, y la medicación antiarrítmica (amiodarona).

REFERENCIAS II PARTE

1. Puigbó JJ, Nava-Rhode JR, García Barrios H, Suarez JA, Gil Yépez C. Clinical and epidemiological study of chronic heart involvement in chagas disease. *Bull World Health Organ* 1966;34:665-669.
2. Puigbó JJ, Nava-Rhode JR, García-Barrios H, Gil Yépez C. A four years follow-up study of a rural community with endemic Chagas disease. *Bull World Health Organ* 1968;39:341-348.
3. Puigbó JJ, Nava-Rhode JR, García Barrios H, Gil Yépez. A six year follow-up study of a rural community with endemic Chagas disease. *Pub OMS/OSP. Enfermedad de Chagas (Abstract)* 22-26 Nov. Caracas, 1971.
4. Nava-Rhode JR, Puigbó JJ, García Barrios H, 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.
5. Rosembaum MB, Elizari MV, Lazari JO. Los hemibloqueos. Buenos Aires: Ed. Paidós; 1980.
6. Suárez JA, Puigbó JJ, Nava-Rhode JR, Valero JA, Gil Yépez C. Estudio anatomopatológico de 210 casos de miocarditis en Venezuela. *Ac Med Ven* 1968;15(11-12):320-330.
7. Suárez C, Puigbó JJ, Giordano H, Acquatella H, Combellas J, Gomez JR. Últimos avances de la patología cardíaca chagásica. *Rev Fac Med* 1994;XVII(1):35-56.
8. Acquatella H, Cataliotti F, Gomez Mancebo JR, Dávalos V, Villalobos J. Long-term control of Chagas disease in Venezuela: Effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities and clinical outcome. *Circulation* 1987;76(3):556-562.
9. Andrade ZA, Andrade SG. Patogenia da miocarditis chagásica. A importancia das lecoes isquémicas. *Arq Bras Med* 1955;45:279-288.
10. Suárez C, Puigbó JJ, Giordano H, Rumeno FFL. Alteraciones de la microvasculatura en la miocarditis crónica chagásica. Una posible causa de lesiones isquémicas. *Avanc Cardiol* 1993;XII(3):82-93.
11. Doenhert HG. Enfermedad de Chagas y miocarditis crónica. *Arch Ven Trop Y Paras Med V* 1965:123-150.
12. Factor S, Chos Wittner M, Tanowitz H. Abnormalities of the coronary microcirculation in acute murine Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg* 1985;34:146-153.
13. Rossi M, Goncalves S, Dos Santos R. Experimental Trypanosoma cruzi cardiomyopathy in Balb/mice. The potential rol of intravascular platelet agregation in its Genesis. *Am J Pathol* 1984;114:209-216.
14. Tanowitz H, Bum E, Simha K, Kahnn Moris A, Factor S, Hatcher V, et al. Enhanced platelet adherence and aggregation in Chagas disease. A potential pathogenic mecanism for cardiomyopathy. *Am J Med Hyg* 1990;43(3):274-281.
15. Morris S, Tanowitz H, Wittner M, Bilezikian J. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas disease. *Circulation* 1990;82:1900-1909.

16. Giordano H, Puigbó JJ, Acquatella H, Combellas I, Valecillos R, Casal H, et al. Miocarditis chagásica: Diagnóstico precoz. En: Acquatella H, Pulido PA, editores. Miocardiopatías. Barcelona: Salvat Editores; 1982.p.43-49.
17. Olsen EGJ. Endomyocardial biopsy. *Br Heart J* 1978;40:95-98.
18. Carrasco HA, Palacios P, 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.
19. Suárez C, Casal H, Puigbó JJ, Giordano H, Acquatella H. Biopsia endomiocárdica. Estudio histopatológico. *Rev Fac Med* 1994;XVII(1):57-65.
20. Puigbó JJ, Pisan F, Boccalandro J, Blanco P, Machado I, Valero JA. Estudio de la cardiopatía chagásica crónica. Empleo de la cineangiografía. *Act Med Ven* 1968;15:339-350.
21. 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(3):595-602.
22. Berhari EJ, Scherlag BJ, Hope R, Lazzara H. Recording from the body surface of arrhythmogenic ventricular activity during the ST-Segment. *Am J Cardiol* 1978;41:697.
23. Pérez Dávila V, Acquatella H, Puigbó JJ, Braun Y, Gomez JR, Gusmán R. Hallazgos iniciales del electrocardiograma de señales promediadas en sujetos chagásicos asintomáticos. *Rev Fac Med* 1994;XVII 1:66-67.
24. Guzzetti S, Iosa D, Pecis M, Bonura L, Prosdociami M, Malliani A. Impaired heart rate variability in patients with chronic Chagas disease. *Am Heart J* 1991;121:1727-1734.
25. Loyo Molina JG, Puigbó JJ, Pérez DV, Moleiro F, Barroyeta R, Braum Y, Ruggiero A. Autonomic dysfunction in Chagas disease (latent phase) detected by heart rate variability. *JACC. [Abstracts]*, 1990; 880(47):151A.
26. Puigbó JJ, Giordano H, Iosa D. Chagas' cardiomyopathy: Cardiovascular autonomic dysfunction as the first manifestation of the disease. *Inter J of Angiology* 1998;7:123-129.
27. Arreaza N, Puigbó JJ, Acquatella H, Casal H, Giordano H, Valecillo R, et al. Radionuclide evaluation of left ventricular function in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1983;24:563-567.
28. Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, Giordano H, Suarez JA, Casal H, et al. Mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas heart disease. A clinical and pathologic study. *Circulation* 1980;62:787-799.
29. Combellas I, Puigbó JJ, Acquatella H, Tortoledo F, Gomez JR. Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas heart disease. *Br Heart J* 1985;53:298-309.
30. Iosa D, De-Quattro V, De-Pinig Lee D, Eikayam U, Castro F, Palmero HA. Pathogenesis of cardiac neuro-myopathy in Chagas disease and the role of the autonomic nervous system. *J Autom Nerv Syst* 1990;30:983-987.
31. Puigbó JJ, Giordano H, Iosa D. La disfunción del sistema nervioso autónomo en la enfermedad de Chagas en Venezuela. *Rev Fac Med* 1994;XVII(I):76-83.