

Patrones morfológicos de la miocarditis crónica chagásica en autopsias forenses

Drs. Claudia de Suárez*, José David Mota**, Juan José Puigbó***, José Avilán Rovira****, José Angel Suárez*****, Freddy Zambrano*****

RESUMEN

La miocardiopatía crónica chagásica presenta un curso lento sin sintomatología durante un período de tiempo usualmente largo (fase indeterminada) (10-30 años). Se estudiaron 599 corazones de autopsias forenses con el objetivo de describir los patrones morfológicos cardíacos durante esta fase: 491 casos tenían patología cardiovascular y 108 eran corazones normales (grupo control). De la serie estudiada (n=491) se confirmaron 51 casos de miocarditis crónica chagásica (10,4%) los cuales se dividieron en: grupo A con corazones de peso normal (n=23) y grupo B con cardiomegalia (n=28). Las diferencias de peso entre ambos grupos fue significativa ($p=0,01$). Hubo mayor número de casos del grupo A en las muertes violentas y mayor número del grupo B en las muertes naturales. Se observó mayor número de casos con alteraciones macroscópicas e histopatológicas en el grupo B. Los tipos de remodelación ventricular (Tipo 1, 2 y ambiguo) sólo se describieron en el grupo B, el cual también presentó mayor número de casos con adelgazamientos. Se concluye que en la fase asintomática de esta miocarditis predominan los corazones con pesos normales o en límite superior normal con escasas alteraciones macroscópicas de los ventrículos. (grupo A). Los corazones del grupo B, corresponden a estadios finales de la enfermedad con alteraciones globales del corazón y remodelación ventricular de gravedad

progresiva. (Tipo 1, tipo ambiguo y tipo 2). La existencia de portadores de esta enfermedad (grupo A) en la población general constituye un problema sanitario ya que estos pueden ser agentes transmisores de la enfermedad mediante las transfusiones o donantes de corazón para trasplantes. También serían chagásicos agudos potenciales en situaciones de inmunosupresión. (SIDA; etc.).

Palabras clave: Miocarditis chagásica. Autopsia forense. Fase indeterminada.

SUMMARY

Chronic chagasic myocarditis is an asymptomatic slowly progressive disease usually evolving during a prolonged period of time (10-30 years, indeterminate or latent stage). The hearts of 599 forensic necropsies were studied with the goal of describing the cardiac morphological patterns during this stage. Cardiac pathology was found in 491 cases and 108 cases were normal hearts (control group). In the series studied (n= 491); 51 cases presented chronic chagasic myocarditis (10.4%). These were divided in: Group A with hearts with normal weight (n=23) and Group B, hearts with cardiomegaly (n=28). Weight difference between both groups was significant ($p<0.01$). More cases of Group A had violent deaths as compared to group B which had more natural deaths. Most cases with gross and histological abnormalities were found in the Group B. Ventricular remodeling type (1.2 and ambiguous) were only described in the Group B, which also presented more cases with wall thinnings. We conclude that hearts with normal weight or in the upper normal limit with slight macroscopic ventricular abnormalities predominates in the asymptomatic stage of chronic chagasic myocarditis. (group A). Hearts from the Group B corresponds to the end stage of the chronic chagasic myocarditis with global alterations and progressive changes of ventricular remodeling. The presence of infection in asymptomatic subjects with chronic

*Profesor Titular. Sección de Patología Cardiovascular IAP-UCV.

**Profesor Agregado. Sección de Patología Cardiovascular. IAP-UCV.

***Profesor Titular. Cátedra de Cardiología. Unidad de Miocardiopatía. HUC-UCV.

****Profesor Titular. Departamento de Medicina Preventiva y Social. UCV.

*****Profesor Jubilado. Ex jefe Sección Patología Cardiovascular. IAP-UCV.

*****Profesor Agregado Esc. De Computación. Facultad de Ciencias. UCV.

chagasic myocarditis (Group A) in the general population is a leading public health problem since they can be transmission agents of the disease through blood transfusion or organ transplants. They would also be potential acute chagasic disease under immunosuppression conditions (AIDS; drugs, etc.).

Key words: Chagas myocarditis. Forensic autopsies. Stage indeterminate.

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía crónica chagásica (MCCH) es una enfermedad de curso usualmente lento y progresivo el cual puede durar, según algunos autores, entre 10 y 30 años antes de que el paciente presente insuficiencia cardíaca o fenómenos tromboembólicos sistémicos (1-3). La muerte súbita puede ser el episodio eventual que corte ese período de tiempo evolutivo tanto en el paciente enfermo (muerte súbita esperada) como en el individuo aparentemente asintomático (muerte súbita inesperada) (4).

Desde las primeras descripciones de la MCCH en el Brasil y posteriormente en Venezuela, la fase indeterminada se definió como el período o fase de tiempo latente, intermedio, asintomático e indeterminado entre las fases aguda y crónica (5,6).

Este tiempo "silencioso" fue un enigma para los investigadores quienes, en un principio, consideraron que los estudios epidemiológicos en nuestro país, revelarían aspectos patofisiológicos de la enfermedad (7). De igual manera, opinaron que el estudio de la población forense y de animales de experimentación, ofrecía la oportunidad para un mejor conocimiento de la historia natural que el seguimiento de los casos hospitalizados quienes correspondían a las formas avanzadas de esta enfermedad.

En la década de los 60, se elaboró un proyecto de investigación en la División de Enfermedades Cardiovasculares del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social y en el Instituto de Anatomía Patológica, conjuntamente con la medicatura forense de Caracas con miras a estudiar los individuos "sorprendidos" por la muerte súbita no esperada o accidental, con la finalidad de obtener la frecuencia de MCCH en este tipo de población y de observar la variabilidad de los patrones morfo-lógicos del corazón en la fase indeterminada.

La hipótesis planteada era que si previamente

habían sido establecidos los patrones morfológicos de la MCCH en cada etapa evolutiva de la enfermedad, entonces se esperaba encontrar una determinada distribución de los mismos en la fase indeterminada. Este trabajo no fue publicado.

Más tarde, en la era de la biopsia endomiocárdica, se demostraron lesiones estructurales miocárdicas progresivas subcelulares, celulares y extracelulares secuenciales, de gravedad ascendente en individuos seropositivos para la enfermedad de Chagas quienes pasaron progresivamente del estado asintomático al de insuficiencia cardíaca severa (8-10). Consideramos que este procedimiento sólo permite examinar pequeños fragmentos del septum ventricular y no ofrece una visión morfológica integral de las alteraciones estructurales orgánicas del corazón. Por ello, era importante estudiar los aspectos morfológicos de las piezas cardíacas completas de las autopsias, sobre todo para las correlaciones imagenológicas.

Por otra parte, la revisión del material investigado a la luz de los conocimientos actuales nos permite hacer observaciones histopatológicas y patofisiológicas importantes, aún más si consideramos que la MCCH sigue encabezando la lista de las miocardiopatías en las series estudiadas en los últimos cinco años en el material de autopsia de la población de nuestro hospital (11).

La posibilidad de que un portador de MCCH asintomático sea un transmisor de la enfermedad mediante transfusiones, reafirma la necesidad de conocer con certeza la existencia o no de la enfermedad activa en esta fase.

Igualmente, las observaciones sobre los patrones morfológicos de la MCCH en este tipo de población no habían sido reportados en nuestro país y consideramos necesario publicarlo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestra

Se estudiaron 599 corazones desde el punto de vista anatomopatológico, en la Sección de Patología Cardiovascular del Instituto Anatomopatológico "José Antonio O'Daly". Todas las piezas cardíacas fijadas en formol al 10% provenían de autopsias consecutivas de todas las edades y sexo (0-90 años) realizadas en el Servicio de Patología Forense de la Zona Metropolitana entre marzo de 1964 y febrero de 1965.

En 1996, decidimos analizar nuevamente todo el material estudiado previamente según los métodos convencionales de examen anatomopatológico y reclasificarlo desde el punto de vista microscópico e histológico (al microscopio de luz). Se revisaron todos los protocolos macroscópicos y los cortes histológicos de cada caso y se tabularon las variables según los criterios actuales.

Definiciones - Criterios de diagnóstico.

Miocarditis crónica chagásica: El diagnóstico anatomopatológico de la MCCH se hizo en base a los criterios establecidos según los aspectos macroscópicos y/o histopatológicos. Macroscópicos: cardiomegalia, tipo de remodelación ventricular, adelgazamientos parietales, apical y subvalvular; y desde el punto de vista histopatológico: infiltrado miocárdico inflamatorio severo, multifocal con compromiso del endomiocardio y pericardio; lesiones de fibras miocárdicas de trabajo y conducción, fibrosis, así como de la microvasculatura y la presencia eventual de formas amastigotas del *Tripanosoma cruzi*.

Peso cardíaco. Criterios de normalidad: Para el cálculo del peso cardíaco normal se escogieron 108 casos de 16 años o más, con corazones normales macro y microscópicamente (control). Los límites de confianza del peso promedio oscilan entre 276,2 y 293,8 gramos calculados con un 95% de seguridad para un peso promedio general de 285,7 g. El peso promedio de los varones fue de 294,4 g con diferencia estadísticamente significativa del peso promedio de las hembras, de 258,4 g.

Tipos de remodelación del ventrículo izquierdo (VI): De acuerdo al tipo macroscópico de remodelación ventricular han sido descritos tres tipos: (Figura 1).

Tipo 1: (Hipertrofia concéntrica). Se caracteriza por el predominio de la hipertrofia de la pared sobre la dilatación de la cavidad ventricular izquierda, ausencia de trabeculación acentuada. La cavidad es de forma cónica en la ventriculografía *post mortem*; cuando existe lesión apical, es poco extensa, sin trombosis.

Tipo 2: (Hipertrofia excéntrica). La cavidad ventricular presenta dilatación predominante sobre la hipertrofia de las paredes del ventrículo, la trabeculación es exagerada. La cavidad es de forma ovalada en el estudio radiológico *post mortem* y la lesión apical es extensa, con trombosis.

Tipo ambiguo: El ventrículo izquierdo no presenta

predominio de la hipertrofia sobre la dilatación ni viceversa. La cavidad ventricular puede estar agrandada pero no deformada aun cuando existe hipertrofia y dilatación.

Muerte natural: Muerte causada por diversas enfermedades en las cuales hubo un motivo médico-legal que justificó practicar la autopsia con este fin. En estos casos no hubo lesión traumática causada por un agente externo ni envenenamiento. En este grupo se incluyeron: los casos que fueron encontrados muertos, y aquellos que ingresaron muertos a la medicatura forense sin otros datos sobre la forma de muerte. En otro grupo, la muerte súbita fue diagnosticada en la medicatura de acuerdo al modo de fallecimiento brusco dentro de las 24 horas después de iniciados los síntomas (12).

Muerte violenta: Muerte acaecida de modo violento causada por traumas intencionales (homicidio, suicidio) y no intencionales (accidentes).

Análisis estadístico: Las frecuencias del grupo control (n=108) y del grupo con MCCH (n=51) fueron comparados con la prueba de Ji cuadrado o con la prueba exacta de Fisher o su extensión para más de dos categorías. Las medias se compararon con análisis de varianza de dos vías y el test de Student para muestras no pareadas. Los datos del total de 491 autopsias practicadas en la medicatura forense (Policía Técnica Judicial, Zona Metropolitana) en los años 1964 y 1965 fueron analizados comparándolos con las cifras de Mortalidad General del Anuario de Epidemiología y Estadística Vital, del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social de esos mismos años.

Estudio histopatológico (microscopia de luz): Se tomaron fragmentos de pared libre y anteroseptal del ventrículo izquierdo; de pared anterior y diafragmática del ventrículo derecho, de ambas aurículas y septum interventricular. Todos fueron incluidos en parafina. Se realizaron coloraciones de rutina, hematoxilina-eosina y especiales como: tricrómico de Masson o de Gomori y en algunos casos impregnaciones metálicas para las fibras reticulares (coloración de Wilder).

RESULTADOS

Muestra: Del total de casos estudiados (n=599), ciento ocho corazones (n=108) fueron normales macro y microscópicamente (grupo control). Los casos restantes presentaron patología cardiovascular de diversa naturaleza.

PATRONES MORFOLÓGICOS

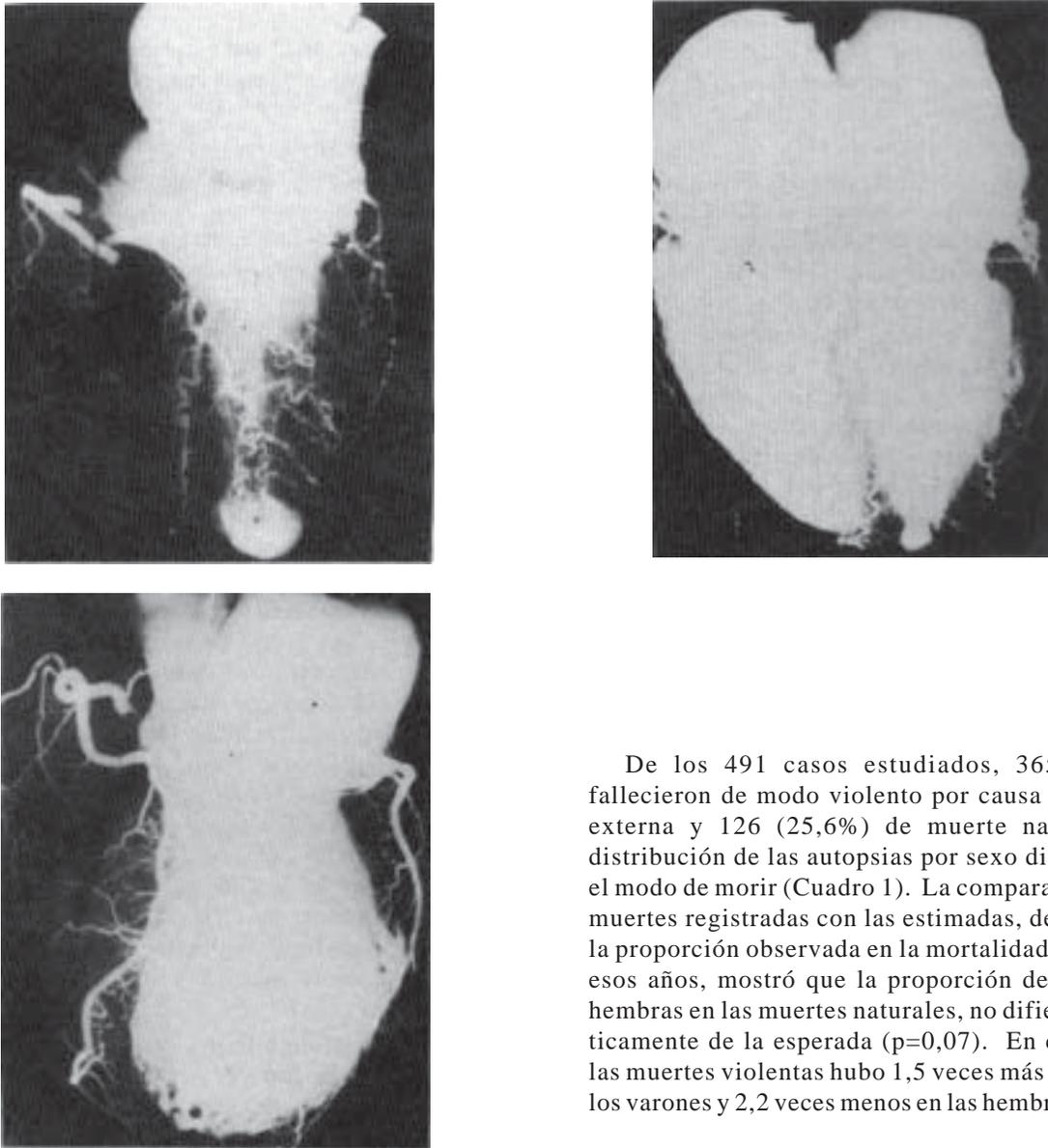


Figura 1. Fotografías de ventriculografías y coronariografías *post mortem* que ilustran los tres tipos de remodelación ventricular izquierda –A- Tipo 1; B Tipo 2; C, Tipo ambiguo con adelgazamientos apical y subvalvular. Obsérvese la dilatación importante en el tipo 2. En el tipo ambiguo se observa dilatación de ventrículo derecho y de ambas aurículas. (Cortesía Dr. JA Suárez).

De los 491 casos estudiados, 365 (74,3%) fallecieron de modo violento por causa traumática externa y 126 (25,6%) de muerte natural. La distribución de las autopsias por sexo difirió según el modo de morir (Cuadro 1). La comparación de las muertes registradas con las estimadas, de acuerdo a la proporción observada en la mortalidad general en esos años, mostró que la proporción de varones y hembras en las muertes naturales, no difiere estadísticamente de la esperada ($p=0,07$). En cambio, en las muertes violentas hubo 1,5 veces más muertes en los varones y 2,2 veces menos en las hembras ($p=0,0$).

Cuadro 1

Autopsias forenses según sexo y modo de morir

Modo de morir	SEXO		Total
	Masculino	Femenino	
Violento	288	77	365
Natural	81	45	126
Todas	369	122	491

Fuente: Archivo Medicatura Forense. PTJ Zona Metropolitana. Años 1964-1965.

Relación con el modo de morir: En las 491 autopsias se diagnosticaron 51 casos de MCCH (10,4%), de los cuales se confirmaron 35 casos en 126 muertes naturales (27,8%) y 16 casos en las 365 muertes violentas (4,4%). La frecuencia de MCCH fue siete veces más alta en las muertes naturales que en las violentas ($p=0,0$). La causa de las muertes naturales fue la MCCH, y en las muertes violentas, ésta se consideró como un hallazgo de autopsia. En estas últimas, el 81% de las causas directas de la muerte correspondió a traumas no intencionales (9 por accidentes de transporte, incluidos 2 arrollamientos, 3 por caídas y 1 por asfixia). El 19% restante se debió a trauma intencional (2 por armas de fuego y 1 por arma blanca). Esta distribución no difiere de la esperada en la mortalidad general, durante esos años.

Los casos estudiados ($n=51$) fueron divididos en dos grupos de acuerdo al peso del corazón: Grupo A ($n=23$) con pesos cardíacos normales en el promedio y Grupo B ($n=28$) con corazones aumentados de peso debido a hipertrofia. En el Cuadro 2 están consignados los datos demográficos, sexo, edad y el modo de morir (natural o violento) de los grupos. Se comprobó una diferencia de la edad promedio entre los casos del grupo A ($37,8 \pm 3,4$) y los del grupo B ($p=0,01$) siendo mayores estos últimos ($50,1 \pm 2,7$).

En la Figura 2 está consignada la distribución de los casos según la edad. En el total no se constató diferencia estadísticamente significativa, entre las edades promedio por sexo, al igual que dentro de cada grupo. En cuanto a la edad, de acuerdo al modo de morir la edad promedio de las muertes naturales es mayor que el de las violentas, excepto el grupo B, pero estas diferencias no alcanzan significancia estadística.

Cuadro 2

Patrones morfológicos de la miocardiopatía crónica chagásica en autopsias forenses

	Grupo A (23)	Grupo B (28)	Todos (51)
1. Sexo			
Masculino	(18)	(22)ns	(40)
Femenino	(5)	(6)	(11)
2. Edad (años)	$37,8 \pm 3,4$	$50,1 \pm 2,7^{**}$	$44,5 \pm 2,3$
a. Sexo Masculino	$36,3 \pm 3,8$ (18)	$51,2 \pm 3,2$ (22)**	$44,5 \pm 2,7$ (40)
Femenino	n.s $43,2 \pm 7,3$ (5)	n.s $46,2 \pm 4,7$ (6)ns	n.s $44,8 \pm 4,0$ (11)
b. Modo de morir			
Natural	$41,6 \pm 4,2$ (11)	$49,2 \pm 2,6$ (24)ns	$46,8 \pm 2,2$ (35)
Violento	n.s $34,3 \pm 5,1$ (12)	n.s $55,5 \pm 12,4$ (4)ns	n.s $39,6 \pm 5,3$ (16)
3. Peso cardíaco (g)	$287,9 \pm 9,8$	$451,9 \pm 15,2^{**}$	$377,9 \pm 14,9$
a. Sexo			
Masculino	$293,27 \pm 12,2$ (18)	$468,6 \pm 16,2$ (22)**	$389,7 \pm 17,4$ (40)
Femenino	n.s $268,8 \pm 4,3$ (11)	* $390,3 \pm 29,1$ (6)**	n.s $335,1 \pm 24,5$ (11)
b. Edad			
< 30 años	$272,2 \pm 16,0$ (9)	$457,3 \pm 76,3$ (3)**	$318,50 \pm 31,4$ (12)
30-39 años	n.s $297,7 \pm 20,0$ (6)	n.s $408,6 \pm 30,0$ (5)**	n.s $347,7 \pm 24,1$ (11)
>39 años	n.s $298,6 \pm 16,2$ (8)	n.s $461,9 \pm 17,1$ (20)**	n.s $415,2 \pm 19,2$ (28)
c. Modo de morir			
Natural	$263,1 \pm 12,2$ (11)	$457,7 \pm 17,4$ (24)**	$396,5 \pm 19,8$ (35)
Violento	* $310,6 \pm 12,0$ (12)	n.s. $417,0 \pm 15,3$ (4)**	n.s. $337,2 \pm 15,3$ (16)
Sexo masculino			
Natural	$258,3 \pm 22,9$ (6)	$480,1 \pm 18,5$ (18)**	$424,7 \pm 24,9$ (24)

Notas:

-Cifras en paréntesis representan número de casos.

-Cifras sin paréntesis representan media aritmética.

n.s. diferencia no estadísticamente significativa al 0,05

* diferencia estadísticamente significativa al 0,05

** idem al 0,01

Ubicada a la izquierda de la cifra:
comparación con la cifra inmediata superior.Ubicada a la derecha de la cifra:
comparación con la cifra inmediata anterior

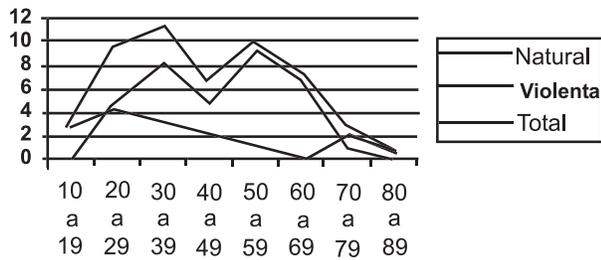


Figura 2. Autopsia forense miocarditis crónica chagásica (n=51). Distribución en grupos de edad según el modo de muerte. Fuente: Archivo Medicatura Forense. PTJ Zona Metropolitana. Años 1964-1965.

Pesos cardíacos según los patrones morfológicos de la miocardiopatía crónica chagásica

En el Cuadro 2 se suman los grupos A y B y su distribución, según el peso cardíaco, sexo, edad y modo de morir. Para todos los corazones con MCCH, el peso promedio fue de $377,9 \pm 14,9$ g. Este peso es superior al peso promedio normal del grupo control ($285,7$ g). Esta diferencia es debida al mayor peso cardíaco promedio de los corazones del grupo B. Los corazones presentaron una variada gama de pesos cardíacos que comprendían corazones de aspecto normal y peso normal, hasta corazones aumentados de peso, con hipertrofia y dilatación de una, dos, tres o de las cuatro cavidades cardíacas. La diferencia entre los pesos cardíacos de los grupos A y B fue significativa ($p=0,01$) (Figura 3). La distribución de los casos de ambos grupos según el modo de morir, demostró un predominio del número de corazones del grupo A en los fallecidos por muerte violenta ($52,2\%$) y viceversa, los del grupo B en las muertes naturales ($85,7\%$). (Figura 4). No hubo diferencias estadísticas entre los pesos cardíacos promedio entre los que fallecieron de modo natural y violento en el grupo total y en el grupo B. El mayor peso promedio registrado en las muertes violentas se explica porque todas se produjeron en varones. La distribución de los casos de ambos grupos según la remodelación del ventrículo izquierdo (normal tipo 1, tipo 2 o tipo ambiguo) está consignada en el Cuadro 3. Sólo en el grupo B se observaron los tipos de ventrículo izquierdo definidos, el tipo 2 fue el más frecuente.

Hallazgos macroscópicos. En el Cuadro 3 y Figura 5 están resumidos los principales hallazgos macroscópicos de los dos grupos.

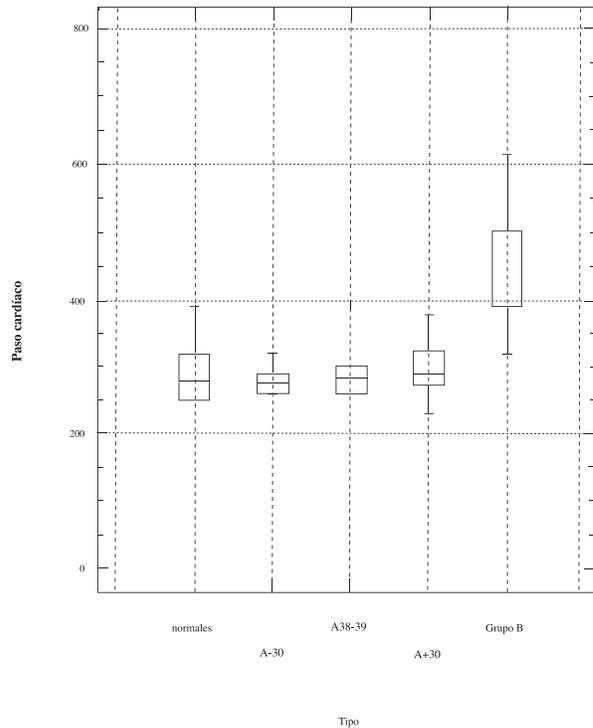


Figura 3. Pesos cardíacos según tipo.

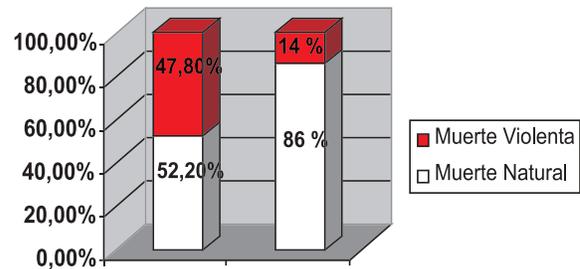


Figura 4. Autopsia forense miocarditis crónica chagásica. Distribución de los grupos A y B según modo de morir (n=51).

Corazones del Grupo A. El rasgo morfológico más importante en este grupo fue la escasa variedad de lesiones macroscópicas. El 48% de los corazones presentaban aspecto macroscópico normal y en 78,3% el ventrículo izquierdo era de aspecto normal. Cinco corazones no fueron clasificados porque las características del ventrículo izquierdo no eran definidas para ningún tipo, en ellos la cavidad presentó una discreta dilatación además de cicatrices y/o adelgazamientos apicales. Un caso presentó hipertrofia concéntrica pero se consideró MCCH

Cuadro 3
Autopsia forense
Hallazgos macroscópicos de la miocarditis crónica
chagásica

	Grupo A (23)	Grupo B (28)	Todos (51)
Forma del ventrículo izq.			
Tipo 1	(0)	(7)	(7)
Tipo 2	(0)	(13)	(13)
Ambiguo	(0)	(8)	(8)
Normal	(18)	(0)	(18)
No clasificado	(5)	(0)	(5)
Adelgazamientos en ventrículo izq.	(5)	(15)	(20)
Dilatación del ventrículo D.	(6)	(23)	(29)
Cicatrices miocárdicas (VI)	(7)	(15)	(22)
Dilatación de aurículas	(0)	(16)	(16)
Epicarditis focal	(4)	(16)	(20)
Trombosis parietal	(0)	(2)	(2)
Aterosclerosis coronaria	(8)	(13)	(21)

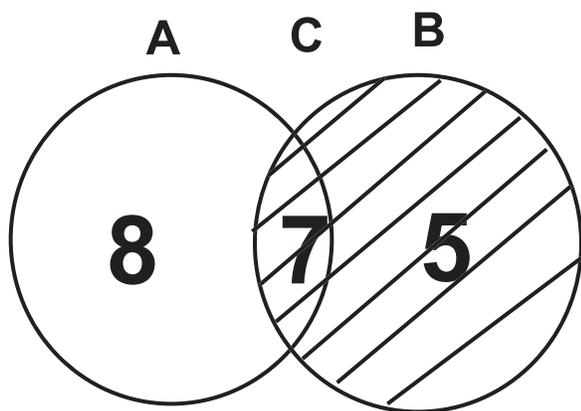


Figura 5. Diagrama de Venn que ilustra la distribución de los 20 casos de MCCH con adelgazamientos parietales del ventrículo izquierdo.

A= Casos con adelgazamientos apicales.

B= Casos con delgazamientos subvalvulares.

C= Casos con adelgazamientos apicales y subvalvulares.

coincidente con cardiopatía isquémica puesto que las coronarias presentaban lesiones ateroscleróticas estenosantes. En seis casos destacó la dilatación del ventrículo derecho. Es importante puntualizar que en ningún corazón se evidenció dilatación de las cavidades auriculares. En 7 casos, las lesiones cicatriciales miocárdicas macroscópicas eran de pequeño tamaño (menor de 0,9 cm) localizadas principalmente en la pared posterior y/o diafrag-

mática, zona apical del ventrículo izquierdo y septum interventricular. Dos corazones presentaron adelgazamiento apical, uno de ellos con dilatación aneurismática; ninguno de ellos estaba trombosado. En tres corazones se observó adelgazamiento subvalvular y apical. (Figuras 6 y 7). En ocho casos mayores de cuarenta y cinco años se encontraron lesiones ateroscleróticas coronarias no estenosantes.

Corazones de grupo B. En este grupo los patrones morfológicos eran más definidos que en los del grupo A. Los siete corazones de Tipo 1 mostraron cavidad pequeña con aumento del espesor de la pared; y en cuatro casos éste alcanzó 20 mm de grosor. En estos corazones se observó también dilatación del ventrículo derecho. Los trece corazones de tipo 2, presentaron hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo y del ventrículo derecho. Los pesos cardíacos del tipo 1 y 2 fueron de 443 g y 436,5 g, respectivamente. En ocho casos, el ventrículo izquierdo no mostró ningún patrón definido (Tipo ambiguo). El 82,1% de los corazones presentaron dilatación del ventrículo derecho. Las cavidades auriculares estaban dilatadas en 16 casos, especialmente la aurícula derecha, sin embargo no se describió trombosis de su pared o de la orejuela. La dilatación de cavidades auriculares constituyó el rasgo diferencial con los corazones del grupo A, en los cuales no se evidenciaban lesiones auriculares excepto las focales del epicardio. En 53,5% del miocardio del ventrículo izquierdo se observaron pequeñas cicatrices multifocales principalmente localizadas en pared posterior diafragmática y región apical en todos los tipos descritos. Quince corazones tenían adelgazamientos parietales: seis con lesión apical; cinco con adelgazamiento posterobasal y cuatro con ambos adelgazamientos. Sólo dos adelgazamientos apicales estaban trombosados. (Figuras 8 y 9). En siete casos mayores de 45 años, se observaron lesiones ateroscleróticas estenosantes en las coronarias, pero en ningún caso fueron oclusivas. En 6/11 casos menores de 45 años, las coronarias mostraron estrías lipoideas y placas fibrosas no estenosantes.

Hallazgos histopatológicos. Los principales rasgos histopatológicos están consignados en el Cuadro 4. El infiltrado linfocitario multifocal en miocardio, endocardio y pericardio fue la característica más frecuente e importante en todos los casos estudiados. En ambos grupos A y B se observó infiltrado por eosinófilos (73,9% y 78,5%, respectivamente).

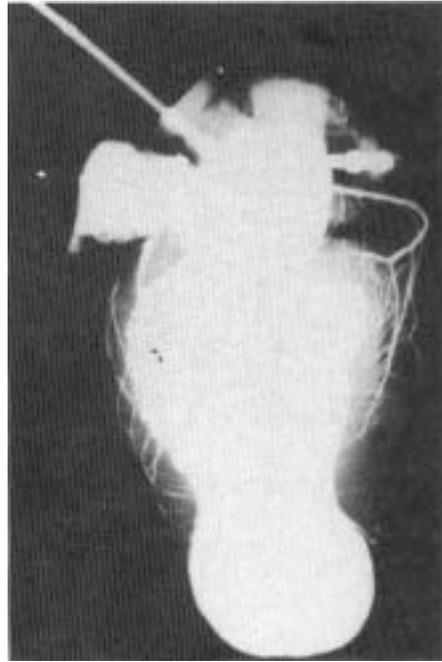
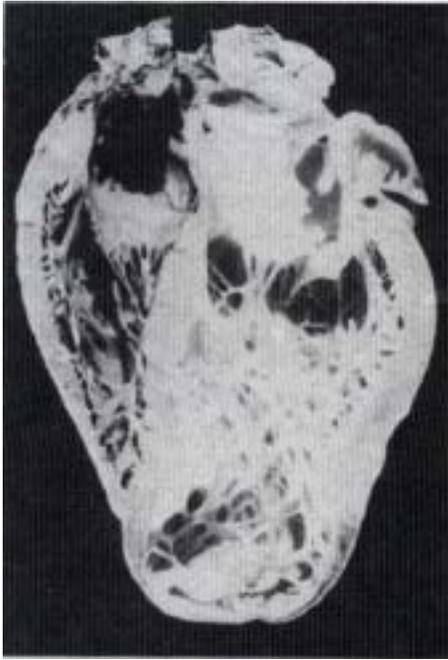


Figura 6. MCCH del grupo A (Tipo no clasificado) con dilatación aneurismática de la región apical del ventrículo izquierdo. Nótese las aurículas de tamaño normal. La coronariografía *post mortem* demostró la normalidad del árbol coronario. La ventriculografía destaca la prominencia aneurismática apical. (Cortesía. Dr. JA Suárez).

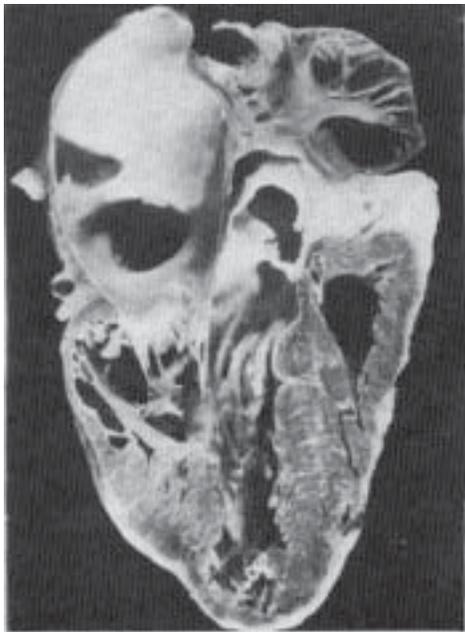


Figura 7. Corazón del grupo A, vista posterior del corazón. Se observan los tractos de entrada y de salida del ventrículo izquierdo. Las paredes muestran un adelgazamiento apical y otro subvalvular mitral no trombosados. La cavidad ventricular es de tamaño normal.



Figura 8. Vista de cerca de la región apical del ventrículo izquierdo de un corazón del grupo B, tipo 1 (hipertrofia concéntrica); obsérvese el grosor aumentado de la pared y la pérdida abrupta de la continuidad de la pared en la zona de adelgazamiento apical típica de la MCCH en forma de "sacabocado" o "mamila".

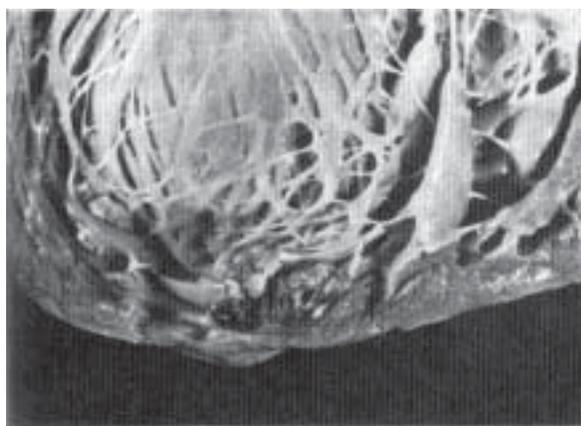


Figura 9. Vista de cerca de la región apical del ventrículo izquierdo de un corazón del grupo B, Tipo 2 (hipertrofia excéntrica). Obsérvese la dilatación de la cavidad; la trabeculación exagerada y la pared de grosor disminuida en la región apical donde se observa una pequeña zona de fibrosis trombosada (desfiguración de la lesión apical)

Cuadro 4

Autopsia forense
Lesiones histopatológicas miocárdicas
de la miocarditis crónica chagásica

Variables patológicas	Patrones morfológicos		
	Grupo A (n=23)	Grupo B (n=28)	Total
Infiltrado inflamatorio	23	28	51
Fibrosis reactiva y reparativa	23	28	51
Necrosis celular	16	23	39
Eosinófilos	17	22	39
Infiltración adiposa	12	19	31
Lesiones de microvascultura	13	16	29
Miocitólisis	2	8	10

La fibrosis endomisial y perimisial reactiva y reparativa con o sin infiltrado inflamatorio fue también el otro elemento histopatológico constante. Los cambios inflamatorios se acompañaron de lesiones celulares caracterizadas por necrosis focal; atrofia, hipertrofia celular, así como alteraciones degenerativas (degeneración hidrópica, miofibrilolisis y lesión de Magarinos Torre). En más del 50% de los casos se observaron lesiones variadas de la microvascultura: arteritis, periarteritis, flebitis, lesiones trombóticas de los vasos de Tebesio, etc. (Figura 10). Los focos de miocitólisis fueron más frecuentes en los corazones del grupo B, así como las lesiones necróticas. En ambos grupos se

evidenció una importante infiltración adiposa en los cortes de miocardio de ambos ventrículos, especialmente en los del grupo B (Figura 11). Las diferencias observadas entre ambos grupos no alcanzaron significancia estadística.

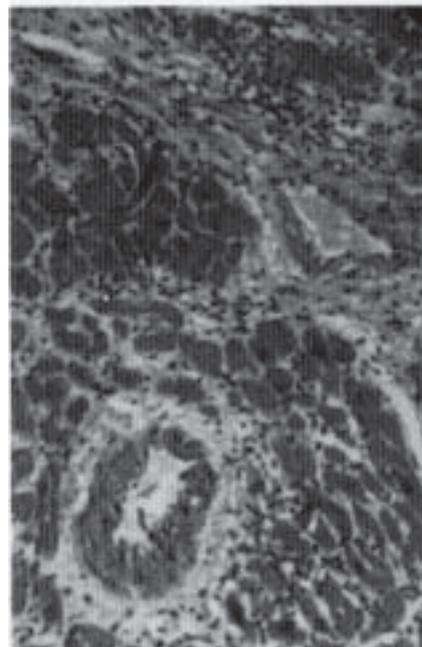
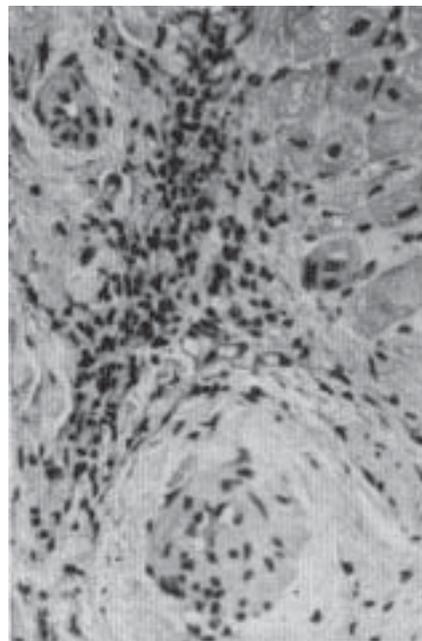


Figura 10. MCCH tipo 2- 10A. Microscopia de luz del miocardio con infiltrado inflamatorio severo linfohistiocitario y fibrosis perimisial y perivascular. 10B. Microscopia de luz del miocardio con infiltrado inflamatorio perivascular con alteraciones significativas de arteria y arteriolas intramiocárdicas.

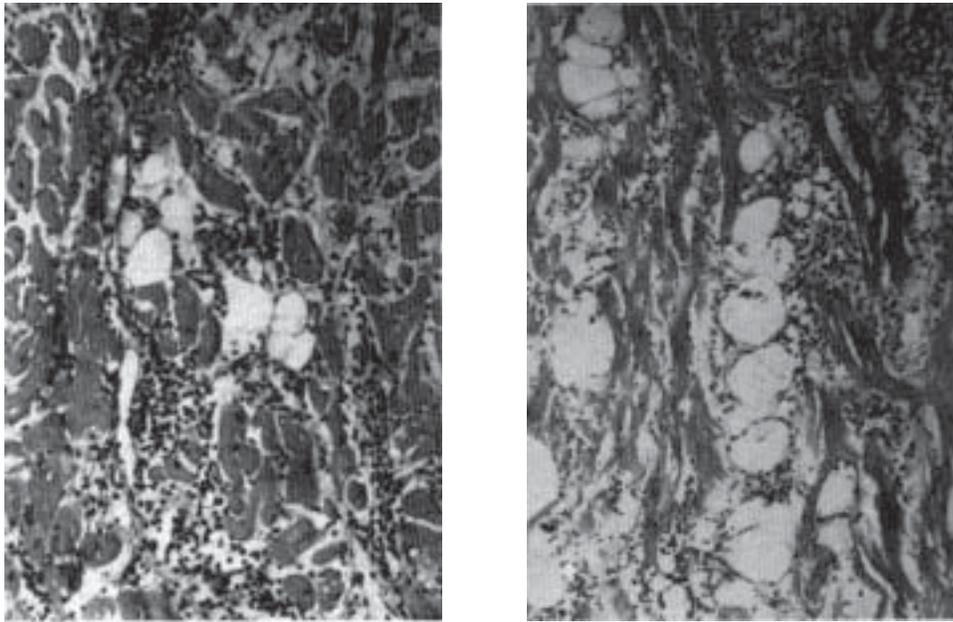


Figura 11. MCCH tipo 2. 11A. Infiltrado inflamatorio severo predominante linfohistiocitario endomisial y perimisial con discreta fibrosis y atrofia de fibras.

11B. Se observaron cambios inflamatorios similares a los anteriores con incremento de la matriz extracelular, infiltración grasa, fragmentación y desorganización de las fibras.

DISCUSIÓN

La fase indeterminada de la MCCH constituyó un reto para los investigadores durante las décadas del 50 al 70. Aún en nuestros días existen puntos por aclarar (13). Esta fase se caracteriza por ser de larga duración con ausencia de sintomatología que incluye el electrocardiograma normal, aunque varios trabajos revelaron alteraciones hemodinámicas precoces, así como alteraciones de la función neurovegetativa. (14-16). Este estado asintomático o de portador representa una verdadera amenaza de expansión en las zonas endémicas de la enfermedad como sucede actualmente en Estados Unidos de América y México (17-19). La detección de portadores chagásicos debe ser cuidadosa en todos los individuos que pueden ser donantes de sangre y de corazones, incluidas las embarazadas. Desde hace más de 50 años la transmisión de la enfermedad a través de transfusiones de sangre y de la leche materna es conocida (20,21). Actualmente con la existencia de la pandemia del SIDA, la reactivación de la miocarditis aguda chagásica constituye una realidad que se debe tomar en cuenta sobre todo en lo tocante a la terapéutica (22).

Por otra parte, la muerte súbita es un episodio

dramático que afecta la población aparentemente sana en la edad productiva (23).

En nuestro país, los exhaustivos estudios clínico-epidemiológicos de campo realizados en áreas endémicas permitieron conocer la historia natural de la enfermedad cardíaca crónica chagásica y establecer los factores de riesgo en grupos seropositivos y seronegativos (24).

En año 1968, Puigbó y col. (25) describieron dos tipos patológicos cardíacos relacionados con las etapas evolutivas de la enfermedad: el primer tipo con predominio de la hipertrofia sobre la dilatación del ventrículo izquierdo y el segundo tipo caracterizado por hipertrofia excéntrica. Ambos fueron relacionados con los estadios I y II de la clasificación evolutiva propuesta por los autores. En esa época se hizo la inferencia de que los corazones de tipo I predominaban en la fase indeterminada de la enfermedad durante la cual los individuos permanecían asintomáticos o fallecían súbitamente. Posteriormente, trabajos realizados por el mismo grupo de investigadores durante más de treinta años permitieron relacionar los aspectos anatomoclínicos y epidemiológicos en tres etapas evolutivas (26).

En la etapa I inicial, asintomática, el paciente no presenta cardiomegalia y el electrocardiograma es normal. En la etapa II más avanzada, el paciente sigue asintomático o comienza a presentar síntomas. Este lapso puede cursar con arritmia, disfunción autonómica y electrocardiograma anormal aunque el corazón mantiene su tamaño y función sistólica normal. Estas dos etapas fueron relacionadas con el tipo 1 de remodelación ventricular izquierda. En la tercera etapa, final, con cardiomegalia y fenómenos tromboembólicos correspondía con el tipo 2 de hipertrofia excéntrica.

En el estudio radiológico *post mortem* realizado por nosotros para definir las formas del ventrículo izquierdo en corazones con MCCH, los tipos 1 y 2 se observaron en corazones con aumento de peso (\bar{X} 529,85 g y X 536,28 g), respectivamente. Las diferencias más relevantes entre ambos grupos fue la edad de los fallecidos, 41,7 años para los de tipo 1 y de 52,5 para los de tipo 2. Sólo se hizo la correlación del tipo 2 con la insuficiencia cardíaca (27)

Era evidente que únicamente el estudio de autopsias forenses ofrecía la oportunidad de revelar la clave de los patrones morfológicos de la MCCH en esta fase. En Brasil, Lopes y col. opinaban que el 50% de los individuos que fallecían de forma violenta (muerte accidental por homicidio o suicidio) en áreas endémicas chagásicas pertenecían a la forma indeterminada o asintomática (28). La definición de patrones morfológicos era la base más importante para la evaluación de alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas que eventualmente pudiesen ser observados en individuos asintomáticos. Basados en estas premisas, los patólogos y cardiólogos-jefes(*) de la División de Enfermedades Cardiovasculares planificaron el presente trabajo en 1964 el cual fue realizado por nosotros en la Sección de Patología Cardiovascular. Los datos macromicroscópicos de 599 corazones fueron reanalizados en 1996 de acuerdo a los conocimientos actuales. De ese grupo seleccionamos 491 que tenían patología cardiovascular y los 108 restantes normales nos sirvieron de controles. El diagnóstico de MCCH se hizo en base a los hallazgos histopatológicos establecidos previamente, aun en corazones macroscópicamente normales como los estudiados por Vivarelli y col. (29).

Las lesiones inflamatorias del miocardio involucraron al endomiocardio y al epicardio en la mayoría de los casos (pancarditis crónica chagásica).

Desde el punto de vista macroscópico, la mayoría del grupo A no tenían cardiomegalia ni adelgazamientos parietales (21,7%). Nuestros hallazgos concuerdan con los de Prata y col. (30) quienes encontraron corazones de aspecto normal en los casos de muerte violenta. Según estos autores, el aumento ponderal y volumétrico del corazón está relacionado directa o indirectamente con el proceso inflamatorio y la fibrosis. Estos criterios no concuerdan con los de Koberle quien opinó que la hipertrofia es independiente de la intensidad del proceso inflamatorio (31). En nuestro grupo A encontramos corazones de peso y forma normales con severas lesiones inflamatorias. Sin embargo, el análisis estadístico reveló que los pesos cardíacos promedio en los fallecidos de 30 años o más están por encima del límite de confianza superior de la serie control, calculado con el 95% de seguridad. Sin embargo, se mantienen bajo el peso cardíaco correspondiente al percentil 75 de esta serie que fue de 330 gramos y el peso máximo de 390 g. De allí la importancia que tuvo el peso cardíaco como parámetro básico para evaluar la hipertrofia. El diagnóstico de hipertrofia cardíaca se hizo en los 28 casos del grupo B cuyos pesos cardíacos estaban por encima de los valores normales. Los criterios para establecer la existencia de cardiomegalia fueron limitados, por no disponer del peso corporal ni de la talla de cada caso. El grupo control estuvo formado por individuos que fallecieron de modo violento y cuyos corazones eran normales, con el inconveniente de que se desconocían las condiciones físicas del individuo o la existencia de hipertensión arterial. Aclararemos que los corazones fueron pesados después de fijados en solución de formalina al 10%, lo cual no afecta el peso cardíaco total por más de 3 meses (32). Para descartar la influencia de la edad como causa de hipertrofia los pesos cardíacos fueron analizados en tres grupos de edades. El mayor peso promedio del grupo B, en relación al grupo A se mantuvo para los tres grupos de edades en los cuales subdividimos los corazones estudiados ($p=0,01$). Por otra parte, dentro de cada uno de los grupos de MCCH, los pesos cardíacos promedios para los tres grupos de edades no presentaron diferencias estadísticas. Este hallazgo es importante porque demuestra que el mayor peso de los corazones del grupo B, no se debe a la mayor edad promedio sino al proceso patológico inflamatorio y a la remodelación de las paredes ventriculares y auriculares. En relación al modo de morir los pesos cardíacos promedios en el grupo B, tanto en las muertes

naturales como en las violentas, siempre fueron mayores que en los del grupo A. Es importante señalar que la distribución de los patrones morfológicos del VI no fue la esperada: en primer lugar, no pudimos clasificar todos los ventrículos izquierdos en tipo 1 y 2 ya que los había con patrón ambiguo. Por esta razón, dividimos la muestra total en dos grandes grupos según el peso cardíaco. En el grupo A con pesos normales la población era más joven (\bar{X} 37,8 años) que las del grupo B con pesos cardíacos aumentados (\bar{X} 50 años). Algunos autores concuerdan con estas observaciones y demuestran que la aparición de la sintomatología en la MCCH es más tardía en nuestro medio, con un promedio de edad de la muerte por encima de los 50 años (33). Según nuestros hallazgos concluimos que, los corazones de las fases clínicas I y II son normales en peso y forma (grupo A) con el tipo de patrón ventricular izquierdo normal o inclasificable. Los tipos 1 y 2 corresponden a corazones aumentados de tamaño de la fase III. Los de tipo 1 sin insuficiencia cardíaca y los de tipo 2 con insuficiencia cardíaca. Los corazones de peso cardíaco normal (grupo A) sólo con adelgazamientos apicales del VI son similares a los casos observados por Rotondaro y col. en Argentina (34).

Otra forma de conocer las alteraciones miocárdicas en la fase indeterminada era mediante la biopsia endomiocárdica. En Venezuela, desde 1978 se practicaron biopsias endomiocárdicas con miras a estudiar las alteraciones tempranas en el miocardio de pacientes chagásicos. Fueron demostradas lesiones ultraestructurales e histoquímicas en el 60% de los pacientes asintomáticos (35). Estos trabajos fueron básicos para confirmar la existencia de lesiones histológicas en pacientes en fase asintomática y los consideramos como clásicos porque son los únicos realizados en Venezuela. Igualmente estudios hemodinámicos, demostraron aumento progresivo de la masa ventricular con deterioro creciente de la función diastólica (36). En Brasil también se hicieron trabajos con biopsias endomiocárdicas en zonas rurales endémicas donde no existían facilidades para realizar autopsias (37,38). Las limitaciones de la biopsia endomiocárdica por su pequeñez no permiten evaluar los patrones morfológicos de los corazones, por ello consideramos que sólo el estudio del corazón completo es el ideal para los fines propuestos.

Los hallazgos de nuestro trabajo nos llevan a concluir que existe un grupo no despreciable de

individuos portadores de la enfermedad de Chagas, quienes no presentan aumento importante del peso cardíaco y constituyen una población diseminada en todo el país y en otras zonas de América, con riesgo de presentar una reagudización de la enfermedad en condiciones inmunosuprimidas como el SIDA o en los casos de tratamiento del cáncer u otras enfermedades, que ameritan terapia esteroidea, incluidas las miocarditis agudas virales (39-41).

Por otra parte debe concienciarse este hecho como problema de salud pública para realizar un control más minucioso en todos los bancos de sangre del país debido a que existen medidas para este tipo de pesquisa (42,43). No creemos que el hecho de haberse realizado este trabajo con una población de hace 34 años, haya modificado el riesgo en salud pública, por el contrario creemos que el problema puede eventualmente agudizarse porque en estos últimos años se ha comprobado una reemergencia de la enfermedad en áreas endémicas (44). Es de puntualizar que no encontramos ningún caso agudo de Chagas como esperaban algunos patólogos de aquella época (45). Actualmente se ha demostrado que el parásito persiste en el miocardio durante todo el tiempo sin ser alcanzado por la terapia parasiticida (46). Este hecho explica en gran parte la razón por la cual encontramos parásitos en el miocardio de pacientes mayores de 70 años en autopsias no forenses.

El conocimiento de la naturaleza de las alteraciones tisulares a nivel subcelular sirvió para demostrar una progresión de las lesiones en extensión las cuales al alcanzar un dintel de gravedad, conducen a lesiones orgánicas (tipos de remodelación) (Figura 12).

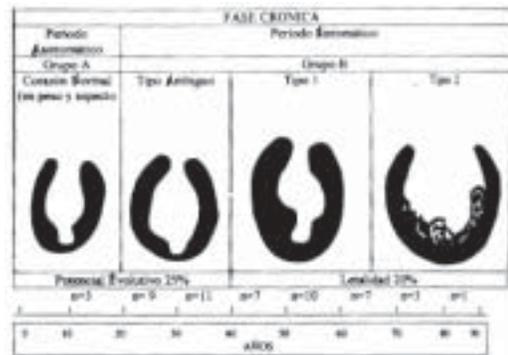


Figura 12. Patrones morfológicos de la MCCH según su evolución.

Con nuestros resultados y los de los investigadores de nuestro país podemos proponer una nueva hipótesis sobre la evolución de la MCCH. Si relacionáramos los aspectos subcelulares, celulares y orgánicos del corazón (tipos morfológicos) con las fases clínicas, comprobamos que la distribución de los tipos de corazón no fue la propuesta en la hipótesis inicial.

CONCLUSIONES

En la fase asintomática predominaron los individuos con corazones de peso y aspecto normales aunque con lesiones histopatológicas severas características de la MCCH (grupo A). Los corazones con cardiomegalia (grupo B) presentaron tres tipos de remodelación ventricular los cuales corresponden a los estadios III clínicos de la enfermedad siendo el tipo 2 el de mayor gravedad. El estudio en la población forense sirvió para establecer los patrones morfológicos de la MCCH en la fase indeterminada de la enfermedad.

REFERENCIAS

- Rossi MA, Ramos SG. Pathogenesis of chronic Chagas' myocarditis: An overview. *Cardiovasc Pathol* 1996;5(4): 197-202.
- Mengel JO, Rossi MA. Chronic myocarditis pathogenesis: Dependence on autoimmune and microvascular factors. *Am Heart J* 1992;124(4):1052-1057.
- Suárez JA, Puigbó JJ, Nava-Rhode JR, Valero JA, Gil Yépez C. Estudio anatomopatológico de 210 casos de miocardiopatías en Venezuela. *Acta Med Venez* 1968;15:320-345.
- Lopes ER. Morte súbita em área endêmica da doença de Chagas. Sua importância médico-legal. Tese Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro. Uberaba 1981.
- Mady C, Décourt LV. A forma indeterminada da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1981;36:143-145.
- Puigbó JJ, Nava Rhode JR, García Barrios H, Suárez JA, Gil Yépez C. Clinical and epidemiological study of chronic heart involvement in Chagas' disease. *Bull World Health Organ* 1966;34:655-669.
- Puigbó JJ, Nava Rhode JR, García Barrios H. A 4 years follow-up study of rural community with endemic chagas disease. *Bull Org Mund Santé* 1968;39:341-348.
- Carrasco HA, Palacios EP, de Scorza C, Rangel A, Inglessis G, Sanoja CL. La biopsia miocárdica: ¿un recurso diagnóstico? Experiencia clínica en pacientes chagásicos y con otras miocardiopatías. *Rev Lat Cardiol* 1982;3(2):105-114.
- Carrasco HA, Palacios E, Scorza C Rangel A, Inglessis G, Sanoja C. 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.
- Milei J, Storino R, Fernández Alonso G, Beigelman R, Vanzulli S, Ferrans VJ. Endomyocardial biopsies in chronic chagasic cardiomyopathy. *Cardiology* 1992;80:424-437.
- Puigbó JJ, Suárez C, Acquatella H, Giordano H, Ostojich K, Combellas I. Visión panorámica sobre el problema cardiovascular causado por las miocardiopatías y la enfermedad de Chagas. *Rev Fac Med (Caracas)* 1994;17(1):13-24.
- Virmani R, Roberts WC. Sudden cardiac death. *Human Pathol* 1987;18(5):431-440.
- Madoery RJ. Período intermedio de la enfermedad de Chagas. *Rev Fac Med (Caracas)* 1994;17(1):68-71.
- Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, et al. M-mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease: A clinical and pathologic study. *Circulation* 1980;62:787-799.
- Rodríguez Salas L, Klein E, Acquatella H, Catalioti F, Davalos V. Echocardiographic and clinical predictors of mortality in chronic Chagas' disease. *Echocardiography* 1998;15(3):271-277.
- Puigbó JJ, Giordano H, Iosa D. Chagas' cardioneuropathy: Cardiovascular autonomic dysfunction as the first manifestation of the disease. *Int J Angiol* 1998;17:123-129.
- Moncayo A. Chagas' disease. Epidemiology and prospects for interruption of transmission in the Americas. *WHO Stat Q* 1992;45:276-279.
- Vallejo MA, Reyes PA. Tripanosomosis americana, ¿Un problema sociomédico en México? (editorial). *Arch Inst Cardiol Mex* 1996;66(66)(2):95-97.
- Velasco O, Valdespino JL, Sepúlveda J. Seroepidemiología de la enfermedad de Chagas en México. *Sal Publ Mex* 1992;34:186-196.
- Pellegrino J. Transmissao da doença de Chagas pela transfusao de sangue. Primeiras comprovações sorológicas em doadores e em candidatos a doadores de sangue. *Rev Brasil Med* 1949;6(5):297-301.
- Mazza S, Montana A, Benítez C, Janzi EZ. Transmission de Schizotripanum cruzi al niño por leche de la madre con enfermedad de Chagas. *MEPRA* 1936. Publ. N°28.p.41-46.

PATRONES MORFOLÓGICOS

22. Metze K, Lorand-Metze I, Almeida EA, De Moraes SL. Reactivation of Chagas' myocarditis during therapy of Hodgkin's disease. *Trop Geogr Med* 1991;43:228-230.
23. Fuenmayor AJ, Fuenmayor PAM. Muerte súbita en pacientes con miocarditis chagásica. *Arch Inst Cardiol Mex* 1996;66:157-161.
24. Puigbó JJ, Acquatella H, Giordano H, Suárez C. Análisis de los factores de riesgo en la cardiopatía chagásica crónica. En: Madoery RJ, Madoery C, Camera MI, editores. *Actualizaciones en la enfermedad de Chagas*. Buenos Aires: Grafiquil; 1993.p.57.
25. Puigbó JJ, Nava Rhode JR, García Barrios H, Suárez JA, Valero JA, Valecillos RI. Clasificación evolutiva de la miocardiopatía chagásica crónica. *Acta Med Venez* 1968;15:331-338.
26. Puigbó JJ, Giordano H, Suárez C, Acquatella H, Combellas I. Aspectos clínicos en la enfermedad de Chagas. En: Madoery RJ, Madoery C, Camera MI, editores. *Actualizaciones en la enfermedad de Chagas*. Simposium Satélite Córdoba. Buenos Aires: Grafiquil; 1992.p.27-38.
27. Suárez JA, Suárez BC. Aspectos radiológicos post-mortem de la miocarditis crónica chagásica. *Rev Radiol J Med N* 1969;17:23-36.
28. Lopes RE, Chapadeiro E, Andrade Z, Almeida HO. Anatomía patológica de corazones chagásicos asintomáticos fallecidos súbitamente de modo violento. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1981;76:189-197.
29. Vivarelli Curti RJ, Ribeiro Sánchez PC, Kamebly Bittencourt LA, Carvalahal SS. Revisao da classificação anatomo-clínica da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1979;33:277-285.
30. Prata A, Reis López E, Chapadeiro E. Morte súbita. En: Romen Cancado J, Chuster M, editores. *Cardiopatía chagásica*. Brasil: Fundação Carlos Chagas; 1985.p.114-118.
31. Koberle F. Cardiopatía chagásica. *Hosp Rio de Janeiro* 1958;53(3):311-346.
32. Hangartner JRW, Marley NJ, Whitehead A, Thomas AC, Davies MJ. The assesment of cardiac hypertrophy at autopsy. *Histopatology* 1985;9:1295-1306.
33. Acquatella H, Piras R. Chagas' disease. *Curr Opinion Cardiol* 1993;8:463-472.
34. Rotondaro D, Castelleti L, Rios V et al. Cambios en las imágenes de perfusión miocárdica con Talio 201 en pacientes con miocardiopatía chagásica crónica. *Rev Arq Cardiol* 1979;47:129-133.
35. Palacios Pru E, Carrasco H, Mendoza RV, Scorza C. Alteraciones ultraestructurales en la enfermedad de Chagas. *Cien Tecnol Venez* 1987;4:165-184.
36. 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.
37. Pereira Barreto AC, Mady C, Arteaga Fernández E, Stolf NA, López EA, Higuchi M, Belloti G. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. *Am Heart J* 1986;111:307-317.
38. Pereira-Barreto AC, Stolf NA, Mady C, Décourt LV. Biopsia endomiocárdica em pacientes portadores de doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1979;32(supl.1):155.
39. World Health Organization: Chagas' disease. Frequency and geographical distribution. *Weekly epidemiological report*. 1990. August 24.
40. Rosembery S, Chaves CJ, Higuchi M, Lopes MB, Castro IH, Machado LR. Fatal meningoencephalitis caused by reactivation of trypanosoma cruzi infection in a patient with AIDS. *Neurology* 1992;42:640-642.
41. Oddo D, Casanova M, Acuna G, Ballesteros J, Morales B. Acute Chagas' disease (Trypanosomiasis americana) in acquired immunodeficiency syndrome: Report of two cases. *Hum Pathol* 1992;23:41-44.
42. Nussenzweig V, Biancalana A, Amato Neto V, Sonntag R, Freitas JLP, Kloestzel L. Ação da violeta-de-genciana sobre o T. cruzi in vitro: sua importancia na esterização do sangue destinado a transfusão. *Rev Paul Med* 1953;42:57-58.
43. Ramirez LE, Lages-Silva E, Pianetti GM, Rabelo RMC, Bordin JD, Moraes-Souza H. Prevention of transfusion-associated Chagas' disease by sterilization of Trypanosoma cruzi-infected blood, with gentian violet, ascorbic acid, and light. *Transfusión* 1995;35:226-230.
44. Inglessis G, Carrasco H, Añez N, Fuenmayor L, Parada H, Pacheco JA, Carrasco HR. Seguimiento clínico, parasitológico e histopatológico de pacientes chagásicos agudos tratados con benznidazol. *Arch Inst Cardiol Mex* 1998;68:405-410.
45. Salfelder K. Los problemas anatomopatológicos de la miocarditis chagásica. Ed. *Inst. Anatomía Patológica*. Universidad de los Andes Mérida - Venezuela. 1969.p.12.
46. Carrasco HA, Añez N, Percoco G, González N, Ramírez JL. Persistence of myocardial trypanosoma cruzi in chronic chagasic patients. *JACC* 1998;31:5SupplC.