



Revista Argentina de Cardiología Argentine Journal of Cardiology

Septiembre 2020 | Vol. 88 SUPL. 8

ISSN 0034-7000

www.sac.org.ar

Consenso Enfermedad de Chagas 2019

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA (SAC)



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMITÉ EDITOR

Director

RAÚL A. BORRACCI
Universidad Austral, Buenos Aires

Director Adjunto

JORGE THIERER
Instituto Universitario CEMIC, CABA

Directores Asociados

JOSÉ LUIS BARISANI
Hospital Presidente Perón, Buenos Aires
DARÍO C. DI TORO
Hospital Argerich, CABA
MARÍA AMALIA ELIZARI
Instituto Cardiovascular Buenos Aires,
CABA
CLAUDIO C. HIGA
Hospital Alemán, CABA
LUCIANO LUCAS
Instituto Universitario Hospital Italiano
de Buenos Aires, CABA
WALTER M. MASSON
Instituto Universitario Hospital Italiano
de Buenos Aires, CABA

Editor Consultor

HERNÁN C. DOVAL
Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Delegado por la SAC

SUSANA LAPRESA
Hospital Marie Curie, CABA

Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ
Universidad de Buenos Aires

Vocales

BIBIANA DE LA VEGA
Hospital Zenón Santillán, Tucumán
JAVIER GUETTA
Instituto Universitario CEMIC, CABA
GUILLERMO E. LINIADO
Hospital Argerich, CABA
JORGE LOWENSTEIN
Cardiodiagnóstico Investigaciones Médicas
de Buenos Aires, CABA
GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO
Diagnóstico Maipú, Buenos Aires
PABLO ROURA
Instituto Argentino de Diagnóstico y
Tratamiento, CABA
JORGE C. TRAININI
Universidad de Avellaneda, Buenos Aires
MARIANO TREVISÁN
Sanatorio San Carlos, Bariloche

Consultor en Estadística, Buenos Aires

JAVIER MARIANI
Hospital El Cruce, Buenos Aires

Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING
MARIELA ROMANO

COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)
GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)
JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)
University of Perugia School of Medicine, Perugia
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of
Medicine
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)
Queen's University, Kingston
BAZÁN, MANUEL (CUBA)
INCOR, La Habana
BLANKSTEIN, RON
Harvard Medical School (EEUU)
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital
Clinic, University of Barcelona, Barcelona
CABO SALVADOR, JAVIER
Departamento de Ciencias de la Salud de la
Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)
CAMM, JOHN (GRAN BRETAÑA)
British Heart Foundation, St. George's University of
London
CARRERAS COSTA, FRANCESC (ESPAÑA)
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat
Autònoma de Barcelona
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes,
Paris
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)
UCSD Medical Center, San Diego, California
DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)
Harvard Medical School, Boston, MA
EVANGELISTA MASIP, ARTURO (ESPAÑA)
Instituto Cardiológico. Quirónsalud-Teknon, Barcelona
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU.)
Lankenau Medical Center, Medical Science Building,
Wynnewood, PA
FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)
University of Alberta, Edmonton, Alberta
FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)
Wake Forest University School of Medicine, Winston-
Salem
FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust
and Imperial College London
FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)
The Mount Sinai Medical Center, New York
GARCÍA FERNÁNDEZ, MIGUEL ÁNGEL (ESPAÑA)
Universidad Complutense de Madrid. Facultad de
Medicina
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)
Department of Cardiology, A Coruña University
Hospital, La Coruña

KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)
St. George's University of London, Cardiovascular
Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)
Aurora Cardiovascular Services
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)
Duke University Medical Center, Durham
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)
Hospital Universitario La Paz, Instituto de
Investigación La Paz, Madrid
LUSCHER, THOMAS (SUIZA)
European Heart Journal, Zürich Heart House, Zürich,
Switzerland
MARZILLI, MARIO (ITALIA)
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology,
University Hospital of Pisa
MAURER, GERALD (AUSTRIA)
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I,
Christian-Doppler-Klinik, Salzburg
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig
NANDA, NAVIN (EE.UU.)
University of Alabama at Birmingham, Birmingham
NEUBAUER, STEFAN
University of Oxford and John Radcliffe Hospital
(GRAN BRETAÑA)
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)
Department of Cardiology, Stavanger University
Hospital, Stavanger
PALACIOS, IGOR (EE.UU.)
Massachusetts General Hospital
PANZA, JULIO (EE.UU.)
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC
PICANO, EUGENIO (ITALIA)
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa
PINSKI, SERGIO (EE.UU.)
Cleveland Clinic Florida
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen
SERRUYS, PATRICK W.
Imperial College (GRAN BRETAÑA)
SICOURI, SERGE (EE.UU.)
University of Toronto, Ontario
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)
Ochsner Clinical School-The University of
Queensland School of Medicine, New Orleans
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)
University of Calgary, Calgary, Alberta
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

JOSÉ L. NAVARRO ESTRADA

Presidente Electo

ALEJANDRO R. HERSHSON

Vicepresidente 1°

HÉCTOR R. DESCHLE

Vicepresidente 2°

ALEJANDRO R. PEIRONO

Secretario

MIRTA DIEZ

Tesorero

JUAN J. FUSELLI

Prosecretario

RICARDO A. VILLARREAL

Protesorero

ENRIQUE FAIRMAN

Vocales Titulares

SILVIA S. MAKHOUL

JORGE L. BOCIÁN

JULIO O. IBAÑEZ

CLAUDIA M. CORTÉS

Vocal Suplentes

CRISTIAN C. CANIGGIA

SUSANA B. LAPRESA

MARIO O. CORTE

RODRIGO A. DE LA FABA

Presidente Anterior

ANA M. SALVATI

Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN 1850-3748 versión electrónica - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

VOL 88 SUPLEMENTO 8 SEPTIEMBRE 2020

Dirección Científica y Administración

Azcuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

Consenso Enfermedad de Chagas 2019

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS

Director: Dr. Gustavo Giunta^{MTSAC}

Sub-Director: Dr. Maximiliano De Abreu^{MTSAC}

Secretario: Dr. Sebastián Peralta^{MTSAC}

Vocales

Dr. Fernando Garagoli

Dr. Ariel Kraselnik

Dr. Santiago Lynch

Dra. Paola Rojas

Dra. Milagros Seijo

Dr. Mario Cesar Spennato^{MTSAC}

Comité Asesor

Dr. Ignacio Bluro^{MTSAC}

Dr. Mariano Falconi^{MTSAC}

Dr. Ernesto Duronto^{MTSAC}

Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.

CONSENSO ENFERMEDAD DE CHAGAS 2019

Director Dr. Marcelo D. Benassi	Directores asociados Dr. Daniel H. Avayú Dr. Marcos P. Tomasella	Revisores Dra. Elina Valero Dr. Ricardo Pesce Dr. Santiago Lynch	Introducción y prólogo Dr. Marcelo D. Benassi
---	---	--	---

Etiología de la enfermedad de Chagas. Parásito, ciclo biológico y vías de transmisión. Vectores

Redactores Dr. Marcelo D. Benassi Dra. Regina Álvarez
--

Epidemiología

Coordinador Dr. Sergio Auger	Dr. Daniel Hernández	Redactores Dra. Regina Álvarez	Dra. Laureana Banega
--	----------------------	--	----------------------

Clasificación

Coordinador Dr. José Milei	Dr. Marcelo D. Benassi	Redactores Dra. Natalia Carro	Dr. Raúl Chadi
--------------------------------------	------------------------	---	----------------

Chagas agudo - Chagas agudo en adulto

Coordinadores Dra. Susana Lloveras Dra. Pía Machuca	Dra. Marisa Fernández Dra. José Ignacio Carranza	Redactores Claudia Cristina Salgueira Dra. Jessica Monroig	Dra. Javier Altclas Dra. Daniela della Paolera
--	---	---	---

Chagas Connatal/Pediátrico

Redactores Dr. Guillermo Moscatelli Dr. Jaime Altcheh
--

Diagnóstico etiológico

Redactores Dr. Daniel H. Avayú	Dr. Marcos P. Tomasella	Dr. Jorge Goral	Lic. Osvaldo Pugliese
--	-------------------------	-----------------	-----------------------

Fisiopatología de la miocardiopatía chagásica

Coordinadores Dr. Marcos P. Tomasella Dr. Marcelo D. Benassi	Dr. Daniel H. Avayú Dra. Alejandra Francesia	Redactores Dra. Soledad Palacio Dr. Ignacio Dávolos	Dr. Luciano R. Acuña
---	---	--	----------------------

Métodos de diagnóstico de las complicaciones cardiovasculares Iconografía en la enfermedad de Chagas, ecografía, medicina nuclear, tomografía axial computada y resonancia magnética nuclear

Coordinador Dr. Daniel H. Avayú

Eco-Doppler cardíaco en la enfermedad de Chagas

Redactores Dr. Tomas F. Cianciulli Dr. Florencio Guerrero	Dr. Jorge A. Lax	Dr. Ricardio Migliore	Dra. Karina Palacios
--	------------------	-----------------------	----------------------

Estudios de cardiología nuclear

Coordinador

Dr. Roberto Agüero

Redactores

Dr. Augusto Atienza
Dr. Marcelo D. Benassi

Estudios de resonancia magnética

Redactores

Dra. Patricia Carrascosa
Dr. Gastón Rodríguez Granillo

Crónico sin patología demostrada. Segmentos de alto riesgo

Coordinadores

Dr. Jorge E. Mitelman Dra. Mónica Gilli
Dra. Luisa J. Giménez Dr. Ahmad Sabra

Redactores

Dra. Aída Núñez Dr. Federico Núñez Burgos

Chagas crónico con patología demostrada

Directores

Dr. Marcelo D. Benassi Dra. Regina Álvarez
Dr. Marcos P. Tomasella Dra. Laureana Banega
Dra. Vanesa Gregorietti
Dra. Alejandra Francesia

Autores

Dr. Daniel H. Avayú Dr. Luciano R. Acuña
Dr. Ignacio Dávalos Dr. Augusto Atienza
Dra. Mariana Cousillas Dr. Andrés Daniele

Arritmias en la enfermedad de Chagas-Mazza

Coordinador

Dr. Máximo Senesi

Dr. Damián Azocar
Dr. Gustavo Costa
Dr. José Luis González
Dr. Daniel Ortega

Redactores

Dr. Luis Barja Dr. Gustavo Ceconi
Dr. Claudio De Zuloaga Dr. Néstor Galizio
Dr. Claudio Hadid Dr. Carlos Labadet
Dra. Ansalía Paolucci Dr. Gonzalo Pérez Torello

Tratamiento etiológico

Redactores

Dr. Sergio Sosa Estani
Dra. Nilda Prado

Cardiopatía chagásica y comorbilidades

Redactores

Dr. Daniel H. Avayú Dr. Jorge Goral Dr. Marcos P. Tomasella Dr. Luis Rodas

Los autores recomiendan citar el artículo de esta forma:

Benassi MD, Avayú DH, Tomasella MP, Valera ED, Pesce R, Lynch S, y cols. Consenso Enfermedad de Chagas 2019. Rev Argent Cardiol 2020;88(Suplemento 8):1-74.



Índice

Prólogo	
Introducción y metodología	
Comisiones de Trabajo, Directores, Directores asociados, Coordinadores, Redactores y Revisores	
Capítulo I	Etiología de la enfermedad de Chagas, parásito, vector y formas de transmisión 1
Capítulo II	Epidemiología de la enfermedad de Chagas 2
Capítulo III	Clasificación de la enfermedad de Chagas 4
	A. Chagas agudo 5
	B. Chagas crónico sin patología demostrada 6
	C. Chagas crónico con patología demostrada 6
Capítulo IV	Chagas agudo 7
	A. Chagas agudo en el adulto 7
	– Chagas agudo por transmisión vectorial 7
	– Chagas agudo por transmisión oral 7
	– Chagas agudo transfusional 7
	– Chagas agudo por accidente laboral con material contaminado con <i>T. cruzi</i> 8
	– Chagas en inmunocomprometidos 8
	– Chagas y trasplante 8
	– Chagas en pacientes oncológicos, oncohematológicos e inmunocomprometidos por patología autoinmune 9
	– Chagas en personas que viven con VIH/SIDA 9
	B. Chagas connatal/pediátrico 12
	– Introducción. Situación epidemiológica en la Argentina y América Latinal 12
	– Características de la enfermedad. Cuadro clínico 14
	C. Enfermedad de Chagas congénito 14
	– Infección en la embarazada 14
	D. Enfermedad de Chagas y lactancia 15
	E. Infección en el recién nacido 16
	– Métodos diagnósticos 16
	– Diagnóstico parasitológico 16
	– Diagnóstico serológico 16
	– Tratamiento 17
	– Seguimiento 17
	F. Síntesis 18
Capítulo V	Diagnóstico etiológico 19
	A. Fase aguda 19
	B. Fase crónica con patología demostrada o sin ella 21
	C. Interpretación de los resultados 23

Capítulo VI	Fisiopatología de la miocardiopatía chagásica.....	24
	A. Patogénesis.....	25
	B. Agresión parasitaria y respuesta inmunitaria.....	25
	C. Alteraciones neurogénicas.....	25
	D. Trastornos microvasculares.....	25
Capítulo VII	Métodos de diagnóstico de las complicaciones cardiovasculares.....	27
	Iconografía en la enfermedad de Chagas, ecografía, medicina nuclear, tomografía axial computada y resonancia magnética nuclear.....	27
	A. Eco-Doppler cardíaco en la enfermedad de Chagas.....	27
	B. Estudios de cardiología nuclear.....	29
	C. Resonancia magnética cardíaca.....	33
Capítulo VIII	Chagas crónico sin patología demostrada. Segmentos de alto riesgo.....	36
	A. Antecedentes.....	36
	B. Metodología de estudio.....	37
	C. Tratamiento etiológico con drogas parasiticidas.....	38
	D. Control y seguimiento.....	38
Capítulo IX	Chagas crónico con patología demostrada.....	49
	– Miocardiopatía chagásica dilatada.....	49
	– Tratamiento eléctrico de la insuficiencia cardíaca.....	47
	– Trasplante cardíaco en la enfermedad de Chagas-Mazza.....	47
Capítulo X	Arritmias en la enfermedad de Chagas-Mazza.....	49
	– Metodología de estudio.....	50
	– Fisiopatología de las arritmias.....	50
	A. Disfunción del nódulo sinusal.....	51
	– Indicación de marcapasos.....	51
	– Recomendaciones para la indicación del modo de estimulación.....	51
	– Recomendaciones para activar la respuesta en frecuencia.....	51
	B. Bloqueos auriculoventriculares.....	52
	– Recomendaciones para la indicación del modo de estimulación.....	53
	C. Bloqueos intraventriculares.....	54
	– Indicación de marcapasos definitivo.....	54
	– Recomendaciones para la indicación del modo de estimulación.....	55
	D. Arritmias supraventriculares.....	55
	E. Estimulación hisiana y parahisiana.....	55
	F. Terapia de resincronización cardíaca.....	57
	Recomendaciones para el implante de un resincronizador cardíaco.....	58
	G. Arritmias ventriculares.....	59
	– Fisiopatología.....	59
	– Estratificación del riesgo.....	59
	– Recomendaciones de estudio electrofisiológico.....	61
	– Tratamiento.....	61
	– Recomendaciones de implante de CDI.....	61
	H. Ablación de taquicardia ventricular.....	63
Capítulo XI	Tratamiento etiológico.....	65
	A. Indicaciones.....	66
	B. Fármacos tripanocidas.....	66
	C. Administración y supervisión del tratamiento.....	67
	D. Efectos adversos y su manejo.....	68
	E. Control del tratamiento.....	69
Capítulo XII	Cardiopatía chagásica y comorbilidades.....	70

CONSENSO ENFERMEDAD DE CHAGAS 2019

PRÓLOGO

La enfermedad de Chagas-Mazza es la enfermedad parasitaria número uno de América Latina. Debido a las migraciones que han sucedido en los últimos 30 años se ha transformado en una enfermedad mundial; queda para la región la vía vectorial como algo propio, debido a que no existe el vector en Europa, Asia ni Oceanía: en esas regiones el contagio se produce por vía transplacentaria y transfusional.

A través de las medidas epidemiológicas adecuadas realizadas en las últimas décadas es que se ha disminuido la vía de transmisión vectorial.

Con respecto a la vía de transmisión vertical se empezó a remarcar la importancia de ver y tratar a la mujer en edad fértil, educando a toda la comunidad médica.

Pero queda mucho por hacer en la vía transfusional a través del trabajo en los bancos de sangre regionales y mundiales.

También se ha avanzado en la metodología diagnóstica por imágenes y en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en Chagas, homologándose a las insuficiencias cardíacas no isquémicas.

Esperemos que, con el esfuerzo unificado de la comunidad paramédica, médica y sanitaria en los próximos años, lleguemos a un control adecuado de la enfermedad en sus diversos estadios.

INTRODUCCIÓN

Los Consensos de la Sociedad Argentina de Cardiología tienen por objetivo principal favorecer la toma de decisiones relacionadas con la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de determinadas entidades clínicas. Debido a que son un resumen actualizado de la evidencia existente acerca de un tema específico, los Consensos son útiles en el cumplimiento de objetivos secundarios, como colaborar en la formación profesional y la actualización médica permanente, la evaluación de tratamientos por gerenciantes de la salud y autoridades sanitarias, etc. Sin embargo, tienen su foco principal puesto en el médico asistencial y en los pacientes, para colaborar y favorecer la mejor toma de decisiones.

En el caso de la enfermedad de Chagas-Mazza, este nuevo Consenso toma muchos conceptos vertidos en la versión anterior del año 2011, ampliándolo y actualizándolo en todos aquellos temas en los que han existido avances en estos últimos años.

Los principales cambios con respecto al Consenso 2011 son:

Se ha actualizado el capítulo de epidemiología, con las nuevas medidas adoptadas a tal fin, el trabajo en áreas endémicas y las acciones sanitarias desarrolladas por los organismos responsables.

También se ha actualizado el capítulo de fisiopatología de la enfermedad, con nuevos conceptos patogénicos.

Respecto de la clasificación se mantienen la del Consenso 2011 y otras utilizadas hasta la fecha.

Se ha agregado el capítulo de métodos de diagnóstico por imágenes, con nuevos avances en ecocardiografía, cámara gamma y resonancia magnética cardíaca.

Se ha actualizado el capítulo de tratamiento de la insuficiencia cardíaca extrapolando conceptos de las miocardiopatías no coronarias.

Se desarrolló en forma completa el capítulo de arritmias, pues esta es la principal causa de muerte en la enfermedad. Se agregaron nuevos conceptos en cuanto a diagnóstico y tratamiento de arritmias mediante el uso de dispositivos implantables. Finalmente se actualizó el tema de trasplante cardíaco en Chagas.

METODOLOGÍA

El Consenso se desarrolló siguiendo las recomendaciones del Reglamento para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Cardiología. 2014 (<https://www.sac.org.ar/consensos/reglamento/>). El federalismo nos guió en la escritura, convocando a referentes de diferentes áreas endémicas, líderes en la materia. Todos los miembros de los comités de redacción y revisión completaron una declaración de conflictos de interés. Se conformaron comisiones de trabajo para la elaboración de cada capítulo. El tiempo de elaboración total del documento fue de 12 meses.

Se empleó la Clasificación de los Indicadores para Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos, tipos y niveles de evidencia utilizados en todos los Consensos de la SAC, clasificación habitual de la ACC/AHA y la ESC.

Clases de Recomendación

- Case I: evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento diagnóstico y/o tratamiento es beneficioso, útil y eficaz.
- Clase II: evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad y/o eficacia del método/ procedimiento/ tratamiento.
- Clase IIa: el peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/ eficacia.
- Clase IIb: la utilidad/ eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.
- Clase III: evidencia o acuerdo general de que el tratamiento, método diagnóstico y procedimiento no es útil ni eficaz y en algunos casos puede ser perjudicial en su aplicación.

Niveles de Evidencia

- Nivel de Evidencia A: evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos, aleatorizados o de cohortes con diseño adecuado para alcanzar conclusiones estadísticamente correctas y biológicamente significativas.
- Nivel de Evidencia B: datos procedentes de un único ensayo clínico, aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados.
- Nivel de evidencia C: consenso de opinión de expertos solamente.

CONSENSO ENFERMEDAD DE CHAGAS 2019

CAPÍTULO I

ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Dr. Marcelo D. Benassi
 Dra. Regina Álvarez

Parásito, vector y formas de transmisión

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es producida por un parásito unicelular llamado *T. cruzi* que se transmite por varias vías. Dicho parásito se presenta en la sangre de los vertebrados en forma de tripomastigote, que es flagelado y extremadamente móvil. En los tejidos, el parásito pierde el flagelo y se encuentra como amastigote, pudiendo persistir en esta forma varios años. El insecto vector, llamado popularmente “vinchuca” en la Argentina, puede compartir la vivienda con el hombre. La especie más importante en el Cono Sur de las Américas es *Triatoma infestans*.

El *T. cruzi* ingresa en el tubo digestivo del insecto cuando este pica a una persona o a un mamífero infectado. El parásito se divide activamente en su intestino, dando origen a las formas infectantes, las cuales son transmitidas a través de sus heces, que son depositadas mientras succiona sangre, a pocos milímetros de la picadura (vector de estación posterior). Esta vía de transmisión, llamada **vectorial**, puede ocurrir en el área de dispersión de triatominos en la región de las Américas, comprendida entre el sur de los Estados Unidos de Norte América y el sur de Chile y la Argentina (1). (Figura 1)

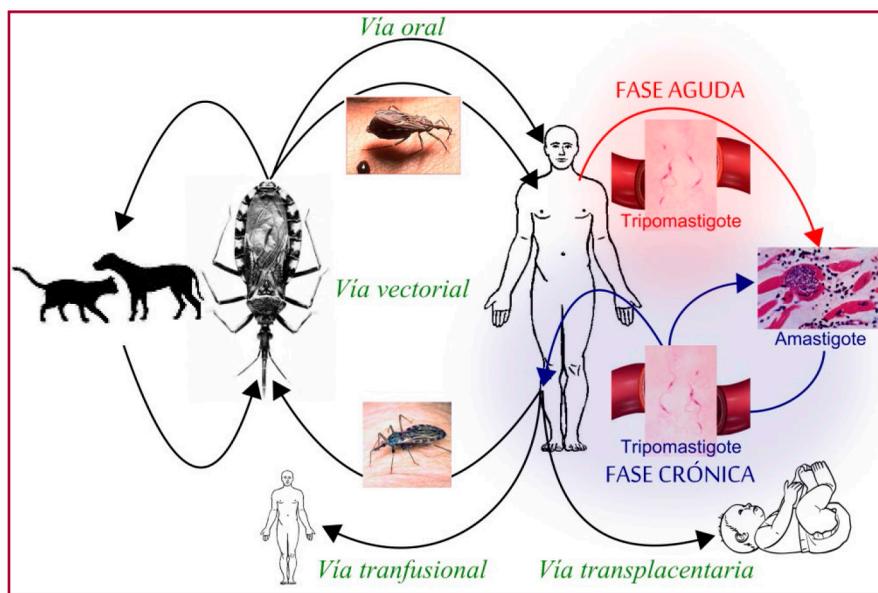


Fig. 1. Ciclo del *T. cruzi* y formas de transmisión

Las vías de transmisión **no vectoriales** son: a) transmisión de la madre infectada a su hijo durante el embarazo (transmisión vertical), b) transfusión de sangre de donante infectado, c) trasplante de órganos (donante infectado), d) ingesta de parásitos, principalmente por consumo de alimentos contaminados con heces del vector (aún no se han demostrado casos por esta vía en la Argentina) y e) accidente de laboratorio. También se debe tener presente el potencial riesgo de la práctica de compartir jeringas entre usuarios de drogas inyectables.

1. Dias JC. Epidemiología. En: Brener Z, Andrade Z, Barral-Netto M. Trypanosoma cruzi e doença de Chagas. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan Eds Diotaiuti L, Pereira A, Lioia C; 2000. pp.48-74.

CAPÍTULO II

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS-MAZZA

Coordinador

Dr. Sergio Auger

Redactores

Dr. Daniel Hernández

Dra. Regina Álvarez

Dra. Laureana Banega

Es importante tener en cuenta que, cuando hablamos de la epidemiología de la enfermedad de Chagas, nos referimos a sujetos infectados y no solamente de las áreas donde habita el vector (Figura 2).

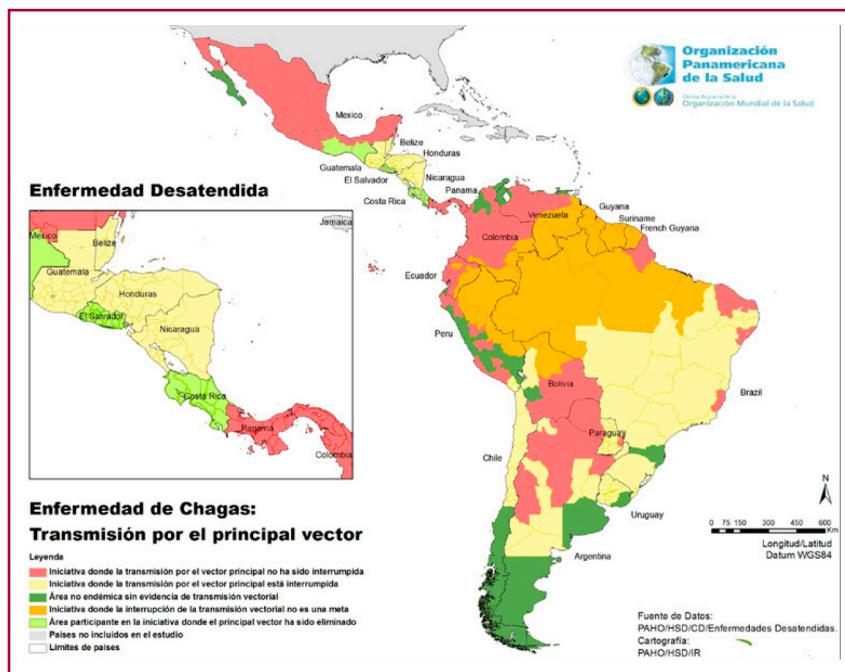


Fig. 2. Distribución del vector - OPS 2011

En la Argentina, la OPS estima un número de infectados de 1.505.235 (Tabla 1). Existen poblaciones de áreas rurales aisladas del norte con una prevalencia mayor, cercana al 15%.

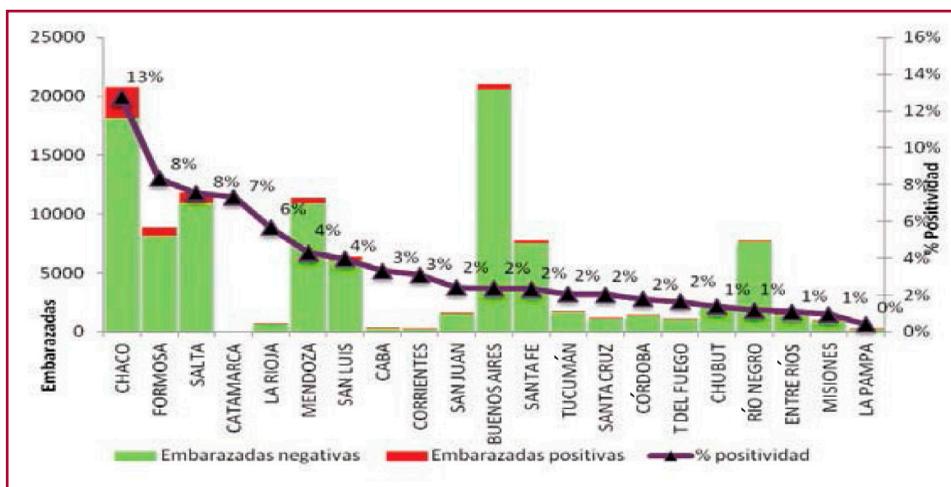
En los países limítrofes, como Bolivia, se informan tasas de prevalencia de hasta 30%. Este porcentaje es menor en Paraguay y Perú.

Tabla 1. Datos OPS año 2010 en la Argentina (WHO 2015)

Datos	Año 2010
Población	41.343.000
Número de infectados	1.505.235
Nuevos casos anuales de transmisión vectorial	1.078
Casos de Chagas congénito (anual)	1.457
Mujeres (+) entre 15 y 44 años	211.102
Tasa de prevalencia	3,64
Población expuesta en zonas endémicas	2.242.528.000
Incidencia /100 nacidos vivos	0,21
Prevalencia en bancos de sangre (donantes)	3,1

Fuente: WHO, Weekly epidemiological record, 2015(6), 90:33-44

Varios estudios sobre la infección en embarazadas muestran que la prevalencia en la Argentina en maternidades públicas oscila entre el 1 y el 13% (Figura 3).



Fuente: Boletín epidemiológico nacional 2010 Ministerio Salud de la Nación

Fig. 3. Prevalencia de Chagas en embarazadas en maternidades públicas

Según datos oficiales de la OMS (1), en Latinoamérica existen 60 millones de habitantes en riesgo de padecer la enfermedad de Chagas-Mazza. Habría entre 8 y 12 millones de infectados, con 40.000 nuevos casos vectoriales anuales; los últimos datos refieren 3 a 5 millones de enfermos por Chagas (entre afección cardíaca y/o digestiva fundamentalmente), con 12.000 muertes anuales producidas por la enfermedad (datos del Instituto de Salud Global de Barcelona) en el mundo.

En la Argentina, según cifras oficiales, hay 7 millones de personas en riesgo de padecer la enfermedad por sus condiciones de vida. Existen entre 1,5 y 2 millones de infectados, y entre 350.000 y 500.000 cardiópatas.

Se han declarado como provincias libres de transmisión vectorial con la certificación de la OPS Tucumán, Jujuy, Río Negro, La Pampa, Entre Ríos, Neuquén, Misiones, Santa Fe, San Luis y seis departamentos de Santiago del Estero.

Hoy en día, países como Estados Unidos presentan entre 300.000 y 500.000 infectados por la enfermedad, sobre todo en la costa oeste de dicho país. En Canadá más de 5.000 habitantes se encuentran infectados. En Europa, entre 68.000 y 122.000, principalmente en España (2-4); Cataluña, Madrid, Murcia y Valencia son las comunidades con mayor incidencia. También Francia, Alemania y otros países europeos están afectados. En Japón, más de 3.000 pacientes; a raíz de ello la Cruz Roja de dicho país comenzó a analizar la sangre donada para descartar la enfermedad de Chagas. En Australia ya hay más de 1.500 infectados, lo cual llevó a crear la Australian Chagas's Disease Association Inc. (primera asociación de investigación para la lucha contra esta enfermedad en ese país) (2-4).

El principal agente vector de la enfermedad sigue siendo la vinchuca, de la cual existen 120 especies diferentes en toda América Latina. En la Argentina, Paraguay, Uruguay, Bolivia y Chile, la principal especie domiciliar es el *Triatoma infestans* (5).

Esta especie presenta una gran capacidad de adaptación al calor y la altura. Por otra parte, la tropicalización del clima en Sudamérica condiciona una mayor adaptabilidad a sus domicilios.

También los vientos muchas veces son condicionantes de la colonización de los centros urbanos por estos vectores. Ejemplos de ello son la provincia de San Juan, Mendoza y Chaco (6).

Otro de los problemas que se está presentando es la resistencia de las vinchucas a los insecticidas (Piretroides) que se utilizan para combatir al vector. Casos reconocidos –según confirmó el CONICET– fueron: Pampa del Indio en la provincia de Chaco en el año 2007, actualmente en Olla Quebrada en la misma provincia, así como también en Salta en la localidad de Salvador Mazza donde, como paradoja del destino, se observaron los primeros casos.

La vinchuca es un insecto hematófago (es decir que se alimenta de la sangre de seres humanos y animales domésticos y silvestres), de hábito nocturno. Normalmente se desprende en la oscuridad de la noche desde los techos de los ranchos. Sus patas presentan una especie de almohadilla que la hace casi imperceptible cuando

se posa sobre el ser humano. Es por ello que el morador generalmente no se da cuenta y no intenta sacarla de encima. Allí comienza su hábito de alimentación. Pica al hombre y mientras se alimenta de su sangre defeca. Si la vinchuca tiene parásitos (*T. cruzi*) en sus intestinos (hecho muy común en área endémica), estos penetran fácilmente en el torrente sanguíneo en su forma móvil (tripomastigotes). Todo este acto se ve facilitado por un escozor que genera la picadura y lleva a que el individuo se rasque y facilite el ingreso del parásito (5).

Una vez que el parásito en su forma móvil penetra, va a ubicarse en los órganos de trofismo positivo, fundamentalmente en el músculo cardíaco, el sistema nervioso central, el aparato digestivo y en el músculo esquelético. Una vez allí, el parásito anida en su forma inmóvil denominada amastigote, donde puede permanecer enquistado durante toda la vida del ser humano o bien producir reactivaciones secundarias a la rotura quística, donde la forma amastigote se libera al torrente sanguíneo, se transforma en tripomastigote (móvil) y puede colonizar otros órganos o el mismo órgano en otro sector, muchas veces llevando a la reagudización endógena de la enfermedad, aun cuando el paciente esté viviendo fuera del área endémica(5, 6).

La vinchuca tiene la capacidad de vivir durante 7 meses sin alimentarse. La vigilancia epidemiológica y el rociado periódico del domicilio y del peridomicilio es de vital importancia para evitar que la vinchuca se alimente de las aves de corral y de animales infestados (5).

BIBLIOGRAFÍA

1. Datos y cifras de la Enfermedad de Chagas de la OMS (Organización Mundial de la Salud). 27/4/2019. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
2. Prevalencia de la Enfermedad de Chagas en el Mundo. 2018. <https://coalicionchagas.carto.com>
3. Reprinted with permission from Memórias do Instituto Oswaldo Cruz [14]. PLoSNegl Trop Dis. 2009; 3(7): e470. Published online 2009 July 7. doi: 10.1371/journal.pntd.0000470.
4. El Chagas existe también en España. 2017 <https://www.efesalud.com/chagas-enfermedad-espana5>.
5. Storino R, Auger S, Jorg M. ¿Porqué la enfermedad de Chagas es un problema tan difícil de resolver? En: Manual práctico: Atención médica del paciente chagásico: un enfoque biológico, antropológico y social. Buenos Aires: Ediprof; 2003. p. 129-150
6. Auger S, Gorocito M. Enfermedad de Chagas: Nuevo Tratamiento de la cardiopatía incipiente. Cap: Vías de Contagio y Cambios Ecológicos y su influencia en la enfermedad. Ed. Academia Española 7:14; 2012

CAPÍTULO III

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Coordinador

Dr. José Milei

Redactores

Dr. Marcelo D. Benassi

Dra. Natalia Carro

Dr. Raúl Chadi

Desde su descubrimiento en 1909, múltiples fueron las clasificaciones teniendo en cuenta diferentes signos y síntomas, cuadro clínico y estudios complementarios.

La enfermedad de Chagas-Mazza es un continuo desde el ingreso del parásito en el organismo del paciente (Chagas agudo); luego transita, en la mayoría de los casos, una etapa sin síntomas ni signos, ni alteraciones en los estudios complementarios; un porcentaje de pacientes (20 al 30%) después de muchos años evoluciona a la forma sintomática de la enfermedad.

Tabla 2

Chagas agudo	Vectorial	
	Congénito	
	Transfusional	
	Digestivo	
	Accidentes de laboratorio	
	Reactivaciones	Inmunodepresión, inmunodeficiencias
Chagas crónico	Sin patología demostrada/ Indeterminado	Arritmias y trastornos de la conducción
		Cardiológica Insuficiencia cardíaca
		Aneurismas
	Con patología demostrada	Tromboembolismo
		Digestiva Megavísceras
		Neurológica Disautonomía
	Neurológica ACV	

A - Chagas agudo

La fase aguda de la infección por *T. cruzi* se caracteriza por la presencia de parásitos en sangre en concentración elevada, la cual puede ser detectada por métodos parasitológicos directos como los métodos de concentración. Como regla general, la fase aguda se inicia en el momento de adquirir la infección por cualquiera de sus vías. Otra forma de presentación, como la reactivación de una infección crónica en un paciente inmunodeficiente, tiene alguna similitud con la fase aguda de la primoinfección, en este caso llamado reagudización, por lo que también será analizada en este apartado (1,2).

La duración y la presentación clínica de la fase aguda pueden ser variables, dependiendo de la edad del paciente, del estado inmunológico, la presencia de comorbilidades y la vía de transmisión. En cuanto a la presentación clínica, esta puede ser sintomática, oligosintomática o asintomática; esta última es la forma más frecuente.

Tipos de Chagas agudo (3-6)

Enfermedad aguda vectorial

Si bien la infección adquirida por transmisión vectorial puede presentarse a cualquier edad, el mayor riesgo se encuentra en los niños menores de diez años.

Chagas congénito

Se estima que esta es la vía de infección más frecuente fuera del área endémica.

Chagas agudo postransfusional

El control y prevención de la infección por *T. cruzi* por vía transfusional comienza con el control de los donantes de sangre y la implementación de programas de sangre segura.

Chagas digestivo

A través de la ingesta de jugos y zumos contaminados con residuos de triatomídeos infectados.

Chagas agudo por accidentes de trabajo con material contaminado con *T. cruzi*

Los trabajadores que realizan su actividad con materiales que contienen *T. cruzi* deben tomar las medidas de prevención pertinentes. Estas actividades son, entre otras: diagnóstico de laboratorio, investigaciones biomédicas, cirugía y hemodiálisis. Se deberá realizar seguimiento y control de los trabajadores en forma anual o bianual y frente a toda ocurrencia de síntomas compatibles con infección por *T. cruzi*.

Chagas agudo en pacientes inmunocomprometidos

Existen dos posibilidades que podrían suceder en un paciente inmunocomprometido:

- que una infección crónica se reactive o
- que adquiera una infección aguda por diferentes vías de transmisión.

En ambas circunstancias, el cuadro clínico es muy grave y requiere un rápido diagnóstico a fin de que el tratamiento etiológico sea eficaz, para evitar complicaciones asociadas.

B - Chagas crónico sin patología demostrada (ex indeterminado)

Se caracteriza solo por la serología positiva, con ausencia de lesión orgánica cardíaca, neurológica o digestiva compatible, clínicamente evidente o detectable por estudios complementarios requeridos.

Con respecto a los estudios mínimos disponibles se proponen el electrocardiograma de 12 derivaciones, la teleradiografía de tórax y el ecocardiograma Doppler.

Dado que la ergometría es una buena herramienta para valoración de disautonomía y para evidenciar presencia de arritmias, es un estudio de primera línea por su disponibilidad y bajo costo.

Esta etapa puede perdurar en forma indefinida o evolucionar en un término de 10 a 20 años a la siguiente fase.

C - Chagas crónico con patología demostrada

Cuando existe compromiso cardíaco, digestivo, del sistema nervioso o hallazgos patológicos en estudios complementarios, compatibles con enfermedad de Chagas-Mazza. (Figura 4)

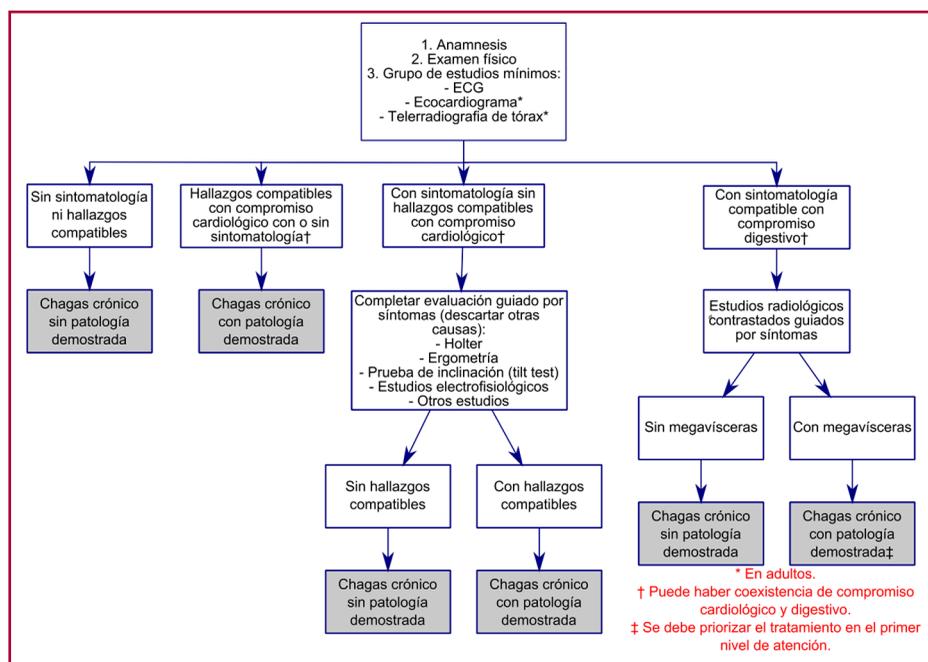


Fig. 4. Flujograma de seguimiento para Chagas crónico propuesto por el Programa Nacional de Chagas, 2018.

BIBLIOGRAFÍA

1. Programa Nacional de Chagas, Julio de 2018. Revisión Julio de 2018 (Actualización de Pautas Resolución Ministerial 1337-2014).
2. Comité científico de Enfermedad de Chagas de la Federación Argentina de Cardiología (FAC). Consejo de Miocardiopatías y Enfermedad de Chagas de la Sociedad Interamericana de Cardiología. Clasificación Enfermedad de Chagas. Consenso Internacional Buenos Aires 2010.
3. Mordini DO. ¿Por qué una nueva clasificación de la enfermedad de Chagas? Rev Fed Arg Cardiol 2010; 39(3):238-9.
4. Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza. Sociedad Argentina de Cardiología Consejo de Enfermedad de Chagas "Dr. Salvador Mazza". Rev Argent Cardiol 2011; 79(6).
5. Consenso de Actualización de Chagas - 2019. Federación Argentina de Cardiología.
6. Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Lancet 2010; 375:1388-402.

CAPÍTULO IV

A. CHAGAS AGUDO

CHAGAS AGUDO EN ADULTO

Coordinadores

Dra. Pía Machuca
Dra. Susana Lloveras

Dra. Marisa Fernández
Dra. Javier Altclas
Dra. Jessica Monroig

Redactores

Dra. Claudia Cristina Salgueira
Dra. José Ignacio Carranza
Dra. Daniela della Paolera

INTRODUCCIÓN

La ECH agudo se caracteriza por la presencia del *T. cruzi* en sangre en concentración elevada; el parásito puede ser detectado por métodos diagnósticos directos.

La etapa aguda se inicia al momento de adquirir la infección por diferentes mecanismos: transmisión vectorial y transmisión oral en zonas endémicas, ya sea por vivir allí o viajar a dichas zonas; vía transfusional, accidente en laboratorio con material contaminado, y reactivación de Chagas crónico en contexto de inmunosupresión.

La duración y la presentación clínica de esta etapa son variables: puede presentarse de manera sintomática, oligosintomática o asintomática; esta última es la forma clínica más frecuente.

La aparición de un caso de Chagas agudo, independientemente de la vía de transmisión, es un evento de notificación obligatoria(1-3).

Chagas Agudo por transmisión vectorial

Igual que ECH agudo en niños.

Chagas agudo por transmisión oral

La transmisión oral de la ECH se encuentra relacionada con el consumo de bebidas o alimentos elaborados con *açaí*, fruta originaria del Amazonas, caña de azúcar y guayaba contaminados con heces de triatomídeos infectados con *T. cruzi*. Existen numerosas publicaciones que describen esta entidad en diferentes países de Sudamérica (4,5). Al momento no hay casos informados en la Argentina.

Chagas agudo por vía transfusional

El control y prevención de la infección por *T. cruzi* por vía transfusional comienzan con el control de los donantes de sangre y la implementación de programas de sangre segura (6). El control del donante consiste en la realización de dos técnicas serológicas simultáneas; en la mayoría de los bancos de sangre se utilizan pruebas de rastrillaje con valores de corte más bajos y, por lo tanto, más sensibles que los utilizados para la confirmación de la infección crónica. Según el informe técnico de la OMS (2009 *Recommendations Screening Donated Blood for Transfusion-Transmissible Infections*) (7) y las Normas Técnicas de Hemoterapia (Resolución Ministerial 865/06) (8), es recomendable el uso de dos técnicas de ELISA (de antígeno de lisado u homogenato total y de antígenos recombinantes). Por tal motivo, todo donante reactivo en banco de sangre es derivado a un efector de salud para confirmar el diagnóstico y recibir la atención médica pertinente.

Desde el punto de vista clínico se debería tener presente esta vía de transmisión en todo paciente con síntomas compatibles de infección aguda (fiebre, hepatoesplenomegalia, astenia, etc.) que comienzan luego de una transfusión de sangre (entre los 30 y 90 días postransfusión). Cuando un paciente va a ser politransfundido, es conveniente realizar un estudio serológico antes de comenzar.

El período de incubación de la infección por vía transfusional varía entre 1 y 3 meses. La enfermedad se manifiesta con fiebre moderada: 37,5 a 38,5 °C. Se observa también la presencia de linfadenopatías y esplenomegalia moderada en el 80% de los pacientes. En la piel pueden observarse áreas eritematosas, no pruriginosas, de tamaño considerable. Aun sin tratamiento, los síntomas pueden desaparecer y persistir la infección (9). Ante la sospecha de enfermedad de Chagas por vía transfusional deberían realizarse estudios parasitológicos cada 72 horas las primeras 2 semanas y luego quincenalmente, y serológicos seriados cada 15 días hasta los 90 días posteriores a la última transfusión de sangre y/o de sus componentes. Si se comprueba la infección (por detección del parásito o seroconversión), se debe administrar el tratamiento específico.

Por otro lado, se recomienda que –frente a la sospecha de un caso de infección aguda postransfusional de *T. cruzi*– se contactará al banco de sangre correspondiente a fin de evaluar al donante.

Chagas agudo por accidente laboral con material contaminado con *T. cruzi*

Los accidentes en el trabajo que impliquen riesgo pueden presentar diferentes características. Debe evaluarse cada caso en particular. La Guía de Atención del paciente infectado con *T. cruzi* (10) divide esquemáticamente la ocurrencia de estos accidentes en dos grandes grupos:

- Accidentes con comprobación de contacto de fluido con parásitos con la piel sin solución de continuidad (sin herida) o ingesta y,
- Accidentes con comprobación o sospecha de contacto de fluido con parásitos con mucosas, conjuntivas o piel con solución de continuidad.

En lo que respecta a la atención y evaluación inicial, existen conductas generales que comprenden, siempre que no sean mucosas, conjuntivas o heridas anfractuosas, la aplicación local inmediata de alcohol al 70%. En caso de mucosas y conjuntivas se debería lavar con solución fisiológica, y en casos de heridas anfractuosas, con alcohol yodado. Además, se deberían realizar un examen físico completo y estudios bioquímicos incluyendo hemograma, eritrosedimentación, creatinina o urea, hepatograma, estudio parasitológico directo y serológico (este último permite descartar una infección previa y además puede servir como base para demostrar una seroconversión positiva).

Cuando se compruebe o sospeche inoculación a través de piel o contacto de *T. cruzi* con mucosas o conjuntivas, debe iniciarse el tratamiento específico antiparasitario durante por lo menos 15 días (11).

El seguimiento consiste en la realización de estudios parasitológicos y serológicos según el siguiente esquema (10):

- Inmediatamente de ocurrido el accidente (solo serología)
- A los 15 días de iniciado el tratamiento (de ser instituido)
- Al finalizar el tratamiento tripanocida (de ser instituido)
- En forma semanal durante el 1.º mes de seguimiento
- En forma quincenal durante el 2.º mes de seguimiento
- En forma mensual hasta el 4.º mes del accidente
- Ante la aparición de signos y/o síntomas compatibles con infección aguda.

Se considerará el alta del seguimiento si al cabo de 4 meses no ocurrió seroconversión o aparición de parasitemia por métodos directos de concentración o moleculares (PCR).

Chagas en Inmunocomprometidos

La reactivación de la enfermedad de Chagas es definida como un incremento de la parasitemia que puede detectarse por métodos parasitológicos directos, como el Strout y/o de identificación molecular (PCR), aun en ausencia de síntomas clínicos. La detección de ADN de *Trypanosoma cruzi* a través de técnica de PCR es útil para un diagnóstico temprano en la fase aguda o de reactivación en la fase crónica, ya que posee una sensibilidad mayor que las técnicas clásicas (12,13).

El riesgo de reactivación en este tipo de huéspedes parece estar relacionado con la gravedad de la inmunosupresión. La reactivación en el contexto de la inmunosupresión se ha reconocido hace tiempo entre los pacientes trasplantados y es en ellos en quienes se halla establecida la conducta para seguir con respecto a aceptación del donante y/o su seguimiento (14-16). La detección de la parasitemia en el paciente asintomático se realiza a través de la aplicación de la estrategia de terapia preventiva (“preemptive therapy”) implementada en los últimos años, la cual permitió llegar en forma más temprana al diagnóstico antes de la presentación sintomática (17,18).

En inmunocomprometidos, incluyendo trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCHP), la presentación más frecuente de reactivación del Chagas es por la detección de parasitemia a través del Strout y/o PCR en el paciente asintomático. En el caso de que sea sintomática puede cursar con síndrome febril, nódulos subcutáneos (chagoma), paniculitis, miocarditis, meningitis, encefalitis y accidente cerebrovascular (15,19).

Chagas y trasplante

En el ámbito de trasplante, la forma más frecuente de ECH ocurre por reactivación de Chagas crónico; otra forma es la transmisión a través del órgano o tejido de un donante, vivo o cadavérico, seropositivo. En los pacientes trasplantados, el riesgo de reactivación varía de acuerdo con el órgano trasplantado y el grado de inmunosupresión (19,20).

Los receptores de un órgano de un donante con la enfermedad de Chagas tienen riesgo de adquirir la infección derivada del donante, aunque la transmisión varía según el tipo de órgano. La transmisión de donantes a receptores renales se ha informado entre 13 y 19%, mientras que en caso de trasplante hepático osciló entre 20 y 29%. Existen datos insuficientes para predecir con precisión el riesgo de transmisión a los receptores de riñón-páncreas, pulmón e intestino. (14, 21,22).

Por lo tanto, los donantes cadavéricos infectados con *T. cruzi* se consideran donantes de corazón inaceptables, aunque otros órganos pueden ser trasplantados con el adecuado consentimiento informado del receptor y la monitorización posterior al trasplante (12,14).

Puede presentarse en los receptores de trasplante como infección reactivada después del trasplante o una infección *de novo* en receptores que reciben órganos o sangre de donantes con infección previa por *T. cruzi* (14,21,22)

La reactivación en receptores de trasplante de corazón seropositivos para Chagas se produce entre el 26,5 y el 42,9% de los pacientes con gran variabilidad entre los centros de trasplante (23-25).

En 39 receptores de trasplante cardíaco se comparó el impacto de dos inmunosupresores y se determinó que el riesgo de reactivación fue menor en el grupo que recibió azatioprina (AZA) versus micofenolato mofetil (MMF), el cual tuvo un riesgo 6 veces mayor dentro de los dos años postrasplante. En relación con otros inmunosupresores, la principal experiencia es con esteroides (26,27).

En TCHP, el riesgo de reactivación varía dependiendo de si es un trasplante autólogo o alogénico, el cual oscila entre 17 y 40%, respectivamente (14,17,28). Entre los candidatos a TCHP, se recomienda el monitoreo de una posible reactivación durante la etapa de tratamiento quimioterápico (17,18).

El monitoreo debe realizarse semanalmente los primeros dos meses después del trasplante, cada dos semanas el tercer mes, y posteriormente en forma mensual por al menos seis meses y luego anualmente (14,17,18,28).

El aumento de la inmunosupresión para el tratamiento del rechazo del aloinjerto puede predisponer a la reactivación de Chagas, por lo que pueden ser necesarias pruebas de detección más frecuentes en ese momento. La detección temprana de la infección primaria por PCR permite la aceptación de órganos de donantes seropositivos para Chagas, si se realiza un estrecho seguimiento de acuerdo con las recomendaciones (10,12,14,29,30).

Chagas en pacientes oncológicos, oncohematológicos e inmunocomprometidos por patología autoinmune

La introducción de nuevas terapias en patologías autoinmunes, tumores sólidos y enfermedad oncohematológica ha ocasionado un significativo impacto en las estrategias de tratamiento con beneficios clínicos. Una particularidad en el manejo del Chagas en pacientes inmunocomprometidos es la necesidad de investigar proactivamente entre los pacientes de alto riesgo, aun si se hallan asintomáticos, antes de iniciar la quimioterapia o el tratamiento condicionante (12,14).

El efecto de los fármacos inmunomoduladores en la dinámica de la parasitemia por *T. cruzi* en el ser humano es aún desconocido, con evidencia solamente experimental en modelos animales con resultados contradictorios (10,29).

La información sobre reactivación de Chagas en pacientes con neoplasias o enfermedades autoinmunes sistémicas se limita a los informes de casos. La reactivación de la infección en el contexto de enfermedades autoinmunes, así como en el caso de las neoplasias, parece ser poco frecuente y se ha asociado con fármacos inmunosupresores como el MMF, la AZA y la ciclosporina en dosis altas (29,31).

La reactivación debe ser considerada en pacientes con Chagas crónico y neoplasia, en particular oncohematológicos y que reciben una intensa inmunosupresión; el testeo se halla recomendado previamente al inicio de las terapias dirigidas (10,12,29,31).

La detección mediante el testeo previo al inicio de la inmunosupresión, el monitoreo y el tratamiento temprano permiten reducir el número de casos potencialmente graves o fatales, o ambos, en los pacientes inmunocomprometidos.

Chagas en personas que viven con VIH/SIDA

En la Argentina se estima que hay 129.000 personas viviendo con VIH (32); estas personas corren el riesgo de tener otras infecciones crónicas que, en el contexto de un diagnóstico retroviral tardío o la falta de tratamiento antirretroviral (por fallas del sistema de salud o no adherencia a este por el paciente) y el bajo recuento de linfocitos CD4, pueden manifestarse como enfermedades oportunistas (33). Las enfermedades oportunistas por definición conllevan riesgo de alta mortalidad y, en el caso de la reactivación por *T. cruzi*, las series demuestran una mortalidad entre el 66-100% de los casos (34,35).

La presentación clínica por reactivación de *T. cruzi* se reconoce principalmente por fiebre y manifestaciones de SNC:

- Lesión ocupante de encéfalo: cefalea, déficit neurológico motor y/o sensorial focal, convulsiones, etcétera.
- Síndrome meníngeo: cefalea, rigidez de nuca, fopsias, etcétera.

También puede manifestarse con signos de miocarditis o pericarditis aguda, con derrame pericárdico o sin él (34,35). Hay informes donde se han detectado tripomastigotes o nido de amastigotes con infiltrado inflamatorio agudo en: líquido pleural y ascítico, citología de cuello uterino, biopsia de duodeno y biopsia de piel (la reactivación de *T. cruzi* con compromiso cutáneo como paniculitis o celulitis es más frecuente en inmunocomprometidos que en el modelo de VIH/SIDA) (36-40).

El diagnóstico de referencia (*gold standard*) es la visualización de tripomastigotes de *T. cruzi* en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), pericárdico o cualquier otro líquido corporal, así como también la visualización de nidos de amastigotes con infiltrado inflamatorio agudo en diversos tejidos, por ejemplo: biopsia cerebral, endomiocárdica, de piel, etc. (41). No siempre es viable contar con las mejores muestras clínicas, y la visualización por microscopio tiene ciertos límites. Según una cohorte de 29 pacientes del Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz,

los tripomastigotes fueron detectados en un 80% de los LCR de casos confirmados y en tan solo un 30% de los Strout (método de concentración para detección de *T. cruzi* en sangre periférica). Otro factor que puede confundir o demorar la sospecha es que las personas con estatus inmunológico deteriorado pueden presentar serologías no reactivas; en esta misma cohorte esto ocurrió en un 15% de los casos (sin publicar).

Algunas publicaciones utilizan la PCR positiva para *T. cruzi* como criterio de reactivación (42,43); sin embargo, es una herramienta que todavía requiere más uso para poder determinar su interpretación de manera universal, ya que es positiva en sangre periférica (detecta ADN de *T. cruzi*) en un promedio del 50%* de las personas con Chagas crónico. La RT-PCR (*real time*) con cuantificación de equivalentes parasitarios podría detectar bajas y altas concentraciones de equivalentes parasitarios y esto último significar una reactivación inminente, aunque al día de la fecha no existe un punto de corte de esta que pueda diferenciar entre infección crónica y aguda o reagudizada (44-47).

Una vez confirmado el diagnóstico, o sospechado sin posibilidades de confirmarlo, el tratamiento tripanocida debe ser administrado de inmediato. Lamentablemente, la duración del tratamiento no ha sido estudiada en estos pacientes y se implementan las mismas indicaciones que en otras formas agudas (3,48).

La aparición de eventos adversos no es infrecuente; en caso de que deban ser suspendidos benznidazol y nifurtimox, se podría usar posaconazol como alternativa de menor toxicidad, pero con menor efecto tripanocida (49).

Estabilizado el cuadro neurológico, es importante empezar a la brevedad con el tratamiento antirretroviral. Finalizado el tratamiento de 60 días, se recomienda hacer profilaxis secundaria con benznidazol 200 mg/día trisemanal hasta la recuperación del recuento de CD4, con dos determinaciones de linfocitos CD4 + >200 cel./mL (48).

En caso de que la reactivación de *T. cruzi* ocurra en una paciente embarazada, la indicación de tripanocidas sigue siendo prevalente, ya que de lo contrario la mortalidad de la gestante será de un 100%. Existen dos informes de casos publicados en esta situación (embarazo y Chagas agudo) donde el tratamiento con benznidazol no produjo teratogenicidad y potencialmente interrumpió la transmisión vertical de *T. cruzi* (50,51). (Figura 5)

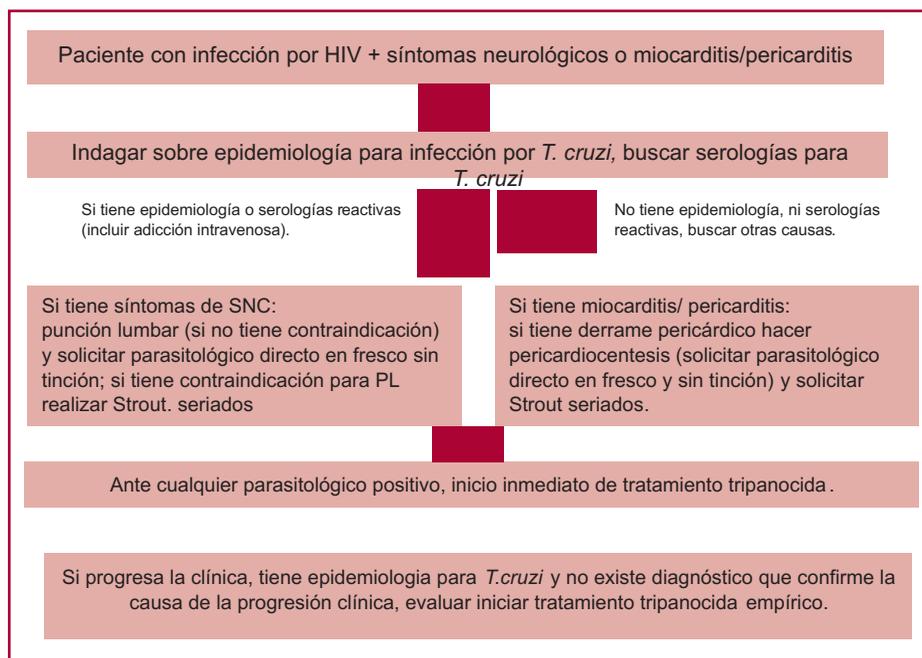


Fig. 5. Algoritmo de manejo de personas con infección por HIV y riesgo de reactivación por *T. cruzi*

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec* 2015; 6:33-44.
2. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop* 2010; 115:14-21.
3. Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007; 102 (Suppl):75-85.
4. Filigheddu MT, Górgolas M, Ramos JM. Orally-transmitted Chagas disease. *Medicina Clínica (English Editan)* 2017; 148(3):125-31.
5. Silva-dos-Santos D, Barreto-de-Albuquerque J, Guerra B, Moreira OC, Berbert LR, Ramos MT, et al. Unraveling Chagas disease transmis-

- sion through the oral route: Gateways to *Trypanosoma cruzi* infection and target tissues. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11(4): e0005507. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005507>
6. Banco de Recursos Equipos de Salud. Boletín 11, Donar sangre salva vidas, noviembre de 2016. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Fuente consultada:http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001222cnt-boletin-11_donar_sangre.pdf
 7. World Health Organization. Recommendations Screening Donated Blood for Transfusion-Transmissible Infectos. 2009. Fuente consultada: <https://www.who.int/bloodsafety/ScreeningTTI.pdf>
 8. Normas Técnicas y Administrativas de Hemoterapia. Resolución 865/2006. Ministerio de Salud y Ambiente, 2006. Fuente consultada:<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-865-2006-117449>.
 9. Bergoglio R. Enfermedad de Chagas post-transfusional. Experiencia clínica en 48 casos. *Prensa Med Arg* 1984; 71(2):49.
 10. Atención del paciente infectado con *Tripanozoma cruzi*. Guía para el equipo de Salud. 3ra Edición, Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Presidencia de la Nación Argentina, 2018.
 11. Sosa-Estani S, Colantonio L, Segura E. (2012) Therapy of Chagas Disease: Implications for Levels of Prevention. *Journal of Tropical Medicine*. Volume 2012, Article ID 292138, 10 pages. doi:10.1155/2012/292138. AT.: numeración repetida de refs.: 7 a 11.
 12. Altcheh J M, Freilij H (eds). Chagas Disease. *Birkhäuser Advances in Infectious Diseases*. Springer; 2019. Chapter: Chagas Disease in Immunosuppressed Patients. Adelina R. Riarte, Marisa L. Fernández, Claudia Salgueira, Javier Altclas. pp. 265- 99.
 13. Cura CI, Lattes R, Nagel C, Giménez MJ, Blanes M, Calabuig E, et al. Early molecular diagnosis of acute Chagas disease after transplantation with organs from *Trypanosoma cruzi*-infected donors. *Am J Transplant* 2013; 13(12):3253-61.
 14. La Hoz RM, Morris MI, Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Tissue and blood protozoa including toxoplasmosis, Chagas disease, Leishmaniasis, Babesia, Acanthamoeba, Balamuthia, and Naegleria in solid organ transplant recipients- Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33(9):e13546.
 15. Peixoto D, Prestes DP. Parasitic Infections of the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient, Including Toxoplasmosis and Strongyloidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2019; 33(2):567-91.
 16. Pinazo M-J, Espinosa G, Cortes-Lletget C, et al. Immunosuppression and Chagas disease: a management challenge. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7:e1965.
 17. Dictar M, Sinagra A, Verón MT, Luna C, Dengra C, de Rissio A, et al. Recipients and donors of bone marrow transplants suffering from Chagas' disease: management and preemptive Chagas Disease in Immunosuppressed Patients 290 therapy of parasitemia. *Bone Marrow Transpl* 1998; 21:391-3.
 18. Altclas J, Sinagra A, Dictar M, et al. Chagas disease in bone marrow transplantation: an approach to preemptive therapy. *Bone Marrow Transpl* 2005; 36(2):123-9.
 19. The Chagas' Disease Argentine Collaborative Transplant Consortium et al. Chagas' disease and solid organ transplantation. *Transplant Proc*. 2010; 42:3354-9.
 20. Bacal F, Silva CP, Pires PV, Mangini S, Fiorelli AI, Stolf NG, et al. Transplantation for Chagas' disease: an overview of immunosuppression and reactivation in the last two decades. *Clin Transplant* 2010; 24(2):E29-34.
 21. Huprikar S, Bosserman E, Patel G, Moore A, Pinney S, Anyanwu A, et al. Donor-Derived *Trypanosoma cruzi* Infection in Solid Organ Recipients in the United States, 2001-2011. *Am J Transplant* 2013; 13(9):2418-25.
 22. Riarte A, Luna C, Sabatiello R, Sinagra A, Schiavelli R, De Rissio A, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. *Clin Infect Dis* 1999; 29(3):561-7.
 23. de Souza MM, Franco M, Almeida DR, Diniz RV, Mortara RA, et al. Comparative histopathology of endomyocardial biopsies in chagasic and non-chagasic heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20(5):534-43.
 24. Bestetti RB, Theodoropoulos TA. A systematic review of studies on heart transplantation for patients with end-stage Chagas' heart disease. *J Card Fail* 2009; 15(3):249-55.
 25. Bacal F, Bocchi EA. Trasplante cardíaco para la enfermedad de Chagas. *Rev Insuf Cardiac* 2008; 3(2):88-90.
 26. Bacal F, Pereira Silva C, Bocchi EA, Vieira Pires P, Moreira LFP, Issa S, et al. Mycophenolate mofetil increased Chagas disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. *Am J Transplant* 2005; 5:2017-21
 27. Fiorelli AI, Santos RHB, Oliveira JL Jr, Lourenço-Filho DD, Dias RR, Oliveira AS, et al. Heart transplantation in 107 cases of Chagas' disease. *Transplant Proc* 2011; 43(1):220-4.
 28. Altclas J, Salgueira C, Riarte A. Reactivation of Chagas disease after a bone marrow transplant. *Blood Transfus* 2014;12(Suppl 1):s380.
 29. Pinazo MJ1, Miranda B, Rodríguez-Villar C, Altclas J, Brunet Serra M, et al. Recommendations for management of Chagas disease in organ and hematopoietic tissue transplantation programs in nonendemic areas *Transplant Rev (Orlando)* 2011; 25(3):91-101.
 30. Mañez N, Smud A, Alderete M, Benso J, Valledor A, Schijman A, et al. *Trypanozomacruzi* infection in patients undergoing Solid Organ Transplantation. *IDWeek* 2017. Abstract 2357. San Diego.
 31. Jordán R, Valledor A. Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. *Rev Arg Reumatol* 2014; 25(2):08-26.
 32. Boletín sobre el VIH, sida e ITS en la Argentina, nro. 35, edición diciembre 2018, http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000001385cnt-2018-12-20_boletin-epidemiologico-vih-sida-its_n35.pdf.
 33. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed 18th feb 2018.
 34. Córdova E, Boschi A, Ambrosioni J, Cudos C et al. Reactivation of Chagas disease with central nervous system involvement in HIV-infected patients in Argentina, 1992-2007. *Int J Infect Dis* 2008; 12:587-92.
 35. Almeida EA, Ramos Jr AN, Correia D, Shikanai-Yasuda MA. Co infectan *Trypanosoma cruzi*/HIV: systematic review (1980-2010). *Rev Soc Bras Med Trop* 2011; 44:762-70.
 36. Menghi C, Gatta C, Angeleri A, Rocher A, et al. *Trypanosoma cruzi*: trypomastigote forms in pleural fluid of a patient with AIDS. *Rev Chil Infect* 2011; 28:597-8.
 37. Iliovich E, López R, Kum M, Uzandizaga G. Spontaneous chagasic peritonitis in a patient with AIDS. *Medicina (B Aires)* 1998; 58:507-8.
 38. Concetti H, Retegui M, Pérez G, Pérez H. Chagas disease of the cervix uteri in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 2000; 31:120-2.

39. Oelemann W, Velásquez JN, Carnevale S, Besasso H, et al. Intestinal Chagas disease in patients with AIDS. *AIDS* 2000; 14:1072-3.
40. Sartori AM, Sotto MN, Braz LM, Oliveira Júnior Oda C, et al. Reactivation of Chagas disease manifested by skin lesions in a patient with AIDS. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93:631-2.
41. Almeida E, Ramos A Jr, Correa D, Shikanai Yasuda MA. Coinfecção T. cruzi/HIV/AIDS:revisão da literatura. *Epidemiologia da doença de Chagas. Epidemiologia e clinica da coinfeccãTrypanosoma cruzi e virus da imunodeficiência adquirida*. Campinas, SP: Editorial Unicamp; 2015.
42. Simioli F, Sánchez-Cunto M, Velásquez E, Lloveras S, et al. Chagas disease in the central nervous system in patient infected with HIV: diagnostic and therapeutic difficulties. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34: 62-6.
43. Castro-Sesquen YE, Gilman RH, Mejía C, Clark DE, et al. Use of a Chagas Urine Nanoparticle Test (Chunap) to Correlate with Parasitemia Levels in T. cruzi/HIV Co-infected Patients. *Negl Trop Dis* 2016;10(2):e0004407.
44. Sartori AM, Caiaffa-Filho HH, Bezerra RC, Lopes MH, et al. Exacerbation of HIV viral load simultaneous with asymptomatic reactivation of chronic Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67:521-3.
45. de Freitas VL, da Silva SC, Sartori AM, Bezerra RC, et al. Real-time PCR in HIV/Trypanosoma cruzi coinfection with and without Chagas disease reactivation: association with HIV viral load and CD4 level. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5:e1277.
46. Sartori AM, Shikanai-Yasuda MA, Amato Neto V, Lopes MH. Follow-up of 18 patients with human immunodeficiency virus infection and chronic Chagas' disease, with reactivation of Chagas' disease causing cardiac disease in three patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26:177-9.
47. Qvarnstrom Y, Schijman AG, Verón V, Aznar C, et al. Sensitive and specific detection of Trypanosoma cruzi DNA in clinical specimens using a multi-target real-time PCR approach. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6:e1689.
48. Comisión SIDA y ETS. Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones sobre el manejo de infecciones oportunistas en pacientes con infección por HIV. 2016. Capítulo 4. Chagas. Córdova E, Lloveras S, Ezequiel C.
49. Pinazo MJ, Espinosa G, Gallego M, López-Chejade PL, et al. Successful treatment with posaconazole of a patient with chronic Chagas disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82:583-7.
50. Correa VR, Barbosa FG, Melo Junior CA, D'Albuquerque, et al. Uneventful benznidazole treatment of acute Chagas disease during pregnancy: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014; 47:397-400.
51. Bisio M, Altchek J, Lattner J, Moscatelli G et al. Benznidazole treatment of chagasic encephalitis in pregnant woman with AIDS. *Emerg Infect Dis* 2013; 19:1490-2.

B. Chagas Connatal/ Pediátrico

Redactores

Dr. Guillermo Moscatelli

Dr. Jaime Altchek

Introducción. Situación epidemiológica en la Argentina y América Latina

En el marco para la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH, la sífilis, la hepatitis y la enfermedad de Chagas 2017 (ETMI Plus, OPS/OMS) se describen las siguientes intervenciones que tienen como fin la prevención, el control y la atención de la enfermedad de Chagas: (Tabla 3)

Tabla 3. Intervenciones para ETMI de la enfermedad de Chagas

Momento	Intervenciones	Recomendación OPS/OMS
Durante el embarazo	Tamizaje de la Enfermedad de Chagas de rutina en todas las embarazadas	✓
	Atención y seguimiento de las mujeres embarazadas seropositivas	✓
Parto	Pruebas serológicas y parasitológicas para detección del <i>T. cruzi</i> en los recién nacidos de madres infectadas (sangre del corón umbilical)	✓
Atención Materno	Tratamiento del <i>T. cruzi</i> en las madres seropositivas después del embarazo ((benznidazol) y nifurtimox)	✓
Infantil	Pruebas serológicas para <i>T. cruzi</i> en niños de madres infectadas (8 meses)	✓
	Tratamiento de los niños positivos para Chagas antes de un año de edad (benznidazol) o nifurtimox)* y seguimiento clínico y serológico hasta la cura.	✓
Otras intervenciones	Diagnóstico y tratamiento de la infección por el <i>T. cruzi</i> en las niñas y mujeres en edad reproductiva	✓
	Acelerar las acciones para interrumpir la transmisión domiciliar por los principales vectores	✓
	Tamizaje serológica en hermanos de un recién nacido con Chagas ("cluster approach")	✓

Los niños que nacen infectados tienen una curación cercana al 100% si el tratamiento se establece en los primeros meses de vida.

Ante la falta de datos sobre los efectos de los fármacos disponibles sobre el embrión o feto no se implementa el tratamiento parasiticida durante la gestación. **La recomendación actual sugiere realizar tratamiento a las mujeres en edad fértil y a las madres con seropositividad a *T. cruzi* después del embarazo (benznidazol y nifurtimox) para evitar la aparición de nuevos casos congénitos.**

Todo esto genera la necesidad de implementar sistemáticamente en áreas urbanas y rurales el estudio de todos los hijos nacidos de madres con esta endemia (1) (Tabla 4).

Tabla 4

Provincia	2008		2009		2010	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Ciudad de Bs. As.	76	1,71	59	1,50	86	2,26
Buenos Aires	43	0,18	34	0,14	72	0,29
Córdoba	3	0,07	2	0,04	7	0,14
Entre Ríos	0		1	0,04	2	0,08
Santa Fe	13	0,26	17	0,33	19	0,36
Centro	135	0,34	113	0,28	186	0,45
La Rioja	1	0,18				
Mendoza	5	0,16	11	0,33	13	0,40
San Juan	0		0		2	0,14
San Luis	7	0,79	8	0,86	6	0,64
Cuyo	13	0,22	19	0,30	21	0,33
Corrientes	3	0,15	1	0,05		
Chaco	0		2	0,09		
Formosa	1	0,09				
Misiones	11	0,44	7	0,26	3	0,11
NEA	15	0,20	10	0,12	3	0,03
Jujuy	5	0,36	3	0,20	3	0,19
Salta	19	0,71	20	0,69	25	0,84
Santiago del Estero	2	0,16	0		1	0,06
Tucumán	0		2	0,07	2	0,07
NOTA	26	0,30	25	0,26	31	0,31
Chubut	1	0,12	2	0,23	13	1,49
La Pampa	4	0,76				
Neuquén	0		1	0,09	2	0,19
Río Negro	3	0,29	1	0,09	4	0,36
Santa Cruz	0		0		2	0,44
Tierra del Fuego	3	1,27				
Sur	11	0,27	4	0,09	21	0,48
Total País Argentina	200	0,30	1,71	0,25	262	0,37

Características de la enfermedad. Cuadro clínico

La enfermedad de Chagas evoluciona en dos fases, aguda y crónica; cada una de ellas con características clínicas diagnósticas y terapéuticas diferentes.

Fase aguda

Se inicia al momento de adquirir la infección por cualquiera de sus vías y dura entre 30 y 90 días. Se caracteriza por presentar alta parasitemia y ser detectable por métodos parasitológicos directos.

Si bien la infección adquirida por transmisión vectorial puede presentarse a cualquier edad, el mayor riesgo se encuentra en los niños menores de diez años. En zonas no tratadas con insecticidas, la mayor incidencia de la infección se registra antes de los 14 años de edad.

- Generalmente es asintomática.
- Alrededor del 80% de los infectados presenta manifestaciones clínicas generales.
- El chagoma de inoculación es la lesión en el sitio donde penetra el protozooario.

Síntomas inespecíficos más frecuentes:

- Síndrome febril prolongado
- Hepatoesplenomegalia
- Edema generalizado
- Adenomegalia
- Irritabilidad, somnolencia, anorexia
- Diarrea.

Las expresiones clínicas graves de la fase aguda son: miocarditis y meningoencefalitis. El síndrome febril prolongado en zonas endémicas es síntoma orientador en ausencia de otras manifestaciones.

Fase crónica

Para definir el compromiso clínico durante la fase crónica en la edad pediátrica se requiere hacer un prolijo examen: historia clínica, electrocardiograma, radiografía de tórax y, de ser posible, un ecocardiograma. En pacientes con síntomas digestivos se sugiere realizar un estudio por contraste.

Aproximadamente un 30% de estos pacientes entre 10 y 20 años posteriores a la infección, presentan lesiones evidenciables del corazón y aparato digestivo.

C - Enfermedad de Chagas congénito

Los primeros casos de infección congénita en nuestro país fueron descriptos por Jörg y Romana en 1953. Estas descripciones se basaban en pacientes que presentaban importantes manifestaciones clínicas, lo que hizo presumir en un primer momento que la enfermedad de Chagas congénita generaba importante morbilidad (2, 3).

A partir de los trabajos prospectivos del estudio de los hijos de madres con serología reactiva en el embarazo se evidenció que la mayor parte de los neonatos infectados son asintomáticos (4).

Infección en la embarazada

Para que se produzca la infección transplacentaria debe existir parasitemia en la embarazada. El *T. cruzi* genera en el hospedero una infección persistente, por lo cual este parásito puede hallarse en sangre tanto en la fase aguda como en la crónica. Se han descripto casos de infección aguda en embarazadas en áreas rurales con presencia activa de vectores. Sin embargo, la mayoría de las mujeres se encuentran en la fase crónica de la infección que cursa con baja parasitemia. Este hecho biológico determina que:

- Una embarazada pueda transmitir el parásito en cualquier estadio de la infección.
- Una madre infectada puede transmitir la infección en uno o más de sus embarazos.

De acuerdo con la Ley Nacional N.º 26281/07, debe realizarse el estudio de Chagas a toda mujer embarazada. Idealmente, dicho estudio debería solicitarse en su primer control prenatal. Para ello deben realizarse dos pruebas serológicas en paralelo. Toda mujer embarazada que llegue al parto sin este estudio debe efectuárselo durante su internación (5, 6).

El diagnóstico de infección se establece a partir de 2 estudios serológicos reactivos.

La infección aguda durante la gestación aumenta el riesgo de transmisión transplacentaria; en los pocos casos publicados, la infección se produjo en el 71% de los recién nacidos y el 57% de estos fueron prematuros.

La mayoría de las embarazadas infectadas en fase crónica no presentan síntomas o signos atribuibles a la enfermedad de Chagas. La transmisión transplacentaria en la fase crónica es de un 3 a 10% según las diferentes regiones.

Votta y col. hallaron en gestantes solo un 10% de bloqueo de rama derecha, sin ningún síntoma. La ausencia de manifestaciones clínicas y electrocardiográficas podría deberse a que la edad de mayor fertilidad es inferior a los 30 años, mientras que la aparición de los trastornos cardiacos en la enfermedad de Chagas se evidencia generalmente a partir de los 40 años.

En las embarazadas en fase crónica se demostró un aumento de la replicación del *T. cruzi*. Mediante diferentes técnicas parasitarias se detectó un incremento de la parasitemia especialmente durante el último trimestre; otro estudio que refuerza este hallazgo detectó IgM específica al final del embarazo.

Según la Ley Nacional de Pesquisa Neonatal N.º 26279/07, todos los recién nacidos vivos deben ser estudiados luego del nacimiento para descartar una eventual infección congénita por *T. cruzi*. Además, la Ley N.º 26281/07 hace obligatorio el seguimiento y estudio de todo niño de madre con infección crónica por *T. cruzi* hasta el año de vida. En la Argentina se producirían alrededor de 1200 casos de infección congénita, pero debemos destacar que solamente se diagnostican alrededor de 300 casos por año. Esto marca un importante déficit de diagnóstico de los programas de atención maternoinfantiles (7, 14).

Las áreas de mayor incidencia son la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el Conurbano bonaerense con tasas de 2,26 y 0,29 /1000 nacidos vivos, respectivamente (Tabla 4).

D - Enfermedad de Chagas y lactancia

Hay muy pocas evidencias para afirmar que el niño puede adquirir el parásito por vía de la leche materna; Mazza y Medina López refieren el hallazgo de tripomastigotes en la leche de madres que cursaban la fase aguda. Sin embargo, otros autores no pudieron confirmar estas observaciones. Se ha descrito un solo caso de infección humana por vía de la lactancia, aunque debe señalarse que la madre presentaba heridas sangrantes en los pezones, por lo que la vía oral de infección no pudo descartarse (9,10).

En modelos experimentales un número bajo de crías libres de infección alimentadas por ratones hembras con infección aguda adquirieron el parásito a través de la lactancia.

Analizando los datos anteriormente enumerados, y dado que la mayoría de las madres se encuentran en fase crónica con baja parasitemia, la enfermedad de Chagas no debe ser considerada contraindicación para la lactancia.

E - Infección en el recién nacido

Los recién nacidos vivos con infección intrauterina presentan distinto grado de morbilidad. Las manifestaciones clínicas varían ampliamente, desde niños prematuros con importante sintomatología y elevada mortalidad, hasta los neonatos de término y asintomáticos. Estas diferencias surgen de estudios realizados en distintas zonas geográficas en las que podrían estar involucradas diferentes cepas de parásitos y el estado nutricional e inmunológico de la madre (11).

La mayoría de los niños con infección congénita son asintomáticos.

Los niños sintomáticos pueden presentar:

- Bajo peso
- Prematuridad
- Fiebre
- Hepatoesplenomegalia
- Hepatitis neonatal.

En casos aislados se observan cuadros de insuficiencia cardíaca o meningoencefalitis con crisis convulsivas. Se han descrito calcificaciones cerebrales en niños con signos de daño intrauterino temprano con microcefalia. En la Argentina existe un bajo índice de prematuridad asociado a esta enfermedad. En la gran mayoría de los niños con enfermedad de Chagas congénita, el electrocardiograma (ECG) y la radiografía de tórax (Rx) no presentan alteraciones.

En 52 casos de la ciudad de Córdoba, 62% nacieron a término, de los cuales el 70% tenían un peso adecuado. El 31% de los casos diagnosticados eran asintomáticos, mientras que el 31,2% presentó un cuadro clínico temprano caracterizado por taquicardia persistente y hepatoesplenomegalia; el 37,8% restante evidenció manifestaciones clínicas tardías dadas también por hepatoesplenomegalia. Solo 4 niños (7,7%) tuvieron insuficiencia cardíaca y en ninguno se observó meningoencefalitis. En este estudio no hubo mortalidad y luego de diez años de seguimiento no se detectaron secuelas cardiovasculares.

Votta y col. encontraron una baja incidencia de prematuridad en recién nacidos con infección congénita; el signo más frecuente fue la hepatoesplenomegalia.

Lugones y col. tampoco encuentran mayor frecuencia de prematuros en los casos de enfermedad de Chagas congénita, también señalan a la hepatoesplenomegalia como el signo más común.

A diferencia de estos autores, Saleme y col. en Tucumán detectaron una alta incidencia de prematuros con cuadro clínico grave, caracterizado por hepatoesplenomegalia, insuficiencia cardíaca, meningoencefalitis, anemia, hiperbilirrubinemia, infecciones asociadas y elevada mortalidad.

La experiencia de 18 años en la provincia de Salta realizada por Zaidenberg en 102 niños mostró que el 33,3% eran asintomáticos, el 28,4% nacieron de parto prematuro, 58,8% presentaban hepatomegalia, 42,1% esplenomegalia, 40,2% ictericia, 39,2% anemia, 4,9% *hidrops fetalis* y 3,9% meningoencefalitis.

Los hallazgos clínicos al diagnóstico en 168 pacientes atendidos en el Servicio de Parasitología del Hospital de Niños R. Gutiérrez mostraron los siguientes datos: asintomáticos 75,6%, hepatoesplenomegalia 8,6%, sepsis 1,2%, miocarditis 2,3%, hepatitis 2,3% (12).

Se han descrito coinfecciones transplacentarias de Chagas y VIH. En estos casos se observaron graves manifestaciones clínicas con compromiso del SNC. Desde el punto de vista parasitológico, una característica observada fue el alto número de parásitos presentes en el microhematocrito (MH) al momento del diagnóstico.

Métodos diagnósticos

El diagnóstico se establece de acuerdo con la edad del paciente: en menores de 8 meses se realizan métodos parasitológicos directos y en mayores de 8 meses, métodos serológicos.

Diagnóstico parasitológico

El método parasitológico directo, microhematocrito, tiene varias ventajas: utiliza pequeños volúmenes de sangre (0,3 mL), necesita poco tiempo para su realización (30 minutos) y posee alta sensibilidad. Por todo esto consideramos que el MH es la técnica de elección para el estudio de todo recién nacido hijo de madre infectada. Es el procedimiento sugerido por los organismos de Salud Pública. Es de fundamental importancia observar la sangre con anticoagulante.

Un inconveniente de esta técnica es que su eficacia depende del operador y se comunica una sensibilidad que varía entre el 80 y el 93% en el período perinatal en centros especializados.

Los métodos parasitológicos indirectos, xenodiagnóstico, inoculación en ratón lactante y el hemocultivo, son técnicas de alta sensibilidad, pero requieren una compleja infraestructura y los resultados se obtienen entre los 15 y 60 días de tomada la muestra.

Nuevas técnicas como la PCR se encuentran en fase de estandarización para su posterior aplicación clínica. Al momento actual se encuentran en fase experimental.

En la infección congénita, los neonatos sintomáticos son diagnosticados tempranamente, dado que su estado clínico "exige" al médico la búsqueda de esta entidad como diagnóstico diferencial con otras infecciones intrauterinas.

En cambio, los asintomáticos solo son detectados cuando existe un tamizaje de las embarazadas y el estudio de los hijos de las madres con Chagas.

Como en toda enfermedad infecciosa, el diagnóstico de certeza está dado por la demostración del agente infectante. En esta patología tenemos la facilidad de que:

- el protozoo presenta un movimiento característico y un tamaño que permite su fácil visualización por microscopía óptica
- durante las primeras semanas de vida esta infección tiene generalmente una alta parasitemia.

Por lo tanto, el diagnóstico de infección congénita en las primeras semanas de vida debe basarse en la búsqueda del *T. Cruzi* por medio de un método parasitológico directo: la técnica de microhematocrito (MH).

Si el niño tuvo MH negativo, se sugiere repetir el MH al mes de vida dado que en ese momento la parasitemia es más elevada, y, de persistir negativo, realizar serología cuantitativa a partir de los 8 meses de edad. Si en ese momento presenta anticuerpos específicos se considera infectado; en caso contrario se lo considera libre de infección.

Diagnóstico serológico

Fase crónica: el diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos específicos.

Las técnicas más comunes son: ELISA, hemaglutinación, inmunofluorescencia, aglutinación de partículas. La reacción de Machado-Guerreiro no se utiliza actualmente.

En todos los casos debe realizarse más de una prueba, con el fin de aumentar la especificidad y sensibilidad. Una de ellas debe ser ELISA. Se recomienda la realización de la cuantificación del nivel de anticuerpos específicos especialmente para una adecuada valoración del nivel de anticuerpos como marcador de respuesta terapéutica (13).

La búsqueda de anticuerpos específicos no es útil para el diagnóstico del recién nacido menor de 8 meses por la presencia de anticuerpos maternos por pasaje transplacentario.

La detección de la fracción IgM específica permitiría un diagnóstico precoz, pero tiene baja sensibilidad.

Además, en nuestra experiencia, el 20% de los infectados puede presentar serología negativa al momento del diagnóstico por la formación de complejos antígeno-anticuerpo por la alta parasitemia.

El diagnóstico de Chagas congénito pasados los primeros 8 meses de edad se establece si tiene dos reacciones serológicas diferentes reactivas, dado que a esa edad generalmente no detectamos los anticuerpos maternos. Los estudios para realizar son serología cuantitativa y además hemograma, hepatograma y creatinina.

El diagnóstico en los niños mayores de 8 meses de edad se confirma mediante dos técnicas serológicas reactivas. En la Figura 6 se esquematiza la metodología para seguir para el diagnóstico de Chagas congénito.



Fuente: Servicio de Parasitología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Rev Soc Bras Med Trop 2005; 38:41-5

Fig. 6. Algoritmo diagnóstico de Chagas congénito

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento etiológico son curar la infección y prevenir lesiones en órganos. Los fármacos utilizados para el tratamiento de la infección en la edad pediátrica que han demostrado probada eficacia son el nifurtimox (Nf) y el benznidazol (Bz).

- Nifurtimox: para el tratamiento durante los primeros meses de vida se han propuesto diferentes esquemas terapéuticos; en la Argentina se obtuvieron buenos resultados terapéuticos, utilizando 10-15 mg/kg/día en 3 dosis durante 60 días. Se presenta en comprimidos de 120 mg. Se encuentra en desarrollo un comprimido de 30 mg.
- Benznidazol: se utilizan 5 a 8 mg/kg/día en 2 dosis durante 60 días. Se presenta en comprimidos de 12,5, 50 y 100 mg.

La respuesta al tratamiento es cercana al 100% en la fase aguda vectorial o congénita de la infección.

Los efectos colaterales de estos dos fármacos son similares: inapetencia, irritabilidad, trastornos en el sueño, leucopenia, plaquetopenia, eritema cutáneo, trastornos digestivos. El 69% de los pacientes asistidos en el Hospital de Niños R. Gutiérrez no presentaron ningún efecto colateral. En aquellos pacientes que presentaron efectos adversos no fue necesario abandonar el tratamiento. En niños mayores de 7 años con infección adquirida por vía transplacentaria observamos exantema con el benznidazol; la suspensión por dos o tres días y el agregado de un antihistamínico permitió finalizar el esquema terapéutico (14-16).

En dos neonatos de bajo peso observamos leucopenia y plaquetopenia al inicio de la medicación. A partir de esta situación en los niños prematuros o con bajo peso, iniciamos el tratamiento con la mitad de la dosis. Si a los 7 días el control hematológico no muestra alteraciones, se instala la dosis definitiva hasta completar 60 días.

Seguimiento

A todos los pacientes se les debe realizar hemograma y hepatograma, creatinina a los 7, 30 y 60 días de iniciado el tratamiento.

Si un niño inicia el tratamiento con microhematocrito positivo, recomendamos realizar control de la parasitemia en forma semanal hasta su negativización. Esta se observa alrededor de la 2.^a a 3.^a semana de tratamiento(17).

En caso de persistir positiva la parasitemia se deberán tener en cuenta las siguientes posibilidades:

- Una inadecuada administración de la medicación (baja dosis).
- Rechazo de la medicación (vómitos).
- Presencia de cepa resistente al fármaco. Ante esta última eventualidad sugerimos el cambio de medicación.

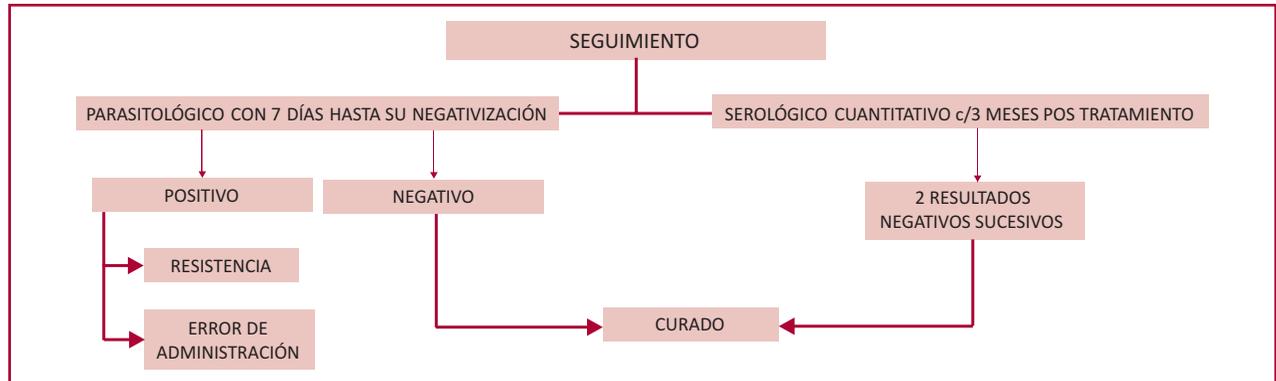
La caída en los títulos de anticuerpos específicos hasta la negativización de las técnicas parasitológicas nos indica una adecuada respuesta al parasiticida.

Finalizado el tratamiento se debe realizar un control serológico cada 3 meses el primer año y luego cada 6 meses, hasta obtener 2 resultados consecutivos negativos que indican el fin del seguimiento.

Una caída progresiva en los títulos de anticuerpos específicos es indicador de respuesta, por lo que debe realizarse el estudio serológico cuantitativo.

El criterio actual de curación es la negativización de la serología en los controles consecutivos postratamiento (Figura 7). En niños mayores de 2 años se observa una lenta caída de los títulos de anticuerpos hasta su negativización que puede registrarse luego de varios años.

En aquellos casos en que se observe persistencia de títulos elevados, en los controles postratamiento, se debe plantear la posibilidad de realizar un estudio parasitológico por PCR y, de ser positivo, indicar un nuevo tratamiento. En estudios de varias series, lo mencionado se observa en pocos casos.

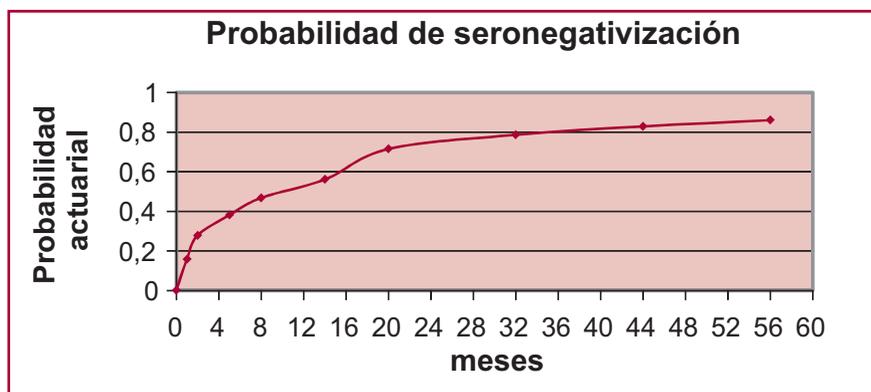


Fuente: Servicio de Parasitología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Fig. 7. Algoritmo para el seguimiento de los niños en tratamiento de Chagas (18, 19)

Cuanto menor es el tiempo de evolución de la infección, más rápida es la obtención de la negativización de la serología. Los niños con afección congénita tratados en los primeros meses de vida negativizaron la serología entre 2 y 12 meses postratamiento. En cambio, los niños cuya edad promedio fue de 6 años, la seronegativización fue después de los 3 años postratamiento.

El cálculo de la probabilidad actuarial de la negativización serológica demuestra que, a medida que se extiende el tiempo de seguimiento, la proyección de la seronegativización aumenta (Figura 8).



Fuente: Servicio de Parasitología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez
Rev Soc Bras Med Trop 2005; 38:41-5.

Fig. 8. Probabilidad actuarial de la negativización serológica de acuerdo con el tiempo de seguimiento.

Es muy importante recordar que, cuanto mayor es el tiempo de seguimiento, mayor será la probabilidad de detectar la seronegativización.

F - Síntesis

Para concluir el tema se proponen las siguientes recomendaciones: (Recomendación I, Nivel de evidencia C)

- Estudiar sistemáticamente la enfermedad de Chagas en las embarazadas.
- Estudiar a todos los hijos de madres con serología reactiva.
- Efectuar el diagnóstico de la infección congénita con el estudio parasitológico por microhematocrito (MH).
- En los hijos de madre con Chagas mayores de 8 meses de edad realizar serologías.
- Estudiar a todos los niños inmunosuprimidos.
- Realizar el tratamiento parasiticida a todos los niños infectados.

- Realizar el tratamiento parasiticida a todas las mujeres en edad fértil infectadas (NO durante el embarazo).
- Garantizar el seguimiento de los niños tratados para definir la curación con:
 - Microhematocrito (en pacientes MH positivo al diagnóstico) semanal hasta su negativización.
 - Control serológico cuantitativo al finalizar el tratamiento y hasta observar la caída del nivel de anticuerpos y su posterior negativización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Altcheh J, Freilij H. Chagas Disease: A clinical approach. Birkhäuser Advances in Infectious Diseases, 2019. ISBN: 978-3-030-00053-0.
2. Enfermedad de Chagas. En: Libro Azul de Infectología Pediátrica. 3.a ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2012.
3. Freilij H, Altcheh J. Congenital Chagas' disease: Diagnostic and clinical aspects. Clin Infect Dis 1995; 21: 551-5.
4. Freilij H, Altcheh J. Chagas congénito. En: Storino R, Milei J (eds). Enfermedad de Chagas. Buenos Aires: Mosby Doyma; 1994. pp. 267-78.
5. Freilij H, Biancardi M, Lapeña A, Ballering G, Moscatelli G, Altcheh J. La enfermedad de Chagas en la edad pediátrica. Enf Emerg 2007; 9 (Supl 1):17-21.
6. Freilij H, Biancardi M, Lapeña A, Ballering G, Moscatelli G, Altcheh J. Enfermedad de Chagas congénita. En: Chagas en el Siglo XXI. De la enfermedad a la problemática social. Buenos Aires: Editorial Akadia; 2009. pp. 117-26.
7. García-Bournissen F, Altcheh J, Giglio N, Mastrantonio G, Della Védova CO, Koren G. Pediatric clinical pharmacology studies in Chagas disease: focus on Argentina. Paediatr Drugs 2009; 11:33-7.
8. Guías para la atención al paciente infectado con Trypanosoma cruzi (Enfermedad de Chagas). Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2012.
9. García Bournissen F, Moroni S, Marson M, Moscatelli G, Mastrantonio G, Bisio M, et al. Limited infant exposure to benznidazole through breast milk during maternal treatment for Chagas disease. Arch Dis Child Published Online First 2014. doi:10.1136/archdischild-2014-306358.
10. Moroni S, Marson ME, Moscatelli G, Mastrantonio G, Bisio M, Gonzalez N, et al. Negligible exposure to nifurtimox through breast milk during maternal treatment for Chagas Disease. PLoS Negl Trop Dis 2019, 13(8): e0007647. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007647>.
11. Altcheh J, Moscatelli G, García Bournissen F. Chagas Disease (Trypanosoma cruzi). En: Congenital and perinatal infections. Oxford University Press; 2018. Part II, Chapter 16; p211-222. ISBN: 9780190604813. DOI: 10.1093/med/9780190604813.001.0001.
12. Altcheh J, Biancardi M, Lapeña A, Ballering G, Freilij H. Chagas congénito: experiencia del Hospital de Niños, Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina. Rev Soc Bras Med Trop 2005; 38:41-5.
13. Altcheh J, Moscatelli G, Freilij H. Infecciones perinatales. Programa de Actualización. TIPs Temas de Infectología Pediátrica. Buenos Aires; 2010. Módulo 5: 33-46.
14. Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S, García-Bournissen F, Freilij H. Adverse Events Associated with Benznidazole in Infants and Children with Chagas Disease: A Cohort Study. Pediatrics 2011 127:e212-8.
15. Altcheh J, Moscatelli G, Mastrantonio G, Moroni S, Giglio N, Koren G, et al. Drugs for half the world: pediatric clinical pharmacology population pharmacokinetics study of benznidazole in children with Chagas disease. 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, 17-23 July 2010, Copenhagen, Denmark. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2010; 107 (Suppl. 1):162-692.
16. Altcheh J, Moscatelli G, Mastrantonio G, Moroni S, Giglio N, Marson M, et al. Population pharmacokinetics study of benznidazole in pediatric Chagas disease suggests efficacy despite lower plasma concentrations than in adults. PLoSNegl Trop Dis 2014; 8(5): e2907. doi:10.1371/journal.pntd.0002907.
17. Moscatelli G, Moroni S, García Bournissen F, González N, Ballering G, Schijman A, et al. Longitudinal follow up of serological response in children treated for Chagas disease. PLoS Negl Trop Dis 2019; 13(8):e0007668. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007668>.
18. Moscatelli G, Berenstein A, Tarlovsky A, Siniawski S, Biancardi M, Ballering G, et al. Urban Chagas disease in children and women in primary care centres in Buenos Aires, Argentina. Mem Inst Oswaldo Cruz 2015; 110(5)..
19. Moscatelli G, Moroni S, García Bournissen F, Ballering G, Freilij H, Altcheh J. Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2015; 110(4):507-9. doi: 10.1590/0074-02760140347.

CAPÍTULO V

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Redactores

Dr. Daniel H. Avayú Dr. Jorge Goral
 Dr. Marcos P. Tomasella Lic. Osvaldo Pugliese

La elección del tipo de examen para solicitar para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas dependerá de la fase clínica de esta, y se utilizarán técnicas de búsqueda del parásito o bien técnicas de detección del parásito.

A - Fase aguda

- Enfermedad aguda vectorial
- Chagas congénito
- Chagas agudo postransfusional
- Chagas digestivo
- Chagas agudo por accidentes de trabajo con material contaminado con *T. cruzi*
- Chagas agudo en pacientes inmunocomprometidos

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
– Observación microscópica directa del parásito, sangre periférica en fresco y gota gruesa	I	A
– Micrométodo con capilares (técnica de microhematocrito)	I	A
– Método de concentración Strout/Microstrout	I	A
– Micrométodo con microtubo	I	A
– PCR: reacción en cadena de la polimerasa	Ila	C
– Xenodiagnóstico	Ila	C
– Hemocultivo	Ila	C
– Chagas congénito: microhematocrito antes de los 8 meses	I	A
– Chagas congénito: pruebas serológicas después de 8 meses	I	C
– Inmunosupresión y Chagas	I	A

En la fase aguda de la enfermedad, en la forma congénita y en la reactivación durante la fase crónica (fundamentalmente en situaciones de inmunosupresión), la parasitemia es elevada, por lo que el diagnóstico se basa en la detección del parásito por métodos directos en sangre periférica. Perdura hasta 6 semanas posinfección y se caracteriza por la gran cantidad de parásitos en sangre periférica. Los métodos de elección son los directos, que se basan en la observación microscópica del parásito, dado que tienen una alta sensibilidad (1). El período óptimo para la toma de muestra en etapa aguda es tempranamente después de ocurrida la primoinfección (2). Las extensiones de sangre periférica y la gota gruesa, adecuadamente teñidas, permiten observar las características morfológicas del parásito. Con el examen en fresco se logra detectar parásitos en el 85% de los casos en fase aguda. Con los métodos de concentración, ese porcentaje se eleva a más del 95%, siempre que no hayan transcurrido más de 30 días desde el inicio de los síntomas (3, 4).

También pueden utilizarse otros métodos de concentración:

- Observación microscópica directa del parásito
- Micrométodo con capilares (técnica de microhematocrito) (5)
- Micrométodo con microtubo
- Método de concentración Strout/Microstrout (6)

Para diagnóstico de certeza de Chagas congénito se usan 2 y 4.

En caso de afectación neurológica se debe realizar la búsqueda del parásito en el líquido cefalorraquídeo.

La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) es un método que consiste en la detección del ADN de genes específicos del *T. cruzi*. Este método permite amplificar secuencias de ADN. Cuando se han comparado las diferentes técnicas de PCR diagnóstico, se ha determinado que la amplificación de ADN del cinetoplasto es la que tiene mayor sensibilidad en comparación con la amplificación de ADN nuclear, permitiendo la detección de hasta un parásito en 100 mL de sangre (0,005 parásitos/mL). La concordancia de la prueba de PCR con la serología varía del 30 al 80%. Se usa cada vez más para diagnóstico de Chagas congénito y monitorear la reactivación y el fracaso del tratamiento; la PCR negativa no es concluyente para la cura debido a limitaciones de la técnica en sí misma (7,8). El papel de la PCR en la fase crónica de la enfermedad de Chagas está más discutido, ya que resulta positiva con una gran variabilidad dependiendo de diferentes factores: el grado de parasitemia del paciente, el volumen y procesado de la muestra, la diana de la técnica, las características de la población en la que se realiza.

La seroconversión positiva entre dos análisis con 30 a 90 días de intervalo puede también servir como diagnóstico confirmatorio de fase aguda si no puede realizarse la parasitemia. Sin embargo, se debe recordar que la seroconversión tiene menor valor en el diagnóstico de fase aguda en pacientes con tratamientos o enfermedades que generen inmunosupresión o inmunodepresión.

En el algoritmo diagnóstico de laboratorio en etapa aguda se debe considerar la realización de una serología para descartar o no la existencia previa de un contacto con el parásito.

Obtención de muestra

- A) Strout (adulto), micrométodo (recién nacido)
- B) Serología

Chagas congénito

La positividad serológica, luego de los 6 meses de vida, como método diagnóstico de Chagas congénito tiene valor fuera del área endémica, dado que dentro de ella es imposible descartar la transmisión vectorial aun cuando no exista una puerta de entrada aparente. Esta metodología también es usada en los neonatos que nacen de madres chagásicas, donde un resultado positivo confirma el diagnóstico y un resultado negativo no lo descarta; dado que

el tratamiento parasitológico está contraindicado durante el embarazo, el diagnóstico antes de los 6 meses de edad requiere hacer microhematocrito en caso de ser negativo realizar serología a los 6 meses. Y si es negativo es no infectado, aunque las normas de diagnóstico nacionales sugieren la realización de un nuevo estudio a los 12 meses de edad. Si el hijo es mayor de 6 meses hacer serología, y en caso de ser negativo: no infectado, alta de tratamiento; si es positiva la serología, iniciar tratamiento. El control de la enfermedad requiere detección durante el embarazo y derivación oportuna y seguimiento de los hijos hasta el año de vida para descartar la enfermedad, por lo que deberán realizarse nuevos controles serológicos por dos técnicas antes de los 12 meses de vida (no se recomienda la realización de estudios serológicos antes de los 8 meses de vida) ya que la serología tiene falsos positivos biológicos por transmisión vía placenta de anticuerpos maternos de tipo IgG y no por infección congénita. En recién nacidos con sospecha de infección congénita, las muestras del binomio madre-hijo deben ser tomadas simultáneamente (9).

Inmunosupresión y Chagas

La reactivación de la enfermedad de Chagas durante la fase crónica (definida por la detección de tripomastigotes en sangre periférica o en otros fluidos corporales) puede ocurrir en situaciones de inmunosupresión. Esta situación suele cursar con una elevada parasitemia. Se ha descrito en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en los receptores de trasplante, tanto hematológico como de órgano sólido. En países endémicos para la enfermedad de Chagas, la tasa de coinfección con el VIH es del 1,3 al 7,1%. La reactivación de la enfermedad de Chagas en pacientes con infección por el VIH es considerada una condición definitoria de SIDA en algunos países (como Brasil), y el riesgo de reactivación se incrementa de una manera significativa cuando el recuento de linfocitos CD4+ es inferior a 200 células/mm (10).

En nuestro país existen guías de recomendaciones conjuntas de la Sociedad Argentina de Infectología y de la Sociedad Argentina de Reumatología (11) para el estudio, seguimiento y manejo de los pacientes inmunosuprimidos con enfermedades reumatológicas y Chagas. Estas guías recomiendan el seguimiento, preferentemente con técnicas moleculares en este grupo de pacientes, pues se adelanta en aproximadamente 2 meses al Strout. El médico debe solicitar al menos dos estudios serológicos para Chagas, uno de los cuales debería ser ELISA. Si ambos son positivos se realiza el diagnóstico de infección de Chagas, y se debe comenzar el seguimiento periódico recomendado si el paciente va a ser tratado con inmunosupresores. Si ambos son negativos se descarta la infección de Chagas. Si solo uno es positivo se utilizará un tercer método para definir. Para el caso de la detección temprana y el seguimiento de las reactivaciones de la enfermedad de Chagas en huéspedes inmunocomprometidos, existen recomendaciones de la Sociedad Argentina de Infectología que sugieren en el paciente asintomático un seguimiento semanal durante los primeros 60 días, quincenal del día 61 al 6.º mes, y luego mensual hasta el año con técnicas de diagnóstico directas (Strout o PCR). Para el caso de los pacientes reumatológicos bajo tratamiento inmunosupresor se estima que un esquema de seguimiento periódico sería lo recomendable. En caso de aparecer síntomas en pacientes inmunosuprimidos, el diagnóstico también se realiza en forma directa a través de la pesquisa de parasitemia o mediante la detección del parásito en muestras biológicas (12,13).

B - Fase crónica con patología demostrada o sin ella

Esta etapa se caracteriza por la escasa presencia del parásito en sangre. Los métodos recomendados son los indirectos o serológicos, que detectan los anticuerpos circulantes contra el *T. cruzi* (IgG). A partir de la Ley 22990/83,

Recomendaciones Indicación métodos indirectos serológicos	Clase	Nivel de evidencia
A) Métodos convencionales		
– ELISA solamente, como screening	I	C
– HAI-ELISA, combinación obligatoria por ley para donantes	I	C
– IFI-ELISA	I	C
– PCR	I	C
B) Métodos no convencionales		
– Quimioluminiscencia (CLIA)	I	C
– Quimioluminiscencia (ECLIA)	I	C
C) Pruebas rápidas	I	C
D) Técnicas de confirmación: Western Blot, cuando ELISA (+), también como prueba alternativa por discordancia	I	C

en la Argentina se controla obligatoriamente la sangre de los donantes (HAI-ELISA). Ante un resultado positivo se descarta la sangre y se comunica al donante la necesidad de control médico por serología positiva. En la etapa crónica de la enfermedad, el estudio indirecto debe realizarse después de 15 días o en cualquier momento de dicha etapa (14).

Según los criterios de diagnóstico de la OMS, para establecer un diagnóstico se deben realizar dos pruebas serológicas que utilicen diferentes antígenos del parásito y distintos principios que permitan alcanzar un rango de sensibilidad entre el 98 y 99,5%; posteriormente ha recomendado la utilización de la prueba de ELISA como "screening" y su posterior confirmación con alguna reacción serológica de diferente fundamento técnico.

Cuando el resultado es discordante se repite con las 2 técnicas utilizadas y, si persiste, se aplica una tercera técnica. Puede optarse, también ante la discordancia, por ir directamente a una tercera técnica.

Los exámenes serológicos más frecuentes y en mayor concentración pertenecen a la clase IgG, subclases IgG1 e IgG3. Una pequeña proporción de infectados en la fase crónica tiene también anticuerpos de clase IgM (5 a 10%) y una menor todavía, de IgA.

Las técnicas serológicas disponibles son:

- Técnicas convencionales

Se denomina convencional cuando se emplea como antígeno todo el parásito (inmunofluorescencia indirecta [IFI] o una mezcla compleja de antígenos de parásito (hemoaglutinación indirecta [HAI], ensayos inmunoenzimáticos [ELISA]). El diagnóstico serológico es no convencional cuando los antígenos son purificados, recombinantes o péptidos sintéticos. Con las técnicas convencionales se emplean extractos crudos del parásito como antígeno, obteniendo resultados de sensibilidad que varían entre el 95% y el 100%.

- HAI (Hemaglutinación indirecta)
- ELISA (inmunoadsorción ligada a enzimas), con antígenos recombinantes o provenientes de lisado del parásito. Ha demostrado ser la técnica más sensible. Se describen distintas variantes de esta técnica:
 - a) Prueba comercial de Chagas (*Trypanosoma cruzi*) IgG-ELISA: La evolución de la técnica ELISA basada en el antígeno TcF mostró porcentajes de S: y E: de entre 98,94 % y 100%.
 - b) Kit ELISA Chagas IICS V.1. S y E: 97% y 99%.
 - c) Chagas test ELISA lisado: es una de las técnicas de elección.
- IFI (Inmunofluorescencia indirecta). Esta técnica inmunológica está basada en la reacción antígeno-anticuerpo. Emplea antígenos particulados, es decir, el parásito entero es fijado con formaldehído o glutaraldehído. La particularidad de esta técnica es que emplea un segundo anticuerpo (antianticuerpo humano) con una sustancia fluorescente y tiene elevada especificidad.

Las pruebas de detección de anticuerpos 1, 2 y 3 son muy sensibles, pero su especificidad está limitada por su reactividad cruzada con anticuerpos de pacientes con otras parasitosis como especies de *Leishmanias* o *Trypanosoma rangeli*. Otro de los inconvenientes de la serología convencional es la falta de capacidad para evaluar a los pacientes tras el tratamiento, ya que los anticuerpos detectados son de larga duración y la seroconversión no ocurre hasta pasados varios años después del tratamiento (15,16).

En todos ellos el suero del paciente es probado frente a antígenos de *T. cruzi* (en solución o bien el parásito intacto), si la muestra tiene anticuerpos anti-*T. cruzi* habrá un reconocimiento positivo, el cual podrá ser cuantificado mediante la observación directa o por un equipo especializado (microscopio, espectrofotómetro o lector de microplacas). Tales evaluaciones solo determinan la presencia de anticuerpos contra el parásito, los cuales pueden estar presentes como una reacción de memoria inmunológica, pero no dan información sobre la presencia activa del parásito.

- Técnicas de nueva generación: inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas (CLIA)

Quimioluminiscencia (CLIA) y Electroquimioluminiscencia (ECLIA). Utilizan antígenos y/o péptidos sintéticos, con S/E: 100-96,6%, el índice de concordancia de este ensayo con las técnicas ELISA e IFI fue de 0,96 y 0,91, respectivamente (17).

Aglutinación de partículas de gelatina (APF).

- Técnica de confirmación

Western Blot, se usa como prueba confirmatoria cuando el ELISA da un resultado positivo en un grupo que no es de riesgo o en una población donde la prevalencia del virus es muy baja. Se utiliza también como tercer test alternativo en discordancia de 2 tests previos (18). S: 95,4%, E: 100%, VPN 93,7%. Los antígenos empleados en este caso son antígenos de excreción-secreción de epimastigotes de *T. cruzi* cepa C1 Arequipa. La interpretación de los resultados se realizó tomando los siguientes criterios de reactividad: a) para una muestra positiva se debe observar coloración en una o más de las ocho bandas específicas, b) un resultado es negativo si no aparece coloración en ninguna de las bandas.

Todos los países que están afectados por la trypanosomiasis americana necesitan efectuar “screenings” poblacionales frecuentes con diversos objetivos: seleccionar donantes seronegativos, seleccionar embarazadas y niños menores de 15 para tratamiento médico, pero las técnicas convencionales no siempre ofrecen las facilidades técnicas ni de infraestructura como para aplicarlas en el campo.

El xenodiagnóstico es el método más eficaz para aislar el *T. cruzi*; este procedimiento es positivo en casi todos los pacientes con enfermedad aguda y en un 50% de los pacientes con enfermedad crónica. En la actualidad se dispone de un xenodiagnóstico artificial, que se puede recomendar en lugar del xenodiagnóstico habitual, ya que la sensibilidad es la misma que con el xenodiagnóstico tradicional y se evita la exposición directa del paciente al triatomino (19).

- Test rápidos

Los test rápidos (S: 98% y E: 97%) pueden ser de mucha utilidad en áreas rurales; se emplean para la detección cualitativa de anticuerpos contra el *T. cruzi*. Se utiliza sangre capilar y los resultados están en 10 minutos.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio promovido por la OMS y Médicos Sin Fronteras (MSF) entre otros, en los que han colaborado 11 laboratorios de referencia de diferentes zonas geográficas, y se ha evaluado el funcionamiento de 11 tests rápidos comercializados para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Los 7 tests recomendables fueron: OnSite Chagas Ab Rapid test, WL Check-Chagas®, Typanosoma Detect™ Rapid Test, Chagas Quick Test®, SD- Chagas Ab Rapid®, Serodia® Chagas y Immunocomb® II Chagas Ab; tuvieron una E: 99,3%, S: 99%, una concordancia con la ELISA y la RIFI de 98,2% (20, 21).

En caso de pruebas discordantes donde un resultado es positivo y el otro es negativo, se debe recurrir a una tercera técnica para confirmar diagnóstico de Chagas o enviar a un laboratorio de referencia.

C - Interpretación de los resultados

Diagnóstico directo

Resultado positivo

La observación microscópica de formas de *T. cruzi*, en cualquiera de los métodos parasitológicos directos descriptos, deberá considerarse diagnóstico de certeza de infección por este protozoo.

Resultado negativo

No descarta la presencia del parásito en la muestra, ya que estos métodos tienen diferentes niveles de sensibilidad analítica. Existen otras variables que intervienen en la sensibilidad biológica, como por ejemplo: carga parasitaria, etapa de la infección e inmunocompetencia del paciente. En pacientes chagásicos crónicos, los métodos directos, en general tienen baja sensibilidad.

Diagnóstico indirecto

Resultado positivo

Se considera infectado si dos reacciones serológicas dan resultado positivo.

Los métodos serológicos mencionados tienen alta sensibilidad y especificidad en inmunocompetentes. Las muestras que resulten positivas deben ser enviadas al Laboratorio de Referencia de Parasitología o a los centros autorizados por este para su confirmación. En el caso de donantes chagásicos provenientes de tamizaje (ELISA-IFI) siempre debe realizarse una contramuestra.

Resultado negativo

Debido a las características de sensibilidad y especificidad de las técnicas serológicas en la etapa crónica, el resultado negativo en paciente inmunocompetente tiene alta probabilidad de descartar la infección. Aun así, a nivel mundial, se recomienda realizar siempre dos técnicas serológicas complementarias para IgG *T. cruzi* en forma paralela. De preferencia se sugiere usar ELISA e IFI.

En la etapa aguda es necesario repetir un examen serológico negativo, puesto que es posible que no se detecten los anticuerpos específicos IgG antes de los 15 días de producido el ingreso de *T. cruzi* en el organismo (20).

BIBLIOGRAFÍA

1. Guías para la atención al paciente infectado con (*Trypanosoma cruzi*) Enfermedad de Chagas Ministerio de Salud de la Nación. 2012. OMS/OPS. Guía de la OMS para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas.
2. Murcia L y col. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31(Supl 1):26-34. 3.
4. Pinto Días JC, Novaes Ramos A, Días Gontijo E, Luquetti A. Consenso Brasileño en Enfermedad de Chagas, 2015. *Epidemiol Serv Saúde* v.25 n. esp Brasilia jun. 2016 Epub 30-Jun-2016.
4. Freilij H, et al. Direct micro method for diagnosis of acute and congenital Chagas' disease. *J Clin Microb* 1983; 1 8(2):327. Villasante M de. El diagnóstico de la enfermedad de Chagas. *AMF* 2015; 11(3):1 41-145.

6. Martínez I. Diagnóstico Molecular de la Enfermedad de Chagas. Gaceta Med de México 2013; 149:363-5.
7. Jones EM, Colley DG, Amplification of a Trypanosoma cruzi DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. Am J Trop Med Hyg 1993; 48:348-57.
8. Mitelman J, Descalzo A. Chagas Agudo. Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza. Sociedad Argentina de Cardiología Consejo de Enfermedad de Chagas "Dr. Salvador Mazza". Rev Arg Cardiol 2011; 79 (6).
9. Molina I. Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, PROSICS, Barcelona, España, Actualización en enfermedad de Chagas, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2016; 34(2): 79-146.
10. Jordán R, Valledor A. Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. Rev Argent Reumatol 2014; 25(2): 8-26.
11. Scublinsky D. Formas clínicas y diagnóstico de la enfermedad de Chagas e inmunosupresores. Rev Argent Reumatol 2019; 30(1):11-4.
12. Guía de recomendaciones 2012 de evaluación infectología para receptores de trasplantes de órganos sólidos. Sociedad Argentina de Infectología.
13. Luquetti A, Rassi A. Diagnóstico laboratorial da infección pelo Trypanosoma cruzi. Em: Brener Z, et al. Trypanosoma cruzi e doença de Chagas. 2.a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2000. pp. 344-78.
14. Aria L. Desempeño del Kit ELISA Chagas IICS V.1 para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Memorias Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud 2016; 14(3):7-13.
15. Ramírez LE, Lages-Silva E, Alvarenga-Franco F, Matos A, Vargas N, Fernandes O, et al. High prevalence of Trypanosoma rangeli and Trypanosoma cruzi in opossums and triatomids in a formerly-endemic area of Chagas disease in Southeast Brazil. Acta Trop 2002; 84:189-98.
16. Iborra-Bendicho M.A. ARCHITECT Chagas: una nueva herramienta diagnóstica en la enfermedad de Chagas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012; 30(8):463-5.
17. Escalante H. Estandarización de la técnica de western blot para el diagnóstico específico de la enfermedad de Chagas utilizando antígenos de excreción-secreción de los epimastigotes de Trypanosoma cruzi. Rev Perú Med Exp. salud publica (Lima) 2014; 31(4).
18. Santos AH. Estudio comparativo entre o xenodiagnóstico natural e o artificial, em chagásicos crônicos. Rev Soc Bras Med Trop (Uberaba) 1995; 28.(4).
19. Werner Apt B, Ingrid Heitmann G., M. Isabel Jercic L, Leonor Jofré M, Patricia Muñoz C. del V, Isabel Noemí H, et al. Guidelines for the Chagas disease: Part V. Laboratory diagnosis of Chagas disease. Rev Chil Infectol(Santiago) 2008;25(5).
20. Lorca M. Parasitol. Evaluation of a rapid diagnosis test for Trypanosoma cruzi infection in serum sample. Latinoam (Santiago) 2008;63 (1-2-3-4).

CAPÍTULO VI

FISIOPATOLOGÍA DE LA MIOCARDIOPATÍA CHAGÁSICA

Directores

Dr. Marcelo D. Benassi
Dr. Marcos P. Tomasella

Redactores

Dr. Daniel H. Avayú
Dra. Soledad Palacio
Dr. Luciano R. Acuña
Dra. Alejandra Francesia
Dr. Ignacio Dávolos

A pesar de que la enfermedad de Chagas fue descripta en forma completa por primera vez hace 110 años, continúa siendo parte de las enfermedades desatendidas, con falta de avances en todas sus etapas (diagnóstico, tratamiento y pronóstico).

En la etapa aguda se produce una reacción inmunológica generalizada, caracterizada por una linfadenopatía difusa, hepatoesplenomegalia, con alto grado de parasitismo (hemático e hístico), que producen intensa inflamación cardíaca (miocarditis), gastrointestinal (afectando principalmente esófago y colon) y sistema nervioso central y periférico (1).

La miocarditis suele ser difusa, con necrosis de miocitos, edema intersticial, infiltrado mono y polimorfonuclear. Este proceso inflamatorio puede extenderse hasta el endocardio, producir trombosis mural y afectación del sistema de conducción (1).

Las muestras de tejido cardíaco en la etapa aguda muestran un gran número de nidos de amastigote, que llevan a la formación de pseudoquistes que finalmente se rompen (2). Estas alteraciones se encuentran en más del 50% de los pacientes en etapa crónica sin patología demostrable (3,4).

El examen histológico revela miocarditis focal, leve, crónica, e infiltrados de células mononucleares dispersos que rodean a los miocitos en diversas etapas de degeneración y necrosis. Las técnicas inmunohistoquímicas dirigidas contra anticuerpos anti-*T. cruzi* o los métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar fragmentos genómicos se correlacionan típicamente con focos inflamatorios (5-7).

La fibrosis cardíaca, difusa, es un hallazgo habitual, e involucra tanto al miocardio como al sistema de conducción (8).

A - Patogénesis

La patogenia del compromiso cardíaco en la enfermedad de Chagas crónica es compleja y comprendida parcialmente. Estarían involucrados dos mecanismos principales, la agresión directa del parásito, la respuesta inmunitaria dirigida en su contra y la autoinmunidad desencadenada por la infección, que inician y conducen a la miocarditis aguda y crónica, y dos mecanismos secundarios, los trastornos neurogénicos y los trastornos microvasculares coronarios, que serían los responsables de las alteraciones cardíacas asociadas (9,10). A su vez, las diferencias patogénicas en las cepas de *T. cruzi* y la susceptibilidad del huésped también desempeñan un papel en el patrón clínico y la gravedad de la enfermedad (11).

B - Agresión parasitaria y respuesta inmunitaria

La inflamación cardíaca y el daño durante la fase aguda de la enfermedad de Chagas son el resultado de una parasitemia de alto grado y de la agresión directa del parásito. Nuevas técnicas de diagnóstico han demostrado que el compromiso cardíaco en la enfermedad de Chagas es, de hecho, una cardiomiopatía infecciosa, con una inflamación incesante y de bajo grado como resultado de la presencia continua de *T. cruzi* en el tejido cardíaco (12,13).

Modelos humanos y animales han demostrado que la gravedad y la distribución de la miocarditis se correlacionan con la gravedad y el patrón de la insuficiencia cardíaca (14,15).

La apoptosis que aparece en etapas avanzadas de insuficiencia cardíaca apoya la posibilidad de que la agresión directa de los miocitos por el parásito también contribuya a la inflamación en curso, con agotamiento gradual de la población de células TCD8⁺ (16).

En la etapa crónica sin patología demostrable o etapa indeterminada, existiría un equilibrio relativo entre el huésped y su patógeno, que puede persistir durante décadas o toda la vida (17,18).

C - Alteraciones neurogénicas

Existe una reducción de la población de neuronas parasimpáticas en el corazón, el esófago y el colon, tanto en pacientes infectados con *T. cruzi* como en modelos animales con enfermedad de Chagas que, aunque también existe en otras cardiopatías, es más grave en esta enfermedad (19). Aunque en otras cardiomiopatías ocurre una pérdida similar de la población neuronal, la reducción absoluta es más grave y extensa en pacientes con enfermedad de Chagas (20,21). La mayoría de los pacientes, incluidos aquellos con formas crónicas sin patología y digestivas, muestran pérdida del control cardíaco parasimpático antes del desarrollo de disfunción miocárdica (22-27).

La disautonomía parasimpática probablemente conduzca a un deterioro del control de la microcirculación coronaria (27) y su aparición temprana podría ser responsable de desencadenar arritmias malignas y muerte súbita (28).

D - Trastornos microvasculares

La fibrosis miocárdica asociada a trastornos microvasculares ha sido descrita desde hace años (29-30). El daño de las células endoteliales vasculares producido por el *T. cruzi* o por la respuesta inmunitaria deriva consecuentemente en una disregulación microvascular (31,32).

Varios estudios experimentales en etapa aguda de la enfermedad de Chagas han demostrado alteraciones microvasculares caracterizadas por microespasmos (33), microtrombos (34), disfunción de las células endoteliales y aumento de la actividad plaquetaria (35,36), fenómenos que pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de la fibrosis.

Las alteraciones en la perfusión microvascular que tienen un papel activo en el desarrollo de la miocardiopatía chagásica también producen síntomas similares a cuadros isquémicos, cambios en el segmento ST y aparición de ondas Q, así como trastornos de la motilidad parietal (37-41).

La disfunción endotelial también forma parte del mecanismo fisiopatológico de la cardiopatía chagásica crónica. Se ha observado una reducción de la vasodilatación mediada por nitroglicerina, lo que sugiere una disfunción de las células del músculo liso vascular en pacientes residentes en áreas no endémicas, y cifras elevadas de proteína C reactiva en la forma crónica sin patología demostrable (indeterminada) y en las fases iniciales de la cardiopatía (42).

BIBLIOGRAFÍA

1. Molina HA, Milei J, Rimoldi MT, González Cappa SM, Storino RA. Histopathology of the heart conducting system in experimental Chagas disease in mice. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988; 82:241-6.
2. Andrade ZA. The pathology of Chagas disease in man [in Portuguese]. *Ann Soc Belg Med Trop* 1985; 65(suppl 1):15-30.

3. Carrasco Guerra HA, Palacios-Prü E, Dagert de Scorza C, Molina C, Inglessis G, Mendoza RV. Clinical, histochemical, and ultrastructural correlation in septal endomyocardial biopsies from chronic chagasic patients: detection of early myocardial damage. *Am Heart J* 1987; 113:716-24.
4. Pereira Barretto AC, Mady C, Arteaga-Fernández E, Stolf N, Lopes EA, Higuchi ML, et al. F. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas' disease. *Am Heart J* 1986; 111:307-12.
5. Bellotti G, Bocchi EA, de Moraes AV, Higuchi M L, Barbero-Marcial M, Sosa E, et al. In vivo detection of *Trypanosoma cruzi* antigens in hearts of patients with chronic Chagas' heart disease. *Am Heart J* 1996; 131:301-7.
6. Higuchi M de L, De Brito T, Martins Reis M, Barbosa A, Bellotti G, Pereira- Barretto AC, Pileggi F. Correlation between *Trypanosoma cruzi* parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical findings. *Cardiovasc Pathol* 1993; 2:101-6. doi: 10.1016/1054-8807(93)90021-S
7. Jones EM, Colley DG, Tostes S, Lopes ER, Vnencak-Jones CL, McCurley TL. A *Trypanosoma cruzi* DNA sequence amplified from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. *Trans Assoc Am Physicians* 1992; 105:182-9.
8. Rossi MA. Patterns of myocardial fibrosis in idiopathic cardiomyopathies and chronic chagasic cardiopathy. *Can J Cardiol* 1991; 7:287-94.
9. Marin-Neto JA, Rassi A, Maciel BC, Simões M, Schmidt A. Chagas heart disease. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ(eds). *Evidence-Based Cardiology*. 3rd ed. New York, NY: Wiley Blackwell; 2010. pp.823-41.
10. Factor SM, Cho S, Wittner M, Tanowitz H. Abnormalities of the coronary microcirculation in acute murine Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34:246-53.
11. Dutra WO, Menezes CA, Magalhães LM, Gollob KJ. Immunoregulatory networks in human Chagas disease. *Parasite Immunol* 2014; 36:377-87. doi: 10.1111/pim.12107
12. Tarleton RL. Parasite persistence in the aetiology of Chagas disease. *Int J Parasitol* 2001; 31:550-4.
13. Franco MF. Experimental carditis induced by *Trypanosoma cruzi* (y strain) in guinea pigs: correlation between histopathology and the presence of T. cruzi antigens identified by indirect immunofluorescence. *Rev Soc Bras Med Trop* 1990; 23:187-9.
14. Higuchi ML, De Moraes CF, Pereira Barretto AC, Lopes EA, et al. The role of active myocarditis in the development of heart failure in chronic Chagas' disease: a study based on endomyocardial biopsies. *Clin Cardiol* 1987;10:665-70.
15. Bilate AM, Salemi VM, Ramires FJ, de Brito T, Silva AM, Umezawa ES, et al. The Syrian hamster as a model for the dilated cardiomyopathy of Chagas' disease: a quantitative echocardiographical and histopathological analysis. *Microbes Infect.* 2003; 5:1116-24.
16. Albareda MC, Laucella SA, Álvarez MG, Armenti AH, Bertochi G, Tarleton RL, et al. *Trypanosoma cruzi* modulates the profile of memory CD8+ T cells in chronic Chagas' disease patients. *Int Immunol* 2006; 18:465-71. doi: 10.1093/intimm/dxh387
17. Dutra WO, Gollob KJ. Current concepts in immunoregulation and pathology of human Chagas disease. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21:287-92. doi: 10.1097/QCO.0b013e3282f88b80
18. Machado FS, Dutra WO, Esper L, Gollob KJ, Teixeira MM, Factor SM, et al. Current understanding of immunity to *Trypanosoma cruzi* infection and pathogenesis of Chagas disease. *Semin Immunopathol* 2012; 34:753-70. doi: 10.1007/s00281-012-0351-7
19. Machado CR, Caliarì MV, de Lana M, Tafuri WL. Heart autonomic innervation during the acute phase of experimental American trypanosomiasis in the dog. *Am J Trop Med Hyg.* 1998; 59:492-6.
20. Lopes ER, Tafuri WL. Involvement of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1983; 16:206-11.
21. Ribeiro dos Santos, Hudson L. Denervation and the immune response in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Clin Exp Immunol* 1981; 44:349-54.
22. Amorim DD, Marin Neto JA. Functional alterations of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. *São Paulo Med J* 1995; 113:772-84.
23. de Alençar MC, Rocha MO, Lima MM, Costa HS, Sousa GR, Carneiro R de C, et al. Heart rate recovery in asymptomatic patients with Chagas disease. *PLoS One* 2014; 9:e100753. doi: 10.1371/journal.pone.0100753
24. Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin-Filho A, Simões MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol* 1998; 65:261-9.
25. Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J* 2001; 141:260-5.
26. Sousa AC, Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo L Jr, Amorim DS. Cardiac parasympathetic impairment in gastrointestinal Chagas' disease. *Lancet* 1987; 1:985.
27. Rabelo DR, Rocha MO, de Barros MV, Silva JL, Tan TC, Nunes MC. Impaired coronary flow reserve in patients with indeterminate form of Chagas' disease. *Echocardiography* 2014; 31:67-73. doi: 10.1111/echo.12364
28. Baroldi G, Oliveira SJ, Silver MD. Sudden and unexpected death in clinically "silent" Chagas' disease: a hypothesis. *Int J Cardiol* 1997; 58:263-8.
29. Andrade ZA, Andrade SG. A patogenia da miocárdite crônica chagásica: a importância das lesões isquêmicas. *Arq Bras Med* 1955; 45:279-88.
30. Jorg ME. Destruction of capillary vessels, myocytolysis and apical aneurism in the chagasic cardiopathy. *Pren Med Argent* 1980; 67:490-4.
31. Palomino SA, Aiello VD, Higuchi ML. Systematic mapping of hearts from chronic chagasic patients: the association between the occurrence of histopathological lesions and *Trypanosoma cruzi* antigens. *Ann Trop Med Parasitol* 2000; 94:571-9
32. Marin-Neto JA, Rassi A, Maciel BC, Simões MV, Schmidt A. Chagas heart disease. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, Fallen EL, Gersh BJ(eds). *Evidence-Based Cardiology*. 3rd ed. New York, NY: Wiley Blackwell; 2010. pp. 823-41.
33. Factor SM, Cho S, Wittner M, Tanowitz H. Abnormalities of the coronary circulation in acute murine Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34:246-53.
34. Rossi MA, Gonçalves S, Ribeiro-dos-Santos R. Experimental *Trypanosoma cruzi* cardiomyopathy in BALB / c mice. The potential role of intravascular platelet aggregation in its genesis. *Am J Pathol* 1984; 114:209-16.
35. Morris SA, Tanowitz HB, Wittner M, Bilezikian JP. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. *Circulation* 1990; 82:1900-9.
36. Rossi MA, Peres LC. Effects of captopril on the prevention and regression of myocardial cell hypertrophy and interstitial fibrosis in pressure overload cardiac hypertrophy. *Am Heart J* 1992; 124:700-9.
37. Marin-Neto JA, Simões MV, Rassi A Jr. Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013; 46:536-41. doi: 10.1590/0037-8682-0028-2013
38. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86:975-81.

39. Castro R, Kuschnir E, Sgammini H. Evaluación de la performance cardíaca y perfusión miocárdica con radioisótopos en la cardiopatía chagásica crónica. *Fed Arg Cardiol* 1988; 17:226-31.
40. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease in the United States. *N Engl J Med* 1991; 325:763-68. doi: 10.1056/NEJM199109123251103
41. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo L Jr, Maciel BC, et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1992; 69:780-4.
42. García-Álvarez A, Stiges M, Heras M, Poyatos S, Posada E, Pinazo MJ, et al. Función endotelial y concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad en pacientes con enfermedad de Chagas que viven en áreas no endémicas. *Rev Esp Cardiol* 2011.

CAPÍTULO VII

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DE LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.

ICONOGRAFIA EN LA ENFERMEDAD DE CHAGAS, ECOGRAFÍA, MEDICINA NUCLEAR, TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA Y RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Coordinador

Dr. Daniel H. Avayú

A - Eco-Doppler cardíaco en la enfermedad de Chagas

Redactores

Dr. Tomás F. Cianciulli

Dra. Karina Palacios

Dr. Jorge A. Lax

Dr. Florencio Guerrero

Dr. Ricardo Migliore

El eco-Doppler cardíaco es uno de los exámenes complementarios que más información aporta en cuanto al diagnóstico y seguimiento de los pacientes. Los hallazgos más frecuentes comprenden las alteraciones regionales de la motilidad parietal, la dilatación ventricular, la disfunción ventricular sistólica y diastólica, los trombos y las alteraciones en el Doppler tisular y de la deformación ventricular (*strain*).

Ecocardiografía bidimensional

Si bien la ausencia de compromiso electrocardiográfico hace muy poco probable el compromiso miocárdico, el eco-Doppler color cardíaco se halla indicado en la evaluación basal y cuando aparezcan nuevos síntomas o hallazgos anormales en el electrocardiograma (ECG).

Las alteraciones regionales de la motilidad tienden a ser más frecuentes en el ápex y en las caras inferior e inferolateral, comprometiendo a ambos ventrículos (1). La prevalencia de aneurismas es del 2% en pacientes con ECG normal y del 24% en aquellos con ECG anormal (2).

El eco de contraste para opacificación de cavidades es útil en presencia de una ventana ultrasónica subóptima y puede mejorar el diagnóstico de aneurismas y trombos, sobre todo de los más pequeños y ubicados en el ápex ventricular (3).

El aneurisma del VI es además predictor de la presencia de trombo, vinculado a una complicación importante de la miocardiopatía chagásica, los eventos cardioembólicos. La presencia de un evento de este tipo sugiere la presencia de aneurisma ventricular en el 47% de los pacientes y de trombo en el 23% (4).

La alteración de la función sistólica es excepcional en pacientes con ECG normal (0,3%), pero puede comprometer al 8% de los pacientes con alteraciones ECG (1).

El método de Simpson en el eco 2D es ampliamente utilizado pero el eco 3D puede ofrecer mayor precisión sobre todo en pacientes con aneurismas pequeños que podrían pasar inadvertidos. La función sistólica tiene implicancias pronósticas con sobrevida del 98% a 5 años para aquellos con función normal y de 13% para aquellos con disfunción grave irreversible (5).

El remodelado junto con la disfunción ventricular favorecen el desarrollo de regurgitación funcional de las válvulas aurículo-ventriculares. El tironeamiento del aparato subvalvular y la dilatación progresiva del anillo son los mecanismos para el desarrollo de insuficiencia mitral y tricuspídea que pueden ser muy bien detectadas y cuantificadas por el eco-Doppler color.

El eco-estrés con dobutamina puede mostrar una disminución de la respuesta cronotrópica, la aparición de alteraciones de la motilidad regional y global e incluso respuesta bifásica con mejoría inicial seguida de hipokinésia en dosis altas, debido a disfunción adrenérgica, endotelial, isquemia y daño estructural miocárdico (6).

Ecocardiografía tridimensional

La ecocardiografía tridimensional (eco-3D) permite la cuantificación de la función sistólica de ambos ventrículos. Los nuevos equipos permiten la adquisición de las imágenes en un solo latido, evitando los artificios generados cuando las imágenes son obtenidas en varios latidos.

La gran ventaja del eco 3D es que evita el acortamiento del ápex del ventrículo izquierdo desde las vistas apicales, mejorando la cuantificación de los volúmenes ventriculares y de la fracción de eyección, comparándose con los hallazgos de la resonancia magnética cardíaca (7).

Asimismo permite la detección de pequeños aneurismas en el ápex, que pueden ser subestimados por el fenómeno del acortamiento del ápex del VI.

También es útil para medir los volúmenes de la aurícula izquierda (8) y el ventrículo derecho (9).

Aunque el eco 3D tiene ventajas sobre el eco 2D, su mayor limitación es su baja resolución temporal y espacial y la escasa disponibilidad de equipos.

Doppler tisular y ecocardiografía. *Speckle tracking*

La deformación miocárdica (*strain*) medida con eco 2D (*speckle tracking*) es una nueva técnica para la evaluación cuantitativa de la contracción miocárdica (10).

El estudio de la deformación sistólica aumentó el reconocimiento de la disfunción miocárdica regional subclínica sobre todo en pacientes en la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas (11).

La disminución del *strain* global pico sistólico se correlaciona con el grado de fibrosis miocárdica de una manera similar como lo hace la resonancia magnética cardíaca con realce tardío con gadolinio (12).

La disminución del *strain* regional del VI y VD puede predecir la aparición de asinergias regionales que detecten daño miocárdico y progresión de la enfermedad de Chagas (13).

Recientemente se ha empleado el *strain* miocárdico para evaluar la dispersión mecánica que puede predecir la aparición de arritmias ventriculares (14).

También se estudió la disminución del *strain* de la aurícula izquierda como predictor de eventos clínicos en la enfermedad de Chagas, aunque por el momento esto se halla en etapa experimental (15).

Asimismo se pueden poner en evidencia formas incipientes de disfunción sistólica al detectar valores de deformación longitudinal más bajos que en la población normal (16, 17) que correlacionan con la presencia de mayor fibrosis en la resonancia magnética (18). La deformación longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho tuvo buena correlación con la fracción de eyección medida por resonancia magnética y con el cambio de área fraccional del ventrículo derecho (19).

La fibrosis intersticial, además de comprometer la función sistólica, también afecta el llenado ventricular. La disfunción diastólica puede evaluarse mediante el Doppler tisular por la presencia de una menor velocidad de la onda E' septal, inferior a 11 cm/s y una relación E/E' de 7,2 (20). El Doppler tisular también permite detectar patrón pseudonormal o restrictivo, sugestivos de aumento de la PFDVI. Dichas anomalías diastólicas pueden preceder a la sistólicas (20).

En conclusión, la evaluación de la función cardíaca con deformación miocárdica agrega información a la clínica y a los parámetros convencionales ecocardiográficos.

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda que todo paciente con diagnóstico de enfermedad de Chagas incluya en su evaluación basal un eco-Doppler color cardíaco.	I	C
– Se recomienda que todo paciente con diagnóstico síntomas nuevos, signos de insuficiencia cardíaca o hallazgos anormales en el ECG sea evaluado con un eco-Doppler color cardíaco.	I	C

BIBLIOGRAFÍA

- Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart* 2004; 90:655-60.
- Xavier SS, de Sousa AS, do Brasil PEAA, Gabriel FG, de Holanda MT, Hasslocher-Moreno A. Apical aneurysm in the chronic phase of Chagas disease: prevalence and prognostic value in an urban cohort of 1053 patients. *SOCERJ* 2005; 18:351-6.
- Thanigaraj S, Schechtman KB, Pérez JE. Improved echocardiographic delineation of left ventricular thrombus with the use of intravenous second-generation contrast image enhancement. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:1022-6.
- Nunes MCP, Barbosa MM, Rocha MOC. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas' cardiomyopathy: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:761-7.
- Xavier SS, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A. Application of the new classification of cardiac insufficiency (ACC/AHA) in chronic Chagas cardiopathy: a critical analysis of the survival curves. *SOCER J* 2005; 18:227-32.

6. Acquatella H, Pérez J, Condado JA, Sánchez I. Limited myocardial contractile reserve and chronotropic incompetence in patients with chronic Chagas' disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:522-9.
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28:1-39.e14.
8. Maddukuri PV, Vieira ML, DeCastro S, Maron MS, Kuvin JT, Patel AR, et al. What is the best approach for the assessment of left atrial size? Comparison of various unidimensional and two-dimensional parameters with three-dimensional echocardiographically determined left atrial volume. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1026-32.
9. Endo Y, Maddukuri PV, Vieira ML, Pandian NG, Patel AR. Quantification of right ventricular volumes and function by real time three-dimensional echocardiographic longitudinal axial plane method: validation in the clinical setting. *Echocardiography* 2006; 23:853-9.
10. Cianciulli TF, Prezioso HA, Lax JA. Nuevas técnicas en ecocardiografía. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2012. Cap. Deformación miocárdica, pp. 15-49. 11.
13. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Nwabuo CC, Ambale-Venkatesh B, Gali LG, et al. Right ventricular systolic dysfunction in Chagas disease defined by speckle-tracking echocardiography: a comparative study with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30:493-502.
14. Barbosa MM, Costa Rocha MO, Vidigal DF, Bicalho Carneiro Rde C, Araújo RD, Palma MC, et al. Early detection of left ventricular contractility abnormalities by two-dimensional speckle tracking strain in Chagas' disease. *Echocardiography* 2014; 31(5):623-30.
15. Barros MV, Leren IS, Edvardsen T, Haugaa KH, Carmo AA, Lage TA, et al. Mechanical dispersion assessed by strain echocardiography is associated with malignant arrhythmias in Chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29:368-74.
16. Nascimento CA, Gomes VA, Silva SK, Santos CR, Chambela MC, Madeira FS, et al. Left atrial and left ventricular diastolic function in chronic Chagas disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26(12):1424-33.
17. Barbosa MM, Costa Rocha MO, Vidigal DF, Bicalho Carneiro RC, Araújo RD, Palma MC, et al. Early detection of left ventricular contractility abnormalities by two-dimensional speckle tracking strain in Chagas' disease. *Echocardiography* 2014; 31:623-30.
18. García-Álvarez A, Sitges M, Regueiro A, Poyatos S, Jesús Pinazo M, Posada E, et al. Myocardial deformation analysis in Chagas heart disease with the use of speckle tracking echocardiography. *J Card Fail* 2011; 17:1028-34.
19. Gomes VA, Alves GF, Hadlich M, Azevedo CF, Pereira IM, Santos CR, et al. Analysis of Regional Left Ventricular Strain in Patients with Chagas Disease and Normal Left Ventricular Systolic Function. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29:679-88.
20. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Ambale-Venkatesh B, Nwabuo CC, et al. Evaluation of Right Ventricular Systolic Function in Chagas Disease Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging clinical perspective. *Circulation* 2017; 10(3): e005571.
21. Migliore RA, Adaniya ME, Tamagusuku H, Lapuente A. Assessment of diastolic function in Chagas' disease with pulsed Doppler tissue imaging. *Arch Cardiol Mex* 2004; 74:31-8.
22. Barros MVL, Rocha MOC, Ribeiro ALP, Machado FS. Tissue Doppler imaging enables the identification of diastolic dysfunction of pseudo-normal pattern in Chagas' disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:353-9.

B - Estudios de cardiología nuclear

Coordinador

Dr. Roberto Agüero

Redactores

Dr. Augusto Atienza

Dr. Marcelo D. Benassi

Introducción

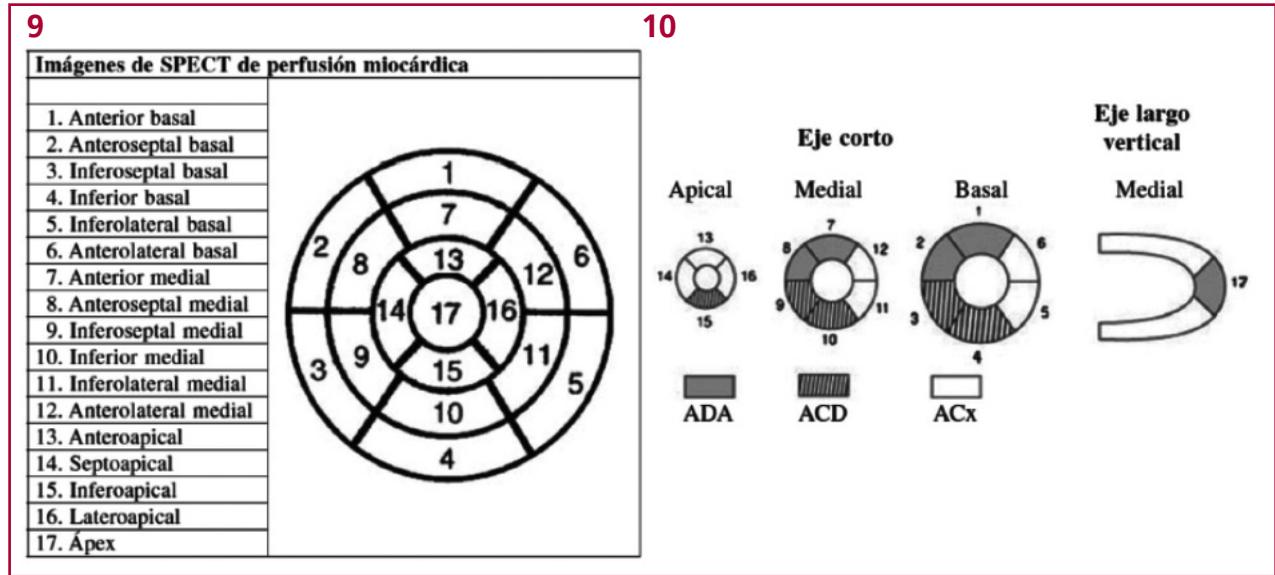
La Cardiología Nuclear constituye una de las herramientas más sólidas para el diagnóstico, información pronóstica y estratificación del riesgo de la enfermedad coronaria (1). Pero también tiene una gran fiabilidad, experiencia y reproducibilidad en la evaluación de la función ventricular a través de técnicas de ventriculografía con glóbulos rojos marcados con radioisótopos.

Se conoce desde hace tiempo su utilidad de la evaluación de la inervación autonómica cardíaca. Esta aplicación ha tomado particular relevancia en los últimos años para la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, permitiendo su estratificación, valoración de pronóstico y eventualmente la selección de candidatos para el implante de dispositivos (cardiodesfibriladores y de resincronización).

Existen varias modalidades, equipos y radiotrazadores. La técnica más utilizada en la práctica clínica es la perfusión miocárdica Spect (*Single Photon Emission Computed Tomography*) con la adquisición *gated*-SPECT (SPECT gatillado). Consiste en la inyección intravenosa de un radiotrazador en dos etapas: esfuerzo y reposo. El radiotrazador más utilizado en la actualidad es el tecnecio 99m sestamibi por su disponibilidad y costo, aunque existen otros en el mercado como el talio-201. La fase de ejercicio consiste en inyectar el radioisótopo en el pico máximo de la prueba ergométrica durante el mayor incremento de la FC posible. Si el paciente no puede realizar ejercicio o no alcanza la FC deseada, se efectúa el apremio en forma farmacológica, con vasodilatadores como la adenosina o el dipiridamol, o inotrópicos como la dobutamina. El SPECT gatillado, en las 2 etapas, utiliza la sincronización de la adquisición con el ECG o la onda R para obtener parámetros de motilidad global y segmentaria, fracción de eyección y volúmenes ventriculares (1, 2).

Interpretación y análisis de los resultados

La visualización de las imágenes de perfusión miocárdica en reposo y esfuerzo se analiza e interpreta en imágenes topográficas orientadas en un eje corto, eje largo vertical y eje largo horizontal (Figuras 9 y 10) (2). El eje corto se divide en región apical, medio ventricular y la base del corazón; el ápex es el segmento 17.



Figs. 9 y 10. Consenso de Imágenes Cardiovasculares no Invasivas en Adultos. Revista Argentina de Cardiología 2017; 85:33-42.

Perfusión miocárdica sincronizada con ECG (gated-SPECT)

El SPECT gatillado con el ECG nos brinda una poderosa información pronóstica adicional al incorporar parámetros de la función ventricular izquierda al momento del estudio.

Nos aporta los datos:

- 1) Volúmenes
- 2) Fracción de eyección
- 3) Análisis de la motilidad y engrosamiento parietal.

También brinda mayor definición en los casos de dudosos defectos de perfusión por atenuación diafragmática o mamaria.

En resumen, los estudios de perfusión miocárdica SPECT permiten evaluar el pronóstico a corto plazo según el monto de isquemia y la evolución alejada, a través de los parámetros de función ventricular. Como valor aditivo, la información de la prueba de esfuerzo permite obtener información que sugiere miocardiopatía, como es el caso de la incompetencia cronotrópica (2, 3).

En la enfermedad de Chagas se han descripto alteraciones de la circulación coronaria.

Aunque las arterias coronarias epicárdicas son angiográficamente normales en la gran mayoría de los pacientes con enfermedad de Chagas estudiados por angina atípica, hay evidencia limitada de regulación anormal a nivel macrovascular (4). Por otra parte, otros estudios apuntan a trastornos microvasculares que pueden contribuir a la disfunción ventricular en la enfermedad crónica.

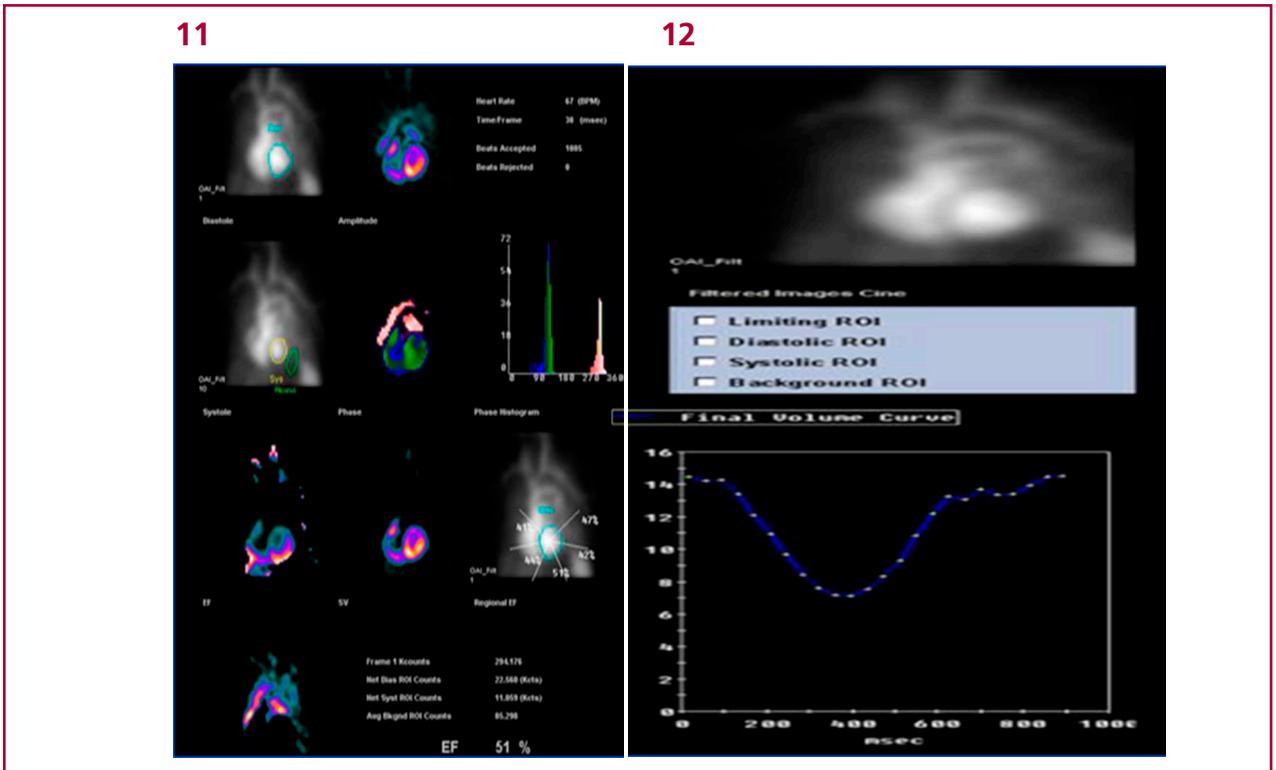
Los defectos de perfusión miocárdica se producen en etapas tempranas de afectación cardíaca en la enfermedad de Chagas, antes de la aparición de anomalías del movimiento de la pared. Las ubicaciones de los defectos de perfusión se correlacionan con el desarrollo posterior de fibrosis miocárdica regional (5-9).

Ventriculografía radioisotópica sincronizada con ECG (VTG gated/MUGA)

Esta técnica comprende el análisis cuantificado de la detección en cámara gamma, durante la primera circulación, de un trazador radiactivo tras su inyección intravenosa en bolo, a través de la circulación central, cavidades cardíacas y pulmones (10, 11).

Este estudio permite evaluar la función ventricular cardíaca en forma no invasiva, con alta sensibilidad y especificidad. Se agregan como fortaleza del método la alta reproducibilidad y baja variabilidad interobservador e intraobservador (12).

Se han comparado los resultados cuantitativos con la resonancia magnética nuclear cardíaca, y se obtuvieron muy buena correlación para la fracción de eyección. (r = 0,96) y algo menos óptima para los volúmenes ventriculares (VTD: r = 0,91 y VTS: r = 0,94) (13-15) (Figuras 11 y 12).



Figs. 11 y 12. Evaluación de la inervación adrenérgica en insuficiencia cardíaca

Se han realizado estudios mediante centellografía cardíaca con yodo-123 metayodobenzilguanidina (MIBG) que han mostrado la utilidad clínica en la evaluación de miocardiopatía dilatada. Revelaron la utilidad en: estratificación de riesgo, monitoreo de respuesta a terapéutica, evaluación de riesgo de muerte súbita por arritmias ventriculares y, con esto, la selección de candidatos a implante de dispositivos (CDI) (16).

Simões y cols., utilizando yodo-123 (I-123) metayodobencilguanidina (MIBG) y talio-201, en estudios de perfusión SPECT, concluyen –de acuerdo con los hallazgos encontrados tanto en grupos de pacientes chagásicos sin y con signos de cardiopatía manifiesta– una asociación significativa entre la perfusión, la inervación autonómica y anomalías de la movilidad parietal (17).

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de medicina nuclear que utiliza radiotrazadores de vida media corta para medir cuantitativamente la perfusión de las arterias coronarias y para la caracterización de viabilidad del músculo cardíaco en pacientes con enfermedad coronaria (19-23). (Figura 13).

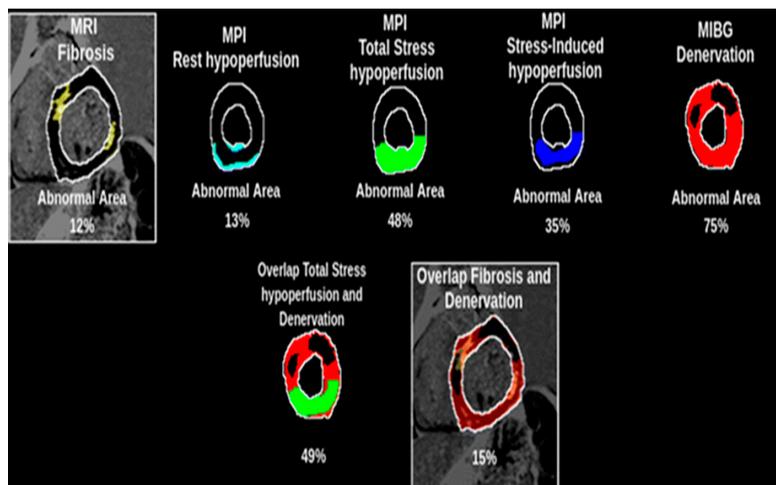


Fig. 13. Evaluación de viabilidad mediante estudios de tomografía por emisión de positrones (PET)(18)

Indicación	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia
- Evaluación de presencia de isquemia (SPECT)	Ila	C
- Evaluación de la función ventricular (VTG o SPECT gatillado)	Ila	C
- Evaluación de viabilidad (SPECT gatillado/PET FDG)		
- Definir viabilidad miocárdica en pacientes con: ICC y depresión grave de la FSVI candidatos a revascularización o Tx	I	A
- Evaluación en insuficiencia cardíaca		
- Para diagnóstico de enfermedad coronaria en pacientes con insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica de etiología no conocida	I	B
- Valorar la función ventricular si el ecocardiograma es de mala calidad	Ilb	B
- Centellograma 1123MIBG	Ila	C

BIBLIOGRAFIA

- Candell-Riera J, Ferreira-González I, Marsal JR, Aguadé-Bruix S, Cuberas-Borrós G, Pujol P, et al. Usefulness of exercise test and myocardial perfusion-gated single photon emission computed tomography to improve the prediction of major events. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6:531-41.
- Consenso Argentino de Pruebas ergométricas. Sociedad Argentina de Cardiología 2010.
- Consenso de Imágenes Cardiovasculares no Invasivas en Adultos. *Revista Argentina de Cardiología* 2017; 85:33-42.
- Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* 2007; 115:1109-23.
- Marin-Neto JA, Simões MV, Rassi Junior A. Pathogenesis of chronic chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013; 46:536-41.
- Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo Junior L, Maciel BC, Bellina CR, et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1992; 69:780-4.
- Peix A, Garcia R, Sanchez J, Cabrera LO, Padron K, Vedia O, et al. Myocardial perfusion imaging and cardiac involvement in the indeterminate phase of chagas disease. *Arq Bras Cardiol* 2013; 100:114-7.
- Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86:975-81.
- Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2:164-72.
- Wackers FJTh. First-pass radionuclide angiocardiology. In: Gerson MC, editor. *Cardiac nuclear medicine*. New York: McGraw-Hill; 1987. pp. 53-66.
- Aguadé-Bruix S. Ventriculografía isotópica en primer paso. En: Candell J, Ortega D, editores. *Cardiología nuclear*. Barcelona: Doyma; 1992. pp.120-34.
- Slart RH, Bax JJ, de Jong RM, de Boer J, Lamb HJ, Mook PH, et al. Comparison of gated PET with MRI for evaluation of left ventricular function in patients with coronary artery disease. *J Nucl Med* 2004; 45:176-82.
- Richardson P, McKenna W, Bristow, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113:1807-16.
- Gómez Mancebo JR, Mendoza I, Moleiro F. Miocardiopatías: una nueva clasificación. Displasia del ventrículo derecho de Fontaine. Características clínicas, ecocardiográficas, electrofisiológicas y hemodinámicas. *Avances cardiológicos*. XII Jornadas Venezolanas de Cardiología. Mérida, noviembre de 1982.
- Jacobson AF, et al. 123I-mIBG scintigraphy to predict risk for adverse cardiac outcomes in heart failure patients. *J Nucl Cardiol* 2009;16:113-21. Jacobson AF, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2212-21.
- Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, Maciel BC, Marin-Neto JA. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86(9):975-81.
- Barizon GC, Simões MV, Schmidt A, et al. Relationship between microvascular changes, autonomic denervation, and myocardial fibrosis in Chagas cardiomyopathy: Evaluation by MRI and SPECT imaging. *J Nucl Cardiol* 2018. <https://doi.org/10.1007/s12350-018-1290-z>
- Diltizian V, Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation* 1993; 87:1-20.
- Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1151-8.

21. Schinkel AFL, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium diagnosis and patient outcome. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32:375-410.
22. Schinkel AF, Poldermans D, Elhendy A, Bax JJ. Assessment of myocardial viability in patients with heart failure. *J Nucl Med* 2007; 48:1135-46.
23. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:948-54.
24. Dias JC, Ramos AN Jr, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. 2nd Brazilian consensus on Chagas disease, 2015. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016; 49(Suppl. 1):3-60.

C - Resonancia magnética cardíaca

Redactores

Dra. Patricia Carrascosa

Dr. Gastón Rodríguez Granillo

La resonancia magnética cardíaca (RMC) es de gran utilidad para la evaluación de los pacientes con enfermedad de Chagas. El beneficio en estos pacientes puede fundamentarse en sus versátiles aplicaciones vinculadas a la forma clínica (miocarditis aguda, fase indeterminada/miocarditis crónica subclínica, o miocardiopatía chagásica), a la evaluación de complicaciones asociadas (aneurisma ventricular, tromboembolismo, arritmia ventricular), al diagnóstico diferencial con otras miocardiopatías y al valor pronóstico.

La estratificación de riesgo en la miocardiopatía chagásica (MC) es similar a la de la miocardiopatía dilatada no chagásica, siendo la fracción de eyección (FEVI) –de fácil evaluación mediante ecocardiografía– uno de los más robustos predictores independientes de mortalidad (1). Sin embargo, el valor incremental de la RMC y su factor diferencial con respecto al ecocardiograma, además de ofrecer una mejor evaluación de los segmentos apicales, es su capacidad de caracterizar el miocardio (2).

Esta facultad de la RMC es de vital importancia para la evaluación de la MC, donde la inflamación, la necrosis y la fibrosis miocárdica son las principales manifestaciones histopatológicas así como los principales determinantes de la progresión a insuficiencia cardíaca. En efecto, la muerte súbita, que representa aproximadamente el 62% de las muertes en pacientes con MC, se vincula a la extensión y a los patrones de fibrosis miocárdica, que generan un sustrato propicio para el desarrollo de mecanismos de reentrada (3).

Tanto el edema, identificado mediante secuencias ponderadas en T2, y de forma más consistente la fibrosis miocárdica (realce tardío de contraste) pueden estudiarse con gran precisión mediante la RMC. El realce tardío de contraste, vinculado a la expansión del espacio extracelular y por lo tanto a la fibrosis miocárdica, es un robusto predictor independiente de mortalidad, arritmia ventricular y de progresión a insuficiencia cardíaca. Esto ha sido demostrado en múltiples estudios con seguimiento a largo plazo, incluyendo diversas miocardiopatías (4-8).

Valor pronóstico de la fibrosis miocárdica (realce tardío) detectada por RMC

Varios estudios han informado el valor pronóstico de la RMC en la MC, la mayoría de ellos por investigadores de Brasil. Los hallazgos de estos estudios en cuanto al valor pronóstico del realce tardío de contraste están en línea con los referidos para otras miocardiopatías, demostrando una asociación significativa entre la presencia y la extensión de fibrosis miocárdica con la ocurrencia de arritmias ventriculares, la progresión a insuficiencia cardíaca y la mortalidad (7-12). Dos estudios recientes que incluyeron 130 y 140 pacientes con una mediana de seguimiento de 5 años y 2,8 años, respectivamente, identificaron la fibrosis miocárdica detectada por RMC como un fuerte predictor independiente de eventos en pacientes con MC (7, 8). El estudio de Senra y cols., que incluyó pacientes con escasos síntomas (NYHA clase I en el 68%), con un puntaje (*score*) de Rassi bajo (0-6 puntos) en el 29% de los pacientes, intermedio (7-11 puntos) en el 45% y elevado (12-20 puntos) en el 26% de los casos, identificó la fibrosis miocárdica como un predictor independiente tanto de mortalidad total como del punto final combinado de eventos adversos mayores (muerte, trasplante cardíaco, descarga apropiada de CDI, o muerte súbita abortada). Los autores de dicho estudio identificaron el punto de corte de 12,3 gramos de fibrosis como el umbral óptimo para la detección de eventos, con un área bajo la curva de 0,795 (95% IC: 0,719-0,869) y duplicando la incidencia del punto final combinado con respecto a los pacientes con menor extensión de fibrosis (7). Visto de otro modo, por cada gramo incremental de fibrosis identificaron un incremento del riesgo de eventos duros del 3,1%, y del 2,8% de mortalidad por toda causa, independientemente de los hallazgos clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos (7).

El 75% de los pacientes incluidos en el estudio de Volpe y cols. presentaron clase funcional I, con un *score* de Rassi de 0-6 puntos en el 38%, de 7-11 puntos en el 44%, y de 12-20 puntos en el 19% de los casos. En este estudio, la presencia de fibrosis se asoció con un incremento en el riesgo de eventos mayores, y la extensión de la fibrosis fue identificada como predictor independiente de los puntos finales primario (muerte cardiovascular o taquicardia ventricular sostenida) y secundario (muerte cardiovascular, taquicardia ventricular sostenida u hospitalización cardiovascular) (8).

Teniendo en cuenta que el 70-80% de las muertes súbitas se producen en pacientes con FEVI >35%, y el 50% en pacientes con FEVI normal, la evaluación de la fibrosis miocárdica por RMC es de particular importancia en los pacientes con función sistólica preservada o con mínimo deterioro de la fracción de eyección (13,14). En relación con esto, un estudio que incluyó pacientes asintomáticos, seropositivos con función sistólica normal o mínimamente reducida (FEVI >45% por ecocardiograma), demostró la ocurrencia de arritmia ventricular incluso en los pacientes con motilidad parietal normal.

En este mismo estudio, solo la fibrosis miocárdica mayor de 11,8% fue identificada como predictor independiente de arritmia ventricular (11). Cabe destacar que, considerando que la evaluación del número de segmentos con fibrosis suele ser más reproducible que su cuantificación en porcentaje o gramos, la identificación de dos o más segmentos con fibrosis transmural es un útil y sencillo predictor de arritmia ventricular (12-15).

Fenotipo miocárdico en la enfermedad de Chagas

Histopatológicamente, la MC se caracteriza por inflamación (infiltración mononuclear extensa), necrosis de coagulación y fibrosis de reemplazo, en un mecanismo perpetuado de inflamación crónica (16).

Muchas de estas manifestaciones previamente detectables solo por estudios anatomopatológicos pueden ser caracterizadas y discriminadas con precisión mediante la RMC. El realce tardío de contraste por RMC ha cambiado para siempre la evaluación de las miocardiopatías, identificando la presencia, patrones y extensión de la fibrosis miocárdica, y permitiendo el diagnóstico diferencial con otras miocardiopatías.

En efecto, los pacientes en fase indeterminada pueden presentar pequeños focos de fibrosis que –si bien no se asocian a síntomas de insuficiencia cardíaca– pueden favorecer la ocurrencia de arritmias ventriculares (17,18). A pesar de la baja incidencia de muerte súbita en pacientes en fase indeterminada, la incorporación de la RMC podría identificar tempranamente alteraciones miocárdicas subclínicas no detectadas por otros métodos (19).

Hasta la fecha, el estudio de mayor tamaño que incluyó pacientes con MC fue el BENEFIT, que evaluó el efecto del tratamiento con benznidazol en 2854 pacientes con MC (20). Si bien en dicho estudio la definición de MC se basó en la serología positiva y criterios amplios de hallazgos electrocardiográficos, un subanálisis que involucró a los 1508 pacientes con evaluación ecocardiográfica demostró escasos hallazgos patológicos. En efecto, la mayor parte de los pacientes presentaron dimensiones ventriculares normales, y la función sistólica fue normal en el 70% (21). Por el contrario, la RMC identifica hallazgos patológicos en la gran mayoría de los pacientes con MC.

Distintos pequeños estudios han evaluado el fenotipo de la MC mediante la RMC; los dos estudios de mayor tamaño son los de Volpe y cols. (n = 140) y Senra y cols. (n = 130) (7, 8, 10-12, 17, 22). El fenotipo basal descripto de la MC en estos dos estudios recientes fue similar: los pacientes muestran un ventrículo izquierdo leve a moderadamente dilatado, deterioro generalmente leve de la función sistólica (FEVI media del 48% en el estudio de Volpe y cols. y del 43% en el de Senra y cols.), presencia de fibrosis miocárdica en más del 70% de los pacientes y de aneurisma apical entre el 20 y el 28% de los pacientes (7, 8). En cuanto a la localización de la fibrosis, si bien puede identificarse en todos los segmentos ventriculares, los segmentos más comúnmente involucrados son los inferolaterales basales y medios (segmentos 5, 6, 10, 11 de la American Heart Association) y los apicales. Los patrones de fibrosis, aunque generalmente parcheada y con una muy discreta predominancia del patrón transmural, también pueden ser múltiples y diversos, incluso dentro de un mismo paciente. Estos pueden ser transmurales, subendocárdicos, intramiocárdicos, subepicárdicos, o hasta de distribución difusa. En cuanto a la extensión, los informes son más variados, estimándose un compromiso de entre el 9 y el 20% de la masa miocárdica del VI. El compromiso del ventrículo derecho (VD) es aún motivo de controversia, si bien se estima que el 37% de los pacientes con MC presentan disfunción sistólica del VD, la cual muy raramente se identifica de forma aislada (23). En relación con esto, Senra y cols. identificaron una asociación entre la fracción de eyección del VD y la incidencia de eventos adversos mayores (7).

Las razones por las que el compromiso miocárdico en la MC presenta por lo general predilección por el ápex y la cara inferolateral aún no han sido dilucidadas, así como la causa subyacente en la diversidad de los patrones de fibrosis. Por otra parte, la heterogeneidad de los patrones de fibrosis que pueden observarse podría atribuirse a los diversos hallazgos histopatológicos informados, incluidos infiltrados inflamatorios de distintas líneas celulares, fibrosis, alteraciones del citoesqueleto, daño microvascular, e incluso algunos informes de persistencia de nidos de amastigotes (16,20,24,25).

Es importante remarcar que, en línea con el *score* de Rassi que le asigna puntaje de severidad al sexo masculino, el daño miocárdico en la MC presenta características distintivas entre sexos: los hombres registran un mayor compromiso incluyendo fibrosis más extensa y menor FEVI (26).

Indicación	Nivel de recomendación	Grado de evidencia
– Evaluación de volúmenes, función sistólica, masa ventricular, o segmentos apicales en pacientes con ventana ecocardiográfica inadecuada o con resultados discordantes	I	B
– Pacientes con sospecha clínica de miocarditis	I	B
– Evaluación de causa específica de miocardiopatía (diag. diferenciales). Imágenes de realce tardío para evaluar presencia de fibrosis, valorar pronóstico y eventual selección de pacientes a CDI	Ila	B
– Evaluación en pacientes con sospecha clínica de enfermedad de Chaga	Ilb	C

BIBLIOGRAFÍA

1. Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI, Cunha Neto E, Issa VS. Chronic Chagas Heart Disease Management: From Etiology to Cardiomyopathy Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(12):1510-24.
2. Andrade C de M, Camara AC, Nunes DF, Guedes PM, Pereira WO, et al. Chagas disease: morbidity profile in an endemic area of Northeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015, 48(6):706-715.
3. Rassi A, Jr., Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *New Engl J Med* 2006;355(8):799-808.
4. Halliday BP, Baksi AJ, Gulati A, Ali A, Newsome S, Izgi C, et al. Outcome in Dilated Cardiomyopathy Related to the Extent, Location, and Pattern of Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovascular Imaging* 2018.
5. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ-CardiovasImag* 2014; 7(2):250-8.
6. Weng Z, Yao J, Chan RH, He J, Yang X, Zhou Y, et al. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovascular Imaging* 2016, 9(12):1392-402.
7. Senra T, Ianni BM, Costa ACP, Mady C, Martinelli-Filho M, et al. Long-Term Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients With Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(21):2577-87.
8. Volpe GJ, Moreira HT, Trad HS, Wu KC, Braggion-Santos MF, Santos MK, et al. Left Ventricular Scar and Prognosis in Chronic Chagas Cardiomyopathy. *J Am CollCardiol*2018; 72(21):2567-76.
9. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(8):1553-8.
10. Torrealo JA, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C, et al. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn R: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2015; 17:97.
11. Tassi EM, Continentino MA, Nascimento EM, Pereira Bde B, Pedrosa RC. Relationship between fibrosis and ventricular arrhythmias in Chagas heart disease without ventricular dysfunction. *Arq Bras Cardiol* 2014; 102(5):456-64.
12. Mello RP, Szarf G, Schwartzman PR, Nakano EM, Espinosa MM, Szejnfeld D, et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging can identify the risk for ventricular tachycardia in chronic Chagas' heart disease. *ArqBras Cardiol* 2012; 98(5):421-30.
13. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(6):1161-6.
14. Gorgels AP, Gijssbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest--the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J* 2003; 24(13):1204-9.
15. Rodríguez-Granillo GA, Deviggiano A, Capunay C, Zan MC, Carrasosa P. Reproducibility of Gadolinium Enhancement Patterns and Wall Thickness in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(1):48-54.
16. Milei J, Fernández Alonso G, Vanzulli S, Storino R, Matturri L, Rossi L. Myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic cardiomyopathy: Immunohistochemical findings. *Cardiovasc Pathol: the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology* 1996; 5(4):209-19.
17. Noya-Rabelo MM, Macedo CT, Larocca T, Machado A, Pacheco T, Torrealo J, et al. The Presence and Extension of Myocardial Fibrosis in the Undetermined Form of Chagas' Disease: A Study Using Magnetic Resonance. *ArqBras Cardiol* 2018; 110(2):124-31.
18. Sarabanda AV, Sosa E, Simoes MV, Figueiredo GL, Pintya AO, Marin-Neto JA. Ventricular tachycardia in Chagas' disease: a comparison of clinical, angiographic, electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between patients presenting with either sustained or nonsustained forms. *IntJ Cardiol* 2005; 102(1):9-19.
19. González J, Azzato F, Ambrosio G, Milei J. La muerte súbita es infrecuente en la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas: una revisión sistemática. *Rev Argent Cardiol* 2012; 80:242-9.
20. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Jr., Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *New Engl J Med* 2015; 373(14):1295-306.
21. Schmidt A, Dias Romano MM, Marin-Neto JA, Rao-Melacini P, Rassi A, Jr., Mattos et al. Effects of Trypanocidal Treatment on Echocardiographic Parameters in Chagas Cardiomyopathy and Prognostic Value of Wall Motion Score Index: A BENEFIT Trial Echocardiographic Substudy. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography* 2019; 32(2):286-95 e283.
22. Regueiro A, García-Álvarez A, Sitges M, Ortiz-Perez JT, De Caralt MT, Pinazo MJ, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: insights from cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol* 2013;165(1):107-12.
23. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Ambale-Venkatesh B, Nwabuo CC, et al. Evaluation of Right Ventricular Systolic Function in Chagas Disease Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ-Cardiovas Imag* 2017; 10(3).

24. Benvenuti LA, Roggerio A, Freitas HF, Mansur AJ, Fiorelli A, Higuchi ML. Chronic American trypanosomiasis: parasite persistence in endomyocardial biopsies is associated with high-grade myocarditis. *Ann Trop Med Parasit* 2008; 102(6):481-7.
25. Ferreira AV, Segatto M, Menezes Z, Macedo AM, Gelape C, de Oliveira Andrade L, et al. Evidence for *Trypanosoma cruzi* in adipose tissue in human chronic Chagas disease. *Microbes Infect* 2011; 13(12-13):1002-5.
26. Assunção AN, Jr., Jerosch-Herold M, Melo RL, Mauricio AV, Rocha L, Torrealo JA, et al. Chagas' heart disease: gender differences in myocardial damage assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn R: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2016;18(1):88.

CAPÍTULO VIII

CHAGAS CRÓNICO SIN PATOLOGÍA DEMOSTRADA. SEGMENTOS DE ALTO RIESGO

Coordinadores

Dr. Jorge E. Mitelman
Dra. Luisa J. Giménez

Redactores

Dra. Mónica Gili
Dra. Aída Núñez

Dr. Federico Núñez Burgos
Dr. Ahmad Sabra

El Chagas crónico sin patología demostrada es la etapa preclínica, subclínica o inaparente, en la cual los pacientes:

- Tienen serología positiva para Chagas.
- No presentan síntomas clínicos en el examen físico cardiovascular y del aparato digestivo.
- No presentan signos patológicos manifiestos.
- Los estudios complementarios realizados (electrocardiograma, telerradiografía de tórax, prueba de esfuerzo; control electrocardiográfico ambulatorio (Holter), ecocardiograma y Doppler cardíaco, etc.) son normales según lo establecido para cada práctica.

A - Antecedentes

- Residir en zona endémica o haber migrado de ellas.
- Haber recibido transfusiones.
- Madre portadora de la enfermedad.
- Haber tenido contacto con el vector.

Las lesiones producidas por el parásito ocasionan inflamación y fibrosis que, de acuerdo con su magnitud, marcarán el destino del portador de esta nosología. El uso de otras herramientas diagnósticas revelaría hallazgos anormales en aproximadamente 20 a 30% de los pacientes asintomáticos con ECG normal. Esta tasa de anormalidades de magnitud similar a la de los pacientes que desarrollarían enfermedad clínica representa un desafío al valor de la clasificación convencional.(2-3) Así surgiría un nuevo concepto en el que existirían dos formas de presentación: una estable, inocua, inactiva, consolidada, sin cambios en el tiempo, y otra dinámica con lesiones subclínicas con daño miocárdico progresivo que constituyen segmentos de alto riesgo (excluidas otras comorbilidades cardiovasculares) (4). Estas alteraciones subclínicas anticiparían la enfermedad o podrían ya considerarse como enfermedad subclínica. De ahí surge la importancia de realizar medicina preventiva antes que una medicina intervencionista, paliativa y de alto costo sanitario. Para prevenir la enfermedad sería importante identificar a los individuos con alto riesgo de desarrollarla e implementar métodos de pesquisa estandarizados que puedan aplicarse en diferentes segmentos poblacionales y en todas las áreas geográficas. La pesquisa no tendría como único objetivo descubrir la enfermedad (prevención secundaria), sino también identificar a las personas de alto riesgo o con enfermedad subclínica. Esta intervención sería importante para reducir la morbimortalidad. La identificación de personas con estas características contribuiría a la verdadera prevención primaria con programas de seguimiento que permitirán la atención y control de los afectados. La pesquisa activa es una herramienta fundamental de la atención primaria de la salud (5) La distinción entre infectados y enfermos es para algunos autores un eufemismo (6). El control depende en gran medida de un diagnóstico precoz y adecuado, así como de la identificación y control de los factores de riesgo asociados (7). La serología es una herramienta importante de diagnóstico y vigilancia epidemiológica. La fisiopatología de esta enfermedad permite seleccionar los grupos de mayor riesgo dentro de la población (8).

El hallazgo de alteraciones endoteliales o disautonómicas permitiría identificar pacientes vulnerables, capaces de presentar miocardiopatía en un lapso variable en años y que deberían ser incluidos en prevención secundaria a pesar de no tener manifestaciones clínicas objetivables con la metodología actual. Por eso este Consenso, con la finalidad de retrasar o impedir la enfermedad, propone flujogramas para la detección de alteraciones tempranas. La detección de estas alteraciones fisiopatológicas permitiría, en el futuro, crear algoritmos no solo de diagnóstico sino también de tratamiento (9-11).

Ambos grupos (inactivos y activos) pueden ser potenciales propagadores por diferentes vías de transmisión (transfusional, congénita, oral, trasplante).

Se considera a los activos como segmentos de alto riesgo de desarrollar complicaciones cardiológicas. La muerte súbita está presente en un porcentaje no menor del 0,98% (12). Este período no representa indemnidad orgánica. Es parte del proceso progresivo de la enfermedad. El 25 al 30% desarrollarían la miocardiopatía. Por ese motivo el control debe ser periódico.

B - Metodología de estudio

Evaluación general

Evaluación del sustrato anatómico miocárdico

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Examen clínico completo	I	A
– Serología para Chagas		
– Estudios de laboratorio básicos (hemograma, glucemia, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos, ionograma plasmático hepatograma y examen de orina)	I	A
– Electrocardiograma de 12 derivaciones	I	A
– Telerradiografía de tórax	I	A
– Prueba de esfuerzo graduada (protocolo convencional (13,14)	I	B
– Ecocardiograma bidimensional (15)	I	C
– Ecocardiograma-Doppler (16,17)	I	C
– Deformación (<i>strain</i>) (“speckle tracking”) (18)	I	C
– Electrocardiografía ambulatoria de 24 horas (Holter)	I	C
– Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca	I	C
– Exploración del sistema nervioso autónomo	I	C
– Maniobra postural activa		
– Prueba de hiperventilación		
– Maniobra de Valsalva		
– Prueba de la mesa basculante (“tilt test”)		
– Anticuerpos antirreceptores muscarínicos (19)		
– Exploración del endotelio: (20)	I	C
– Trombomodulina		
– Eco-Doppler braquial		
– Análisis de la dispersión del intervalo QT (21,22)	IIb	C
– Estudios con radiotrazadores: Perfusión miocárdica Gated SPECT con Tc. 99 sestamibi en reposo y esfuerzo (23.24)	IIb	C
– Resonancia magnética cardíaca con gadolinio (25)	IIb	C
– Péptidos natriuréticos (BNP o pro-BNP) (26)	IIb	C

Estudio del aparato digestivo

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Electrocardiograma de señal promediada (24)	IIb	B
– Estudio de la fibrosis (25)	IIb	C

Los estudios del aparato digestivo (video esófago-gastroduodenoscopia, videocolonoscopia, tránsito esofágico, seriada esófago-gastroduodenal, colon por enema, ecografía de vesícula y vías biliares, etc.) quedan a criterio del médico gastroenterólogo especializado.

C - Tratamiento etiológico con fármacos parasiticidas(27)

Su utilidad está comprobada (negativización serológica) hasta los 18 años de vida. Ante la falta de evidencia en edades mayores, la indicación debe ser consensuada con el paciente informándole de los resultados terapéuticos aún no totalmente confirmados y efectos adversos. Actualmente para las mujeres en edad fértil con enfermedad de Chagas (infección crónica) hay distintas recomendaciones con el fin administrarles tratamiento tripanocida, y así evitar la posibilidad de la transmisión congénita.

- A) Nifurtimox 8 a 10 mg/kg/día durante 60 días.
B) Beznidazol 5 mg/kg/día durante 30 días a 60 días.

D - Control y seguimiento

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Tratamiento parasiticida del Chagas agudo	I	A
– Tratamiento parasiticida del Chagas crónico en menores de 18 años	I	B
– Tratamiento parasiticida del Chagas crónico en mujeres en edad fértil	Ila	C
– Tratamiento parasiticida del Chagas crónico en mayores de 18 años	Ilb	C

Consideraciones finales

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Control cada 12 meses del paciente con Chagas crónico sin alteraciones comprobadas (véase arriba "Evaluación general")	I	A
– Control cada 12 meses del paciente con Chagas crónico sin alteraciones comprobadas (véase arriba "Evaluación general")	Ila	C

Es importante señalar:

- En Chagas no ha habido suficientes estudios multicéntricos que produjesen evidencias, por lo cual muchas de las acciones se han hecho a través de la extrapolación con otras patologías, lo que no invalida efectuar medidas preventivas.
- Todo paciente con serología positiva debe ingresar en un plan de prevención secundaria.
- La Ley 26281 en su artículo 5.º prohíbe realizar reacciones serológicas para determinar la infección chagásica a los aspirantes a cualquier tipo de empleo o actividad laboral.
- Los pacientes crónicos sin patología pueden trabajar normalmente.
- Los pacientes crónicos sin patología pueden realizar deportes normalmente de acuerdo con su capacidad funcional.
- Los pacientes crónicos sin patología no pueden donar sangre.
- Los recién nacidos de madres positivas en este período deben ser estudiados parasitológicamente. La madre deberá ingresar en prevención secundaria.
- El periodo crónico sin patología demostrada es sumamente prolongado. La enfermedad se manifiesta solo entre el 20-30% de los pacientes, lo cual obliga a profundizar las medidas de promoción y prevención de la salud.
- Si bien en el ámbito rural las condiciones culturales y socioeconómicas no son ideales para el tratamiento de una enfermedad crónica de evolución a tan largo plazo, será prudente que el médico rural derive al paciente a realizar controles periódicos en centros de mayor complejidad garantizando el acceso a un diagnóstico precoz.
- Las nuevas tecnologías diagnósticas (28) permiten detectar poblaciones críticas, que deberán originar estrategias diferentes en salud pública, con médicos entrenados en atención primaria, cardiología y prevención, que eduquen a la comunidad sobre la naturaleza de esta enfermedad. Conjuntamente, el Estado debe establecer políticas de desarrollo económico e inclusión social en forma sostenida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mordini OD, Núñez Burgos F, Beloscar J, et al. Clasificación de la enfermedad de Chagas. Consenso Internacional. ¿Por qué una nueva clasificación de la enfermedad de Chagas? *Rev Fed Arg Cardiol* 2011; 40:238-9.
2. Noya-Rabelo MM, Macedo CT, Larocca T, Machado A, Pacheco T, Torrea J, et al. The Presence and Extension of Myocardial Fibrosis in the Undetermined Form of Chagas' Disease: A Study Using Magnetic Resonance. *Arq Bras Cardiol* 2018; 110(2):124-31.
3. Ghul F, Lazdins-Helds JK, Ehrenberg J, Salvatella R, Pagés J, et al Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas, TDR/GTC 2005; 3-85 http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/TDR_SWG_09_spa.pdf
4. Elizari MV. La miocardiopatía chagásica. Perspectiva histórica. *Medicina* 1999; 59(Supl. II):25-40.
5. Fernández Sacasas J, Díaz Novas, J. Algunas consideraciones teóricas sobre la pesquisa activa. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2009; 25:107-16. Disponible en: <<http://scielo.sld.cu>>
6. Storino RA, Milei J, Beigelman R, Ferrans VJ. Enfermedad de Chagas: Doce años de seguimiento en área urbana. *Rev Argent Cardiol* 1992; 60:205-16.
7. Ribeiro AL, Rocha MO. Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998; 31(3):301-14.
8. Rossi MA, Ramos SG. Coronary microvascular abnormalities in Chagas' disease. *Am Heart J* 1996; 132:207-10.
9. Andrade ZA, Andrade SG, Correa R, Sadigursky M, Ferrans VJ. Myocardial changes in acute *Trypanosoma cruzi* infection. Ultra structural evidence of immune damage and the role of microangiopathy. *Am J Pat* 1994; 144(6):1403-11.
10. Mengel JO, Rossi MA. Chronic chagasic myocarditis pathogenesis dependence of autoimmune and microvascular factors. *Am Heart J* 1992; 124(4):1052-7.
11. Mitelman J, Giménez L, Manzullo E, Romero Villanueva H, Gonzalez C. Utilización de Métodos Diagnósticos Incruentos para la Detección de Lesiones Miocárdicas en el Período Indeterminado de la Infección Chagásica Crónica. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68:797-9.
12. González J, Azzato F, Giuseppe A, Milei J. La muerte súbita es infrecuente en la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas: una revisión sistemática. *Rev Argent Cardiol* 2012; 80:242-9.
13. Consenso Argentino de Prueba ergométrica graduada. Versión resumida *Rev Argent Cardiol* 2010; 84:74-89.
14. Crudo N, Gagliardi J, Piombo J, Castellano J, Ricitelli M. Hallazgos ergométricos en pacientes chagásicos, asintomáticos, con electrocardiograma normal y sin cardiopatía evidenciable. *Rev Argent Cardiol* 2012; 80:471-7.
15. Rigou DG, Gullone N, Carnevali L, De Rosa AF. Medicina Chagas asintomático. Hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos 2001; 61:541-4.
16. Acquatella H, Gómez M, Cataliotti F, Puigbó J. Imaginología en el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad de Chagas. *Art. Revisión. Rev Argent Cardiol* 2013; 81:184-95.
17. Migliore M, Adaniya M, Tamagusuku H, Lapuente A. Evaluación de la función diastólica en la enfermedad de Chagas mediante Doppler tisular pulsado. *Medicina* 2003; 63:692-6.
18. Tasar J, Arce Rojas N, Barbosa M. Alteraciones ecocardiográficas precoces en la enfermedad de Chagas crónica sin patología demostrada. *Insuf Card* 2017;12(3): 106-10.
19. Sterin-Borda L, Borda E. Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of Chagasic peripheral dysautonomia. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917:273-80.
20. Mitelman J, Giménez L, Díaz A, Cambiasso S, Gonzalez C. Asociación entre Disfunción Endotelial por Prueba de Isquemia con Eco-Doppler Braquial y Factor Von Willebrand en la Enfermedad de Chagas. *Rev Argent Cardiol* 2001; 69:274-9.
21. Salles G, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardozo C. Prognosis value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas disease. *Circulation* 2003;108(3):305-12.
22. Giménez L, Mitelman J, González C, Palacios K, Núñez Burgos A. Alteraciones de la dispersión del QT y la fracción de eyección en pacientes chagásicos. *Relampa* 2007; 20(2):74-8.
23. Pérez Baliño N, Masoli O, Redruello M. Perfusión miocárdica. Estudios funcionales con cámara gamma. Buenos Aires: Ed. Biblioteca Medica Sanofi-Aventis. Miocardiopatía chagásica un enfoque actual; 2007. Pp. 99-107
24. Mitelman J, Giménez L, Acuña L, González C. Valorar la asociación de pruebas diagnósticas incruentas para la detección de alteraciones funcionales miocárdicas, autonómicas y endoteliales en la enfermedad de Chagas. *Rev Guatem Cardiol* 2013; 3:16-23.
25. Uellendahl M, Menezes de Siqueira M, Barros Calado E, Kalil-Filho R, Sobral D, Ribeiro C, Oliveira W, et al. Cardiac Magnetic Resonance-Verified Myocardial Fibrosis in Chagas Disease: Clinical Correlates and Risk Stratification. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(5):460-5.
26. Merás P, Caro J, Trigo E, Irazusta J, López-Sendón J Refoyo E. Valor diagnóstico del NT-pro-BNP para la detección precoz de cardiopatía chagásica en áreas no endémicas. *Rev Esp Cardiol* 2017; 70(9):775-88.
27. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Epidemiología. Enfermedades infecciosas Chagas. Guía para la Atención al paciente infectado con *Trypanosoma cruzi*. *Salud* 2018; 34:43. Archivo Digital: descarga ISBN 978-950-38-0270-0
28. Giménez L, Mitelman J. Construcción de un nuevo encuadre clínico y terapéutico para los pacientes chagásicos en período crónico sin patología demostrable. *Rev Fed Arg Cardiol* 2016; 45:56-55.

CAPÍTULO IX

CHAGAS CRÓNICO CON PATOLOGÍA DEMOSTRADA

Directores

Dr. Marcelo D. Benassi
Dr. Marcos P. Tomasella

Dra. Regina Álvarez
Dr. Daniel H. Avayú
Dr. Luciano R. Acuña

Autores

Dra. Laureana Banega
Dr. Ignacio Dávolos
Dr. Augusto Atienza
Dra. Vanesa Gregorietti
Dr. Andrés Daniele
Dra. Alejandra Francesia

Miocardiopatía chagásica dilatada

Epidemiología

Del total de pacientes infectados con *T. Cruzi*, entre un 20 y 30% evolucionan hacia la cardiopatía y un 10% hacia la forma dilatada. Prevalencia Estudio Remida 5,9% (1).

Formas de presentación

Características (2):

- cardiopatía dilatada
- predomina en hombres entre la 4.^a y 6.^a década
- muerte entre 30-50 años
- complicaciones: arritmias (taquiarritmias y bradiarritmias), insuficiencia cardíaca biventricular (Prevalencia Estudio Hospital 5,47%), tromboembolismo.

Metodología de estudio

Los procedimientos diagnósticos en el paciente con miocardiopatía chagásica crónica están dirigidos a (2-4):

- El diagnóstico de certeza de insuficiencia cardíaca
- Causas desencadenantes o agravantes
- Estudios de alteración de la función ventricular
- Evaluación de alteraciones funcionales
- Evaluación de la respuesta terapéutica
- Criterios evolutivos y pronósticos.

En este tema en particular se evaluará la metodología de estudio en pacientes chagásicos dilatados en presencia de: A) insuficiencia cardíaca descompensada y B) insuficiencia cardíaca crónica (2).

A) Insuficiencia cardíaca descompensada

Recomendación Clase I. Nivel de evidencia C

- Examen semiológico completo.
- Electrocardiograma convencional de 12 derivaciones.
- Laboratorio de rutina completo.
- Monitoreo continuo: electrocardiográfico, oximetría de pulso, tensión arterial no invasiva o invasiva y temperatura corporal.
- Radiografía (Rx) de tórax.
- Ecocardiograma bidimensional y Doppler.

Recomendación Clase II. Nivel de evidencia C

- Evaluación de la función ventricular invasiva (Swan-Ganz). Cuando no hay respuesta al tratamiento convencional.
- Registro electrocardiográfico continuo sistema Holter de 24 horas.

Recomendación Clase III. Nivel de evidencia C

- Ergometría.
- Perfusión miocárdica en reposo y esfuerzo.
- Cateterismo cardíaco: en pacientes con enfermedad terminal (cáncer, HIV, etc.) que impidan cirugía cardiovascular mayor.

B) Insuficiencia cardíaca crónica

Recomendación Clase I. Nivel de evidencia C

- Examen clínico.

- Electrocardiograma convencional de 12 derivaciones.
- Telerradiografía de tórax (frente y perfil).
- Laboratorio de rutina completo.
- Ecocardiograma bidimensional y Doppler (5).
- Registro electrocardiográfico continuo sistema Holter de 24 horas.
- Estudios invasivos: cateterismo o estudio electrofisiológico (solo serán clase I en caso de antecedentes de muerte súbita y/o arritmias ventriculares graves).

Recomendación Clase II. Nivel de evidencia C

- Ergometría: en pacientes clase funcional I a III para evaluar respuesta terapéutica.
- Prueba de caminata de 6 minutos.
- Perfusión miocárdica en reposo y esfuerzo.
- Ecocardiograma transesofágico.
- Consumo de oxígeno.
- Biopsia endomiocárdica: en pacientes en espera de trasplante cardíaco.

Recomendación Clase III. Nivel de evidencia C

- Ergometría: en pacientes en clase funcional IV o arritmias ventriculares severas en reposo.
- Cateterismo cardíaco: en pacientes con enfermedad terminal asociada (cáncer, HIV) que impida posterior cirugía cardiovascular mayor.
- Biopsia endomiocárdica: en pacientes que no se encuentran en plan de trasplante.

C) Aneurisma ventricular de origen chagásico en presencia de miocardiopatía dilatada (6)

Recomendación Clase I. Nivel de evidencia C

- Iguales estudios que en A o B.
- Estudio electrofisiológico: previo a la aneurismectomía para el mapeo de la arritmia ventricular.

Recomendación Clase II. Nivel de evidencia C

- Iguales estudios que en A o B.

Recomendación Clase III. Nivel de evidencia C

- Ergometría: en presencia de arritmia ventricular compleja o clase funcional IV.
- Coronariografía: si se decidió no realizar aneurismectomía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lastiri H, Beloscar J, Pasca J, Dumont C, Diez F, Poy C y cols. Registro regional de miocardiopatía dilatada en Argentina (REMIDA). Perfil epidemiológico, clínico y uso de fármacos en 389 pacientes. *Rev Fed Arg Cardiol* 2003; 32:227-234.
2. Guías para la atención al paciente infectado con (*Trypanosoma cruzi*) Enfermedad de Chagas. Ministerio de Salud de la Nación. 2012.
3. OMS/OPS. Guía de la OMS para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas.
4. Murcia L y col. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31(Supl 1):26-34.
5. Acquatella H, Asch F, Barbosa M, Barros M, Bern C, Cavalcante J, et al. Recommendations for multimodality cardiac imaging in patients with Chagas disease: A report from the American Society of Echocardiography in collaboration with the InterAmerican Association of Echocardiography and the Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2018.
6. Guerrero FT, Migliore RA. Miocardiopatía Chagásica. En: Piñeiro J, Labarta M, Guevara E, Roisinblit J. *Ecocardiografía para la toma de decisiones clínicas*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2005. Capítulo 8-2, pp. 428-35.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

La nueva clasificación del ACC/AHA para la IC permite diferenciar estadios de riesgo para desarrollar la enfermedad y estadios de IC propiamente dicha, y establecer su correspondiente tratamiento. Los estadios A y B de esta clasificación corresponden a pacientes asintomáticos, en clase funcional (CF) I de la New York Heart Association (NYHA), mientras que los estadios C y D corresponden a los pacientes con síndrome de IC, en CF II a IV de la NYHA. Esta clasificación puede ser también aplicada a la enfermedad de Chagas (Tabla 2).

Estadio A: pacientes con factores de riesgo para desarrollar la enfermedad, pero sin daño miocárdico estructural, en quienes estaría indicada la prevención primaria. En este estadio podemos incluir a los pacientes seropositivos sin evidencias de cardiopatía y aquellos con arritmias y trastornos de la conducción, pero sin afección miocárdica evidente en el ecocardiograma.

Estadio B: pacientes que presentan daño miocárdico estructural, en quienes se deben tomar medidas de prevención secundaria. El ecocardiograma resulta de vital importancia para la valoración de esta etapa. El re-

modelado ventricular, las alteraciones regionales de la contracción, los aneurismas, la dilatación y la disfunción ventricular asintomática son componentes de la miocardiopatía chagásica en el estadio B.

Estadio C: pacientes con daño cardíaco estructural que ya han desarrollado síntomas y signos de IC. En este estadio se recomiendan las medidas generales para IC, los tratamientos farmacológicos y, ocasionalmente, dispositivos electrofisiológicos tendientes a mejorar la calidad de vida y disminuir la mortalidad.

Estadio D: pacientes en IC avanzada, con gran deterioro de la función ventricular y de la capacidad funcional, refractarios al tratamiento óptimo disponible, con frecuentes hospitalizaciones y que requieren estrategias de soporte especiales: inotrópicos intravenosos, asistencia circulatoria mecánica, terapia de resincronización cardíaca, trasplante cardíaco, alternativas quirúrgicas, terapia celular, etcétera.

Con el objetivo de sintetizar este consenso se enuncian solamente aquellos puntos particulares para la cardiopatía chagásica.

Medidas generales

Las medidas generales, no farmacológicas, tienen tanta importancia como la terapia medicamentosa, y de su cumplimiento dependerá en gran parte el pronóstico de la enfermedad y la calidad de vida del paciente. Lograr una adecuada adherencia al tratamiento es uno de los objetivos más importantes, sobre todo teniendo en cuenta la baja condición socioeconómica común a los enfermos de Chagas, la que dificulta el acceso a los controles y las medidas terapéuticas.

Se debe promover:

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Educación del paciente	I	C
– Cuidado del peso	I	C
– Dieta hiposódica	Ila	C
– Restricción hídrica en pacientes con síntomas graves o con hiponatremia	Ila	C
– Cesación del tabaquismo	I	C
– Moderación o abstinencia de alcohol	Ila	C
– Actividad física regular en los enfermos estables	I	A
– Programas de manejo de IC	Ila	A

Tratamiento farmacológico

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Pacientes con IC-FEr leve a grave (CF I-IV)	I	A
– Pacientes con disfunción ventricular asintomática sin historia de infarto.	I	B

FEr: Fracción de eyección reducida

Se ha demostrado que los IECA reducen la mortalidad y la morbilidad en pacientes con IC (1-5) y se recomiendan en todos los pacientes sintomáticos a menos que estén contraindicados o no se toleren. Los IECA deben ajustarse a la dosis máxima tolerada para lograr una inhibición adecuada del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Bloqueadores de los receptores de angiotensina II tipo I

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Pacientes con IC-FEr leve a grave (CF I-IV) con intolerancia a los IECA.	I	B

Los ARA-II se recomiendan solo como una alternativa en pacientes intolerantes a un IECA (19). Se ha demostrado que el candesartán reduce la mortalidad cardiovascular (18). El valsartán mostró un efecto sobre la hospitalización por IC en pacientes con FEy reducida que reciben IECA de base (pero no en las hospitalizaciones por todas las causas) (20). Por lo tanto, los ARA-II están indicados solo en pacientes que no pueden tolerar un IECA debido a los efectos secundarios graves. La combinación de IECA/ARA-II debe restringirse a los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática que reciben un betabloqueante, que no pueden tolerar un antagonista de la aldosterona, pero deben usarse bajo estricta supervisión.

Betabloqueantes

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Pacientes con IC-FEr leve a grave (CF I-IV)	I	A
– Pacientes con disfunción ventricular asintomática y miocardiopatía no isquémica.	Ila	B

Los betabloqueantes (BB) reducen la mortalidad y la morbilidad (6-10), pero no han sido probados en pacientes congestionados o descompensados.

No hay evidencia que favorezca el inicio del tratamiento con un betabloqueante antes de que se inicie un IECA (11). Los betabloqueantes deben iniciarse en pacientes clínicamente estables en una dosis baja y ajustarse gradualmente hasta la dosis máxima tolerada.

Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Pacientes con FEy < 35% que persisten con síntomas (CF II-IV) a pesar del tratamiento con IECA (o ARA II) y BB.	I	A

Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (espironolactona y eplerenona) bloquean los receptores que se unen a la aldosterona y, con diferentes grados de afinidad, otros receptores de hormonas esteroides (p. ej., corticosteroides y andrógenos). La espironolactona o la eplerenona se recomiendan en todos los pacientes sintomáticos (a pesar del tratamiento con un IECA y un betabloqueante) con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y FEy ≤35%, para reducir la mortalidad y la hospitalización por insuficiencia cardíaca (12-13). Se debe tener precaución cuando se usan antagonistas de la aldosterona en pacientes con insuficiencia renal y en aquellos con niveles de potasio en suero >5,0 mmol/L. Se deben realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y la función renal de acuerdo con el estado clínico.

Un análisis *post-hoc* del ensayo TOPCAT (terapia con antagonistas de aldosterona para adultos con insuficiencia cardíaca y función sistólica preservada) (espironolactona en la IC con FEVI ≥45%) sugirió que en un subgrupo de pacientes con FEy 44-49%, la espironolactona redujo el riesgo del punto final primario (definido como muerte CV, hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte súbita reanimada), que se debió principalmente a una reducción en la mortalidad CV con espironolactona y se observó con mayor claridad en pacientes incluidos en América del Norte y del Sur (14).

Diuréticos. Recomendación Clase I. Nivel de evidencia B

Los diuréticos se recomiendan para reducir los signos y síntomas de congestión, pero sus efectos sobre la mortalidad y la morbilidad no se han investigado en estudios controlados aleatorizados. Un metaanálisis de Cochrane ha demostrado que, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, los diuréticos de asa y tiazídicos podrían reducir el riesgo de muerte y el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo. Los diuréticos parecen mejorar la capacidad de ejercicio (15,16).

Los diuréticos de asa producen una diuresis más intensa y más corta que las tiazidas, aunque actúan sinérgicamente, y la combinación puede usarse para tratar el edema resistente. Sin embargo, son más probables los efectos adversos y estas combinaciones solo deben emplearse con cuidado. El objetivo de la terapia diurética es lograr y mantener la euvolemia con la dosis más baja alcanzable. La dosis del diurético debe ajustarse de acuerdo con las necesidades individuales a lo largo del tiempo. En pacientes seleccionados euvolemicos/hipovolemicos asintomáticos se puede suspender (temporalmente) el uso de un diurético. Los pacientes pueden ser entrenados

para autoajustar su dosis de diurético de acuerdo con el monitoreo de síntomas/signos de congestión y mediciones diarias de peso.

Sacubitrilo/valsartán

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– IRNA en reemplazo de un IECA o ARA II, en pacientes con IC-FEr que siguen sintomáticos (CF II-III) bajo tratamiento óptimo con IECA, BB y AA.	I	B

IRNA: inhibidores de los receptores de neprililina, BB: bloqueantes beta adrenérgicos, AA: antatónistas de la aldosterona

Se recomienda el uso de sacubitrilo/valsartán como reemplazo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA-II), para reducir el riesgo de hospitalización y muerte por insuficiencia cardíaca en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento médico óptimo con un IECA, un betabloqueante y un antagonista del receptor de mineralocorticoides. El inicio de sacubitrilo/valsartán, en lugar de un IECA o un ARA-II puede considerarse para pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca de nueva aparición o insuficiencia cardíaca crónica descompensada, para reducir el riesgo a corto plazo de eventos adversos y simplificar el tratamiento (evitando la necesidad de titular un IECA primero y luego cambiar a sacubitrilo/valsartán). Debido a que estos pacientes ya tienen un alto riesgo de eventos, no es necesario verificar las concentraciones plasmáticas de péptidos natriuréticos antes de iniciar sacubitrilo/valsartán. Los pacientes ambulatorios con Insuficiencia cardíaca con FEy reducida deben tener una concentración plasmática elevada de péptidos natriuréticos, lo que indica un mayor riesgo y la necesidad de una terapia más eficaz.

En el estudio PARADIGM-HF se ha demostrado que sacubitrilo/valsartán mejoran la supervivencia en una amplia gama de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión del ensayo, entre ellos las personas de ≥ 75 años y/o con comorbilidades tales como DM2 (29-31). En comparación con el enalapril, la administración de sacubitrilo/valsartán redujo la incidencia de diabetes que requiere tratamiento con insulina (32) y la incidencia de hiperpotasemia en aquellos en tratamiento con antagonista de la aldosterona (33). La tasa de disminución en la tasa de filtración glomerular estimada también se encontró más baja con sacubitrilo/valsartán (34). La hipotensión ocurre más comúnmente con sacubitrilo/valsartán que con enalapril. Sin embargo, los pacientes que desarrollan hipotensión todavía parecen beneficiarse de sacubitrilo/valsartán (35). En el ensayo PIONEER-HF, la reducción en el péptido natriurético tipo N-terminal pro-B (NT-pro-BNP) fue mayor en los asignados a sacubitrilo/valsartán en las semanas 4 y (36).

En el ensayo abierto TRANSITION (Comparación de la iniciación previa y posterior al alta del tratamiento con sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda después de un evento de descompensación aguda), más de 1000 pacientes con insuficiencia cardíaca hospitalizados por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca fueron aleatorizados para comenzar a tomar sacubitrilo/ valsartán, ya sea antes (iniciado ≥ 24 h después de la estabilización hemodinámica) o después del alta (iniciado dentro de los 14 días posteriores al alta). Los resultados de seguridad fueron similares para cada estrategia, lo que indica que no hay desventaja para el inicio temprano (37).

Esta es una situación muy diferente de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica ambulatoria y síntomas leves, en quienes el beneficio de sacubitrilo/valsartán es incierto, si las concentraciones plasmáticas de péptidos natriuréticos no son elevadas (38).

Inhibidor de canales If

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Pacientes con RS que persisten con FC >70 lpm en reposo bajo tratamiento con dosis máximas toleradas de BB, además de IECA (o ARA II) y AA.	Ila	B
– Pacientes con RS con FC >70 lpm en reposo, con contraindicaciones absolutas para tratamiento con BB.	Ila	C

La ivabradina reduce la frecuencia cardíaca mediante la inhibición del canal If en el nodo sinusal y, por lo tanto, solo debe usarse en pacientes con ritmo sinusal. La ivabradina redujo el punto final combinado de mortalidad u hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática o FEy $\leq 35\%$, en ritmo sinusal y con una frecuencia cardíaca ≥ 70 latidos por minuto que habían sido hospitalizados por insuficiencia cardíaca en los últimos 12 meses, recibir tratamiento con betabloqueante, un IECA (o ARA-II) y un antagonista de la aldosterona (17,18).

Digoxina y otros glucósidos digitálicos

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Pacientes con FA con FC elevada a pesar del tratamiento con BB, o cuando estos no son tolerados.	Ila	B
– Pacientes con RS sintomáticos a pesar de tratamiento óptimo.	Ila	B

FA: fibrilación auricular

La digoxina puede considerarse en pacientes en ritmo sinusal con insuficiencia cardíaca sintomática para reducir el riesgo de hospitalización (hospitalizaciones por todas las causas y por insuficiencia cardíaca) (21), aunque su efecto sobre los betabloqueantes nunca se ha probado. Los efectos de la digoxina en pacientes con IC con FEy reducida y FA no se han investigado en estudios clínicos aleatorizados, mientras que algunos estudios recientes han sugerido un riesgo potencialmente mayor de eventos (mortalidad y hospitalización por IC) en pacientes con FA que reciben digoxina (22,23).

En pacientes con insuficiencia cardíaca y FA sintomáticas, la digoxina puede ser útil para disminuir la frecuencia ventricular rápida, pero solo se recomienda para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca y FA con frecuencia ventricular rápida cuando no se pueden buscar otras opciones terapéuticas (23-27). Es de destacar que la frecuencia ventricular óptima para pacientes con IC y FA no ha sido bien establecida, pero la evidencia predominante sugiere que el control estricto de la frecuencia podría ser perjudicial. Se recomienda una frecuencia ventricular en reposo en el rango de 70 a 90 lpm según la opinión actual, aunque un ensayo sugirió que una tasa ventricular en reposo de hasta 110 lpm aún podría ser aceptable (28).

Los digitálicos siempre deben prescribirse bajo supervisión especializada. Dada su distribución y aclaramiento, se debe tener precaución en las mujeres, en los ancianos y en pacientes con función renal reducida.

BIBLIOGRAFÍA

1. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316:1429-35.
2. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685-91.
3. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273:1450-6.
4. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, et al. ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100:2312-8.
5. SOLVD Investigattors. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
6. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000; 283:1295-302.
7. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344:1651-8.
8. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:20017.
9. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:9-13.
10. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26:215-25.
11. Willenheimer R, Van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112:2426-35.

12. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17.
13. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11-21.
14. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016; 37:455-62.
15. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD003838.
16. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002; 82:149-58.
17. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376:875-85.
18. Böhm M, Borer J, Ford I, González-Juanatey JR, Komajda M, López-Sendon J, Reil J-C, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102:11-22.
19. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362:772-76.
20. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667-75.
21. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525-33.
22. Ouyang A-J, Lv Y-N, Zhong H-L, Wen J-H, Wei X-H, Peng H-W, et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015; 115:901-6.
23. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015; 36:1831-8.
24. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, et al. RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362:1363-73.
25. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 188:99-101.
26. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, et al. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN Study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2015; 8:49-58.
27. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Halperin JL, Breithardt G, et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015; 385:2363-70.
28. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Hillege HL, Alings M, et al. RACE II investigators. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. *Eur J Heart Fail* 2013; 15:1311-8.
29. Jhund PS, Fu M, Bayram E, Chen CH, Negrusz-Kawecka M, Rosenthal A, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J* 2015; 36:2576-84.
30. Simpson J, Jhund PS, Silva Cardoso J, Martínez F, Mosterd A, Ramires F, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Comparing LCZ696 with enalapril according to baseline risk using the MAGGIC and EMPHASIS-HF risk scores: an analysis of mortality and morbidity in PARADIGM-HF. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2059-71.
31. Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Effects of sacubitril/valsartan in the PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) according to background therapy. *Circ Heart Fail* 2016; e003212:9.
32. Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:333-40.
33. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, et al. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2:79-85.
34. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail* 2018; 6:489-98.
35. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Pearson SM, Desai AS, Packer M, et al. Incidence, predictors, and outcomes associated with hypotensive episodes among heart failure patients receiving sacubitril/valsartan or enalapril: the PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail* 2018; 11:e004745.
36. Velázquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019; 380:539-48.
37. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019; 21:998-1007.
38. Pellicori P, Urbinati A, Shah P, MacNamara A, Kazmi S, Dierckx R, et al. What proportion of patients with chronic heart failure are eligible for sacubitril-valsartan? *Eur J Heart Fail* 2017; 19:768-78.

Tratamiento eléctrico de la insuficiencia cardíaca

Véase Resincronización en Chagas

Trasplante cardíaco en la enfermedad de Chagas-Mazza

Redactores:

Dra. Vanesa Gregorietti

Dra. Mariana Cousillas

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es causada por el parásito protozoo *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). Es endémica en 21 países de Latinoamérica y se estima que, en el mundo, hay entre 6 y 7 millones de personas infectadas por el parásito (1).

Un 30% de los pacientes infectados pueden desarrollar, en la fase crónica de la enfermedad, miocardiopatía chagásica (2).

Las manifestaciones clínicas de la agresión al corazón son variables: ocurren desde formas benignas asintomáticas, con alteraciones discretas de la conducción eléctrica del corazón, hasta bloqueos auriculoventriculares completos, arritmias ventriculares complejas y lesión miocárdica grave.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes portadores de miocardiopatía chagásica no difiere con respecto al de las IC de otras etiologías.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca terminal, el trasplante cardíaco es una opción eficaz en el tratamiento.

Sin embargo, ha generado controversia la posibilidad de reactivación de la enfermedad como complicación durante el postrasplante (3).

Tanto la profilaxis con agentes antiparasitarios como la reducción de la dosis de inmunosupresores muestran una incidencia menor en su reactivación.

La indicación de trasplante cardíaco no difiere de la del resto de las miocardiopatías, pero se discute actualmente como tratamiento de su miocardiopatía en fase terminal.

Tratamiento farmacológico específico en trasplante

La reactivación de la enfermedad de Chagas en pacientes trasplantados puede cursar de manera asintomática o bien presentar síntomas como fiebre, malestar y arritmias, y puede evolucionar a disfunción ventricular severa. La aparición de nódulos cutáneos obliga a realizar pruebas diagnósticas para descartar reactivación (4).

El benznidazol es el fármaco elegido para la profilaxis durante las reactivaciones de la enfermedad. La dosis utilizada es de 10 mg/kg/día, durante 60 días.

Bocchi y cols. plantearon la hipótesis de que el parásito oculto en tejidos corporales selectos podría desplazarse hacia una parasitemia crónica baja transitoria (5), contribuyendo a la enfermedad crónica; en concordancia, el parásito se había detectado en venas suprarrenales y renales(6), tejido adiposo y tracto gastrointestinal, especialmente el colon y el estómago (7-10). Aunque tal concepto entra en conflicto con el predominio casi absoluto de la hipótesis inmunológica, con este tratamiento no es posible la eliminación completa del parásito, motivo por el cual el paciente continúa siendo vulnerable a nuevos episodios de reactivación sensibles al benznidazol (11).

Almeida y cols., en 1996, presentaron la experiencia favorable con el uso de alopurinol para controlar la parasitemia sanguínea en sustitución de benznidazol (12). El nifurtimox es otro agente tripanomicida semejante al benznidazol, pero no está dotado de la eficacia deseada.

El diagnóstico de la reactivación de la enfermedad puede ser realizado por la identificación del parásito en el miocardio, en nódulos cutáneos, en la sangre o por pruebas serológicas. Sin embargo, la parasitemia detectada por PCR es el método de elección para la detección temprana y el seguimiento de las reactivaciones (13).

En los pacientes trasplantados por miocardiopatía chagásica, a pesar de presentar episodios de reactivación, se evidenció una mejor supervivencia en comparación con individuos trasplantados por otras etiologías (14). Esto se debe a que son pacientes más jóvenes, con menos comorbilidades y menos hipertensión pulmonar (15,16).

Inmunosupresión

La terapia inmunosupresora más utilizada consta de un triple esquema compuesto por inhibidor de la calcineurina, antiproliferativos y corticoide.

La realización de trasplante cardíaco en pacientes Chagásicos bajo profilaxis con antiparasitarios, se acompañó de una mayor incidencia de Síndromes Linfoproliferativos Post Trasplante, asociados con la terapia inmunosupresora. (17)

El benznidazol es capaz de alterar la respuesta inmunológica, probablemente, por su efecto citotóxico sobre los linfocitos T, actuando de forma sinérgica con la ciclosporina y la propia enfermedad de Chagas, que también tiene un comportamiento inmunodepresivo.

Con la disminución de la dosis de ciclosporina se logró una reducción significativa de las reactivaciones con mejoría de la supervivencia. No se evidenciaron mayores episodios de rechazos y se redujo la aparición de neoplasias malignas (18).

Con la introducción del micofenolato mofetil, en sustitución de la azatioprina por sus ventajas ya conocidas, se observó un aumento de la reactivación de la enfermedad (19).

En el año 2013 hemos realizado una investigación que informó la experiencia acumulada con trasplante cardíaco en la enfermedad de Chagas, enfatizando la reactivación, la inmunosupresión y la mortalidad. Después de la experiencia inicial, las dosis de inmunosupresores se redujeron significativamente con la mejora en los resultados. La reducción en la inmunosupresión disminuyó significativamente la reactivación de la enfermedad y las neoplasias (20).

En los primeros meses, la exigencia de inmunosupresión es mayor por la mayor incidencia de rechazo agudo y, por lo tanto, predispone a la reactivación de la enfermedad de Chagas, que disminuye en los meses subsiguientes. La reducción temprana de la inmunosupresión y, principalmente, la supresión del corticoide son actitudes bien aceptadas actualmente por diferentes servicios con el fin de reducir la incidencia de reactivación de la enfermedad y la aparición de neoplasias.

INICIAR TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON TRIPLE ESQUEMA HABITUAL (inhibidor de la calcineurina, antiproliferativos y corticoide)

Se sugiere la utilización de azatioprina o de micofenolato en bajas dosis, ya que disminuye el número de reactivaciones, así como también iniciar terapia con dosis habituales pero tratar de suspender tempranamente el corticoide para reducir la reactivación de la enfermedad y la aparición de neoplasias.

Asistencia ventricular

El primer caso de asistencia circulatoria mecánica en enfermedad de Chagas como un puente para trasplante se publicó en 1994 (21). Desde entonces se han informado pocos datos, probablemente debido a restricciones financieras.

Usando la misma tecnología, 6 pacientes se sometieron a implante de asistencia ventricular izquierda (paracorpórea) y se observó disfunción grave de ventrículo derecho en solo 1 paciente (22).

Recientemente se ha sometido a dispositivos a pacientes con miocardiopatía dilatada chagásica. En 2016 se publicó un informe de caso de disfunción biventricular severa que se sometió a soporte circulatorio mecánico biventricular durante más de 6 meses, seguido de una cirugía de trasplante exitosa (23). Además, según otro informe reciente de trasplante cardíaco, 3 de 11 pacientes con miocardiopatía chagásica (27%) tenían soporte circulatorio mecánico en el momento del trasplante (2 pacientes tenían un dispositivo de asistencia ventricular paracorpórea en una configuración biventricular y 1 paciente tenía un Heart Mate II® (24).

Se informó, además, el uso exitoso de la oxigenación por membrana extracorpórea en la miocarditis chagásica fulminante como un puente al trasplante (25).

Las características favorables de los pacientes chagásicos, que generalmente son más jóvenes y tienen menos comorbilidades, podrían ser una ventaja para una indicación de soporte circulatorio mecánico en miocardiopatía chagásica avanzada; sin embargo, pueden experimentar disfunción frecuente del ventrículo derecho (VD), aneurismas apicales del ventrículo izquierdo y trombos murales (26).

El corazón artificial total (TAH) puede proporcionar soporte circulatorio mecánico en pacientes descompensados con disfunción biventricular grave hasta el momento del trasplante cardíaco, mientras se evita la terapia inmunosupresora y se extrae el órgano más afectado por el organismo causante.

La enfermedad de Chagas se está convirtiendo en una causa cada vez más reconocida de miocardiopatía dilatada fuera de América Latina, donde es endémica, debido a los cambios de población y la migración. Aunque puede considerarse una contraindicación relativa debido a la reactivación potencial del organismo causante con la terapia de inmunosupresión, el trasplante cardíaco es una opción terapéutica para la cardiomiopatía en etapa terminal debida a la enfermedad de Chagas

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se indica trasplante cardíaco como tratamiento de la miocardiopatía en fase terminal.	I	A
– El benznidazol se indica en pacientes trasplantados chagásicos con reactivación de la enfermedad.	II	A
– Se debe utilizar PCR para detección temprana y seguimiento de las reactivaciones.	II	A
– Utilizar esquema habitual, pero con dosis bajas de micofenolato o azatioprina.	II	B
– La asistencia ventricular puede proporcionar soporte circulatorio mecánico en pacientes descompensados con disfunción biventricular grave hasta el momento de la TxC.	II	A
– La arritmia ventricular en tormenta eléctrica es indicación de trasplante o asistencia ventricular o ambos.	II	A

BIBLIOGRAFÍA

1. Datos y cifras de la Enfermedad de Chagas de la OMS (Organización Mundial de la Salud). 27/4/2019. [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
2. Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI, Cunha Neto E, Issa VS. Chronic Chagas Heart Disease Management: from Etiology to Cardiomyopathy Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(12):1510-24.
3. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg* 2001;71(6):1833-8.
4. Campos SV, Strabelli TM, Amato Neto V, Silva CP, Bacal F, Bocchi EA, et al. Risk factors for Chagas' disease reactivation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(6):597-602.
5. Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin AO, Uip D, Bacal F, Higuchi ML, et al. Heart transplantation for chronic Chagas' heart disease. *Ann Thorac Surg* 1996; 61(6):1727-33.
6. De Paula Antunes Teixeira V, dos Reis MA, Mahler Araújo MB, Silveira SA, et al. Comparação do parasitismo da veia central da supra-renal com o de outros tecidos em chagásicos crônicos. *Rev SocBras MedTrop* 1991; 24:73-78.
7. Lewis MD, Fortes FA, Taylor MC, Burrell-Saward H, McLatchie AP, Miles MA, et al. Bioluminescence imaging of chronic *Trypanosoma cruzi* infections reveals tissue-specific parasite dynamics and heart disease in the absence of locally persistent infection. *Cell Microbiol* 2014;16(9):1285-300.
8. Tanowitz HB, Scherer PE, Mota MM, Figueiredo LM. Adipose Tissue: A Safe Haven for Parasites? *Trends Parasitol* 2017;33(4):276-84.
9. Ferreira AV, Segatto M, Menezes Z, Macedo AM, Gelape C, de Oliveira Andrade L, et al. Evidence for *Trypanosoma cruzi* in adipose tissue in human chronic Chagas disease. *Microbes Infect* 2011; 13(12-13):1002-5.
10. Trindade S, Rijo-Ferreira F, Carvalho T, Pinto-Neves D, Guegan F, Aresta-Branco F, et al. *Trypanosoma brucei* Parasites Occupy and Functionally Adapt to the Adipose Tissue in Mice. *Cell Host Microbe* 2016; 19(6):837-48.
11. Bocchi EA, Fiorelli A; First Guideline Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20(6):637-45.
12. Almeida DR, Carvalho AC, Branco JN. Transplante cardíaco em cardiomiopatia chagásica: experiência com esquema modificado de imunossupressão. *Arq Bras Cardiol* 1995; 65: 1-19.
13. Shijman AG, Vigliano C, Burgos J, Favaloro R, Perrone S, Languens R, et al. Early diagnosis of recurrence of *Trypanosoma cruzi* infection by polimerase chain reaction after heart transplantation of a chronic chagas heart disease patient. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19:1114-7.
14. Bestetti RB, Theodoropoulos TA. A systematic review of studies on heart transplantation for patients with end-stage Chagas' heart disease. *J Card Fail* 2009;15(3):249-55.
15. Bocchi EA, Bellotti G, Uip D, Kalil J, de Lourdes Higuchi M, Fiorelli A, et al. Long-term follow-up after heart transplantation in Chagas' disease. *Transplant Proc* 1993; 25(1 Pt 2):1329-30.
16. Fiorelli AI, Stolf NA, Honorato R, Bocchi E, Bacal F, Uip D, et al. Later evolution after cardiac transplantation in Chagas' disease. *Transplant Proc* 2005; 37(6):2793-8.
17. Bocchi EA, Higuchi ML, Vieira ML. Higher incidence of malignant neoplasms after heart transplantation for treatment of chronic Chagas' heart disease. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17(4):399-405.
18. Benatti RD, Oliveira GH, Bacal F. Heart Transplantation for Chagas Cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36(6):597-603.
19. Bacal F, Silva CP, Pires PV, Mangini S, Fiorelli AI, Stolf NG, et al. Transplantation for Chagas' disease: an overview of immunosuppression and reactivation in the last two decades. *Clin Transplant* 2010; 24(2):E29-34.
20. Gregoriotti V, Perrone SV. 15 Años de Experiencia de Trasplante Cardíaco en la Miocardiopatía Dilatada Chagásica. *Revista STALYC* 2013; 12.
21. Bocchi EA, Vieira ML, Fiorelli A, Hayashida S, Mayzato M, Leirner A, et al. Hemodynamic and neurohormonal profile during assisted circulation with heterotopic artificial ventricle followed by heart transplantation. *Arq Bras Cardiol* 1994; 62(1):23-7.
22. Moreira LF, Galantier J, Benício A, Leirner AA, Cestari IA, Stolf NA. Left ventricular circulatory support as bridge to heart transplantation in Chagas' disease cardiomyopathy. *Artif Organs* 2007;31(4):253-8.
23. Ruzza A, Czer LS, De Robertis M, Luthringer D, Moriguchi J, Kobashigawa J, et al. Total Artificial Heart as Bridge to Heart Transplantation in Chagas Cardiomyopathy: Case Report. *Transplant Proc* 2016; 48(1):279-81.
24. Kransdorf EP, Czer LS, Luthringer DJ, Patel JK, Montgomery SP, Velleca A, et al. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy in the United States. *Am J Transplant* 2013; 13(12):3262-8.
25. Durães AR, Figueira FA, Lafayette AR, Martins Jde C, de Sá JC. Use of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in fulminant chagasic myocarditis as a bridge to heart transplant. *Rev Bras Ter Intensiva* 2015; 27(4):397-401.
26. Nunes Mdo C, Barbosa Mde M, Brum VA, Rocha MO. Morphofunctional characteristics of the right ventricle in Chagas' dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2004;94(1):79-85.

CAPÍTULO X

ARRITMIAS EN LA ENFERMEDAD DE CHAGAS-MAZZA

Coordinador

Dr. Máximo Senesi

Dr. Damián Azocar

Dr. Luis Barja

Dr. Gustavo Ceconi

Dr. Gustavo Costa

Redactores

Dr. Carlos Labadet

Dr. Daniel Ortega

Dra. Analía Paolucci

Dr. Gonzalo Pérez Torello

Metodología de estudio

Detectado un paciente con serología positiva se deberá establecer cuál es el grado de enfermedad cardíaca.

Evaluación común a todos los trastornos del ritmo cardíaco

- Interrogatorio. Con especial atención en la sintomatología, hora del día en que se produjeron los síntomas, posición (de pie, supina, etc.), situación en que estos ocurrieron (reposo, esfuerzo, relación sexual, etc.), situaciones psicológicas, etc. Evaluación de la acción medicamentosa y posibles efectos adversos.
- Examen semiológico completo. Frecuencia cardíaca. Variación inspiratoria y espiratoria. Posición acostada y de pie.
- Laboratorio de rutina incluyendo hormonas tiroideas.
- ECG convencional de 12 derivaciones. Maniobras bradicardizantes y taquicardizantes (compresión del seno carotídeo, maniobra de Valsalva, estrés arritmogénico, ejercicio isométrico).
- Telerradiografía de tórax (frente y perfil).
- El valor de la ecocardiografía y el Doppler en la enfermedad de Chagas con arritmias radica en:
 - Detección temprana de alteraciones de los diámetros ventriculares y su posterior seguimiento en la etapa subclínica de la enfermedad.
 - Determinación de las funciones sistólica y diastólica.
 - Establecer alteraciones de motilidad parietal con zonas de hipocinesia, acinesia y/o discinesia.
 - Detección de aneurismas ventriculares y trombos intracavitarios.
 - Presencia de derrame pericárdico.
- Ergometría
Se analizan:
 - Existencia de trastornos de conducción intraesfuerzo o en el período de recuperación (auriculoventriculares y/o intraventriculares).
 - Detección de arritmias auriculares y ventriculares.
 - Determinación de la capacidad funcional.
 - Evaluación del cronotropismo.
 - Comportamiento de la presión arterial.
- ECG dinámico sistema Holter de 24 horas
- Resonancia nuclear magnética con gadolinio intravenoso. Mediante la técnica de realce tardío se puede evidenciar presencia de fibrosis o edema o ambos. Cabe recordar que este es el procedimiento de referencia (patrón oro) para valoración de volúmenes y función ventricular.
- Estudio electrofisiológico
Permite investigar:
 - Función del nódulo sinusal.
 - Conducción intraauricular.
 - Arritmias y su mecanismo.
- Exploración del sistema nervioso autónomo
 - Maniobra postural activa.
 - Prueba de hiperventilación.
 - Maniobra de Valsalva.
 - Tilt test.

Fisiopatología de las arritmias

La fisiopatología de la muerte súbita en la miocardiopatía dilatada chagásica no difiere, en general, de las miocardiopatías dilatadas de otro origen. En esta etapa de la enfermedad tienen un papel importante la disminución de la contractilidad del ventrículo izquierdo, la mala fracción de eyección y, en muchos casos, la presencia de aneurisma de punta o posterobasal, que genera arritmias ventriculares malignas que utilizan la presencia de múltiples focos de fibrosis para la génesis de arritmias ventriculares por reentrada. Entre los factores moduladores, la hiperactividad adrenérgica y las alteraciones iónicas (de origen farmacológico) pueden precipitar la muerte súbita. Por otra parte, la disfunción autonómica tiene una acción importante en la génesis de muerte súbita, ya que la inervación no uniforme del corazón del paciente chagásico puede dar por resultado una dispersión mayor de la refractariedad ventricular. La disautonomía puede generar bradicardias extremas y efectos sobre la conducción cardíaca, que también sería responsable de la aparición de cuadros sincopales y muerte súbita (1, 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 138(12):e169-e209.
2. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet* 2018; 391(10115):82-94.

A - Disfunción del nódulo sinusal

Esta entidad es un trastorno progresivo que, en el marco de la enfermedad de Chagas, se asocia entre otras causas a la disautonomía generada por la propia patología. Los pacientes presentan una respuesta cronotrópica insuficiente a estímulos tanto fisiológicos como farmacológicos.

Los pacientes que requieren implante de marcapasos por enfermedad de Chagas son significativamente más jóvenes que aquellos que no padecen de ella.

La indicación principal para esta entidad es el implante de un marcapasos definitivo según las siguientes referencias:

Indicación de marcapasos

Clase I

- Disfunción del nódulo sinusal irreversible, espontánea o inducida por fármacos necesarios e insustituibles, con síncope, presíncope o mareos y/o insuficiencia cardíaca relacionados con la bradicardia o pausas sinusales (Nivel de evidencia C) (1, 2).
- Intolerancia a los esfuerzos claramente relacionada con incompetencia cronotrópica (Nivel de evidencia C) (3, 4).
- Síndrome taquicardia-bradicardia, con taquiarritmias auriculares paroxísticas no controlables con tratamiento medicamentoso tolerado o ablación, y con pausas significativas sintomáticas posteriores a la terminación de la taquiarritmia. Se indica implante de marcapasos definitivo como paso previo a la optimización de tratamiento medicamentoso y/o a la ablación del nódulo AV (Nivel de evidencia C) (5-8).

Clase IIa

- Disfunción del nódulo sinusal oligosintomática con incompetencia cronotrópica y frecuencia menor de 40 latidos por minuto en vigilia (Nivel de evidencia C).
- Síncope de etiología no definida con hallazgos significativamente patológicos en un estudio electrofisiológico invasivo (Nivel de evidencia C).

Clase III

- Disfunción del nódulo sinusal en pacientes asintomáticos (Nivel de evidencia C) (9-15).
- Disfunción del nódulo sinusal con síntomas de los cuales, si bien son relacionables, se descartó su dependencia de la bradicardia o se documentó otra etiología causal (Nivel de evidencia C) (16, 17).

Recomendaciones para la indicación del modo de estimulación

Clase I

- DDD/R si coexiste con deterioro de la conducción aurículoventricular (Nivel de evidencia B) (18, 20).
- AAI/R con reversión automática a DDD/R (en marcapasos bicameral) si existe deterioro de la conducción aurículoventricular intermitente (Nivel de evidencia B) (18-20).

Clase IIa

- VVI/R (en marcapasos unicamerales) en pacientes que padezcan de comorbilidades significativas determinantes de su expectativa o de su calidad de vida, sin evidencia de conducción ventriculoauricular (Nivel de evidencia C).

Clase III

- VVI/R, VDD/R en presencia de conducción ventriculoauricular demostrada (Nivel de evidencia C).
- AAI/R si existe deterioro de la conducción aurículoventricular (Nivel de evidencia C).

Recomendaciones para activar la respuesta en frecuencia

De acuerdo con la cardiopatía, las enfermedades asociadas y el estilo de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sharma AD, Rizo-Patrón C, Hallstrom AP, et al. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial. *Heart Rhythm* 2005; 2:830-4.
2. Sweeney MO, Prinzen FW. A new paradigm for physiologic ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:282-8.
3. Maity AK, Ghosh SP, Dasbiswas A, et al. Haemodynamic advantage with single chamber rate responsive pacemakers over dual chamber pacemakers during exercise in chronotropic incompetence. *Indian Heart J* 1992; 44:231-4.
4. Santini M, Ricci R, Puglisi A, et al. Long-term haemodynamic and antiarrhythmic benefits of DDIR versus DDI pacing mode in sick sinus syndrome and chronotropic incompetence. *G Ital Cardiol* 1997; 27:892-900.
5. Kristensen L, Nielsen JC, Pedersen AK, et al. AV block and changes in pacing mode during long-term follow-up of 399 consecutive patients with sick sinus syndrome treated with an AAI/AAIR pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24:358-65.
6. Sutton R, Kenny RA. The natural history of sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986; 9:1110-4.
7. Brodsky M, Wu D, Denes P, et al. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am J Cardiol* 1977; 39:390-5.
8. Meytes I, Kaplinsky E, Yahini JH, et al. Wenckebach A-V block: a frequent feature following heavy physical training. *Am Heart J* 1975; 90:426-30.
9. Northcote RJ, Canning GP, Ballantyne D. Electrocardiographic findings in male veteran endurance athletes. *Br Heart J* 1989; 61:155-60.
10. Viitasalo MT, Kala R, Eisalo A. Ambulatory electrocardiographic recording in endurance athletes. *Br Heart J* 1982; 47:213-20.
11. Gadler F, Valzania C, Linde C. Current use of implantable electrical devices in Sweden: data from the Swedish pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator registry. *Europace* 2015; 17:69-77.
12. Armaganijan LV, Toff WD, Nielsen JC, et al. Are elderly patients at increased risk of complications following pacemaker implantation? A meta-analysis of randomized trials. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35:131-4.
13. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, et al. 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm* 2017; 14:e503-51.
14. George KP, Wolfe LA, Burggraf GW. The 'athletic heart syndrome'. A critical review. *Sports Med* 1991; 11:300-30.
15. Lee JZ, Ling J, Diehl NN, et al. Mortality and cerebrovascular events after heart rhythm disorder management procedures. *Circulation* 2018; 137:24-33.
16. Sharma AD, Rizo-Patrón C, Hallstrom AP, et al. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial. *Heart Rhythm* 2005; 2:830-4.
17. Sweeney MO, Prinzen FW. A new paradigm for physiologic ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:282-8.
18. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, et al. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. *Circulation* 1997; 96:260-6.
19. Saito D, Matsubara K, Yamanari H, et al. Effects of oral theophylline on sick sinus syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1199-204.
20. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2016; 134:e282-93.

B - Bloqueos auriculoventriculares

Los pacientes con enfermedad de Chagas pueden presentar bloqueo auriculoventricular (AV) de primero, segundo o tercer grado. En estudios de poblaciones en áreas endémicas se observó que los pacientes con enfermedad de Chagas tuvieron 4 veces más probabilidad de presentar bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado y 13 veces más probabilidades de requerir un implante de marcapasos en comparación con la población general.

Ante el requerimiento de indicación de un marcapasos y para establecer la modalidad de estimulación, deben tenerse en cuenta la existencia de arritmias asociadas, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la calidad de vida, la condición física del paciente y la necesidad de mantener la sincronía AV.

Bloqueo AV de primer grado

Recomendaciones

Clase I

- Bloqueo AV de primer grado irreversible con mareos, presíncope o síncope cuyo estudio electrofisiológico muestra una localización intrahisiana o infrahisiana y con agravamiento por estimulación auricular o prueba farmacológica (Nivel de evidencia B).

Clase IIa

- Bloqueo AV de primer grado con síntomas que son claramente atribuibles al bloqueo auriculoventricular (S6.4.4-34 – S6.4.4-37) (Nivel de evidencia C).

Clase III.

- Bloqueo AV de primer grado asintomático con QRS angosto (Nivel de evidencia C).

Bloqueo AV de segundo grado

Recomendaciones

Clase I

- Bloqueo AV de segundo grado sintomático permanente o intermitente, irreversible o provocado por fármacos necesarios o insustituibles (Nivel de evidencia B).
- Bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II sintomático (Nivel de evidencia B).
- Bloqueo AV de segundo grado irreversible, asintomático, asociado con arritmias ventriculares que necesitan tratamiento con fármacos depresores de la conducción (Nivel de evidencia B).

Clase IIa

- Bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II, asintomático, permanente o intermitente (Nivel de evidencia B).
- Bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz I con síntomas que son claramente atribuibles al BAV (S6.4.4-34 – S6.4.4-37) (Nivel de evidencia C).
- Bloqueo AV 2:1 permanente asintomático.

Clase III

- Bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz I asintomático (S6.4.1-1 – S6.4.1-7) (Nivel de evidencia C).
- Bloqueo AV 2:1 asintomático intermitente (S6.4.1-1 – S6.4.1-7) (Nivel de evidencia C).

Bloqueo AV de tercer grado

Recomendaciones

Clase I

- Bloqueo AV completo, permanente o intermitente, de causa no reversible (Nivel de evidencia A).

Clase III

- Bloqueo AV completo transitorio por acción medicamentosa o química o cualquier otra causa reversible.

Recomendaciones para la indicación del modo de estimulación

Clase I

- DDD/R con disfunción del nódulo sinusal (Nivel de evidencia A).
- DDD/R con conducción ventriculoauricular (Nivel de evidencia B).
- VVI/R con fibrilación auricular permanente (Nivel de evidencia B).

Clase IIb

- VDD con función sinusal normal (Nivel de evidencia B).

Clase III

- AAI/R o VVI/R con conducción ventriculoauricular (Nivel de evidencia B).
- VDD con disfunción del nódulo sinusal (Nivel de evidencia B).

BIBLIOGRAFÍA

1. Pimenta J, Miranda M, Silva LA. Abnormal atrioventricular nodal response patterns in patients with long-term Chagas' disease. *Chest* 1980; 78:310-5.
2. Marcolino MS, Palhares DM, Ferreira LR, Ribeiro AL. Electrocardiogram and Chagas disease: a large population database of primary care patients. *Glob Heart* 2015; 10:167-72. doi: 10.1016/j.gheart.2015.07.001
3. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimarães AC, Sleigh AC, Ramos NB, et al. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation* 1987; 75:1140-5.
4. Ribeiro AL, Marcolino MS, Prineas RJ, Lima-Costa MF. Electrocardiographic abnormalities in elderly Chagas disease patients: 10-year follow-up of the Bambui Cohort Study of Aging. *J Am Heart Assoc* 2014; 3:e000632. doi: 10.1161/JAHA.113.000632
5. Porto CC. O eletrocardiograma no prognóstico e evolução da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1964; 17:313-46.
6. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first-degree AV block: class I, II, or III? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19:747-51.
7. Kim YH, O'Nunain S, Trouton T, et al. Pseudo-pacemaker syndrome following inadvertent fast pathway ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4:178-82.
8. Dhingra RC, Denes F, Wu D, et al. The significance of second-degree atrioventricular block and bundle branch block. Observations regarding site and type of block. *Circulation* 1974; 49:638-46.
9. Gadler F, Valzania C, Linde C. Current use of implantable electrical devices in Sweden: data from the Swedish pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator registry. *Europace* 2015; 17:69-77.
10. Armaganjian LV, Toff WD, Nielsen JC, et al. Are elderly patients at increased risk of complications following pacemaker implantation? A meta-analysis of randomized trials. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35:131-4.

11. Lee JZ, Ling J, Diehl NN, et al. Mortality and cerebrovascular events after heart rhythm disorder management procedures. *Circulation* 2018;137:24-33.
12. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first-degree AV block: class I, II, or III? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:747-51.
13. Barold SS, Ilercil A, Leonelli F, et al. First-degree atrioventricular block. Clinical manifestations, indications for pacing, pacemaker management & consequences during cardiac resynchronization. *J Interv Card Electrophysiol* 2006;17:139-52.
14. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *Pacemaker Selection in the Elderly Investigators*. *N Engl J Med* 1998; 338:1097-104.
15. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinusnode dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346:1854-62.
16. Kerr CR, Connolly SJ, Abdollah H, et al. Canadian Trial of Physiological Pacing: effects of physiological pacing during long-term follow-up. *Circulation* 2004; 109:357-62.
17. Dretzke J, Toff WD, Lip GY, et al. Dual chamber versus single chamber ventricular pacemakers for sick sinus syndrome and atrioventricular block. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003710.
18. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003; 107:29327.
19. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288:3115-23.
20. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005; 353:145-55.
21. Ellenbogen KA, Stambler BS, Orav EJ, et al. Clinical characteristics of patients intolerant to VVIR pacing. *Am J Cardiol* 2000; 86:59-63.
22. Kindermann M, Hennen B, Jung J, et al. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:192737.
23. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009; 361:2123-34.
24. Albertsen AE, Mortensen PT, Jensen HK, et al. Adverse effect of right ventricular pacing prevented by biventricular pacing during long-term follow-up: a randomized comparison. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12:767-72.
25. Slotwiner DJ, Raitt MH, Del-Carpio Muñoz F, et al. Impact of physiologic versus right ventricular pacing among patients with left ventricular ejection fraction greater than 35%: a systematic review for the 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018;In press.
26. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26:71222.
27. Stockburger M, Gómez-Doblas JJ, Lamas G, et al. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multicentre international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail* 2011; 13:633-41.
28. Kronborg MB, Mortensen PT, Poulsen SH, et al. His or para-His pacing preserves left ventricular function in atrioventricular block: a double-blind, randomized, crossover study. *Europace* 2014; 16:1189-96.
29. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, et al. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-Hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1938-45.

C - Bloqueos intraventriculares

La fibrosis difusa observada en esta enfermedad tiene predilección por el sistema exitoconductor y afecta el nodo sinusal, el nodo auriculoventricular y el sistema de his Purkinje (1, 2). El bloqueo de rama derecha (BRD) solo o asociado con hemibloqueo anterior izquierdo (HAI) son los trastornos de conducción más comunes de la cardiopatía chagásica, aunque de escaso valor pronóstico (3, 4). El BRD, completo o incompleto, se observa en 10 al 50% de los pacientes chagásicos y es 7 a 10 veces más frecuente que en pacientes con serología negativa (3).

El bloqueo de rama izquierda (BRI) y el hemibloqueo posterior izquierdo (HPI) son menos frecuentes y su presencia se vincula con un pronóstico desfavorable (1-7).

Indicación de marcapasos definitivo

El bloqueo AV avanzado y la enfermedad del nodo sinusal son las principales indicaciones de marcapasos en la enfermedad de Chagas. Las recomendaciones son semejantes a las publicadas en el Consenso de marcapasos y resincronizadores de la Sociedad Argentina de Cardiología (5) y están contempladas en la sección de BAV y ENS.

Recomendaciones

Clase I

- Bloqueo de rama alternante (Nivel de evidencia C).

Clase IIa

- Síncope en pacientes con bloqueo bifascicular sin necesidad de demostrar bloqueo AV avanzado, cuando otras causas probables fueron descartadas, específicamente la taquicardia ventricular (TV) (Nivel de evidencia B).
- Síncope en pacientes con bloqueo intrahisiano o infrahisiano con intervalo HV mayor de 70 ms (Nivel de evidencia B).

- Hallazgo en el estudio electrofisiológico de un intervalo HV marcadamente prolongado (igual a 100 ms o mayor) en pacientes asintomáticos (Nivel de evidencia B).
- Hallazgo en el estudio electrofisiológico de bloqueo infrahisiano, que no es fisiológico, inducido por estimulación o fármacos (Nivel de evidencia B).

Clase III

- Bloqueo bifascicular sin bloqueo AV ni síntomas (Nivel de evidencia B).
- Bloqueo bifascicular con BAV de primer grado sin síntomas (Nivel de evidencia B).

Recomendaciones para la indicación del modo de estimulación

Clase I

- VVI/R con fibrilación auricular permanente (Nivel de evidencia B).
- DDD/R con disfunción sinusal (Nivel de evidencia B).
- DDD/R con conducción VA retrógrada (Nivel de evidencia B).

Clase II

- DDD/R con función sinusal normal sin conducción ventrículo-auricular (Nivel de evidencia C).
- VVI/R sin conducción ventrículo-auricular retrógrada (Nivel de evidencia C).
- VDD con función sinusal normal (Nivel de evidencia C).

Clase III

- AAI/R (Nivel de evidencia B).
- VVI/R con conducción ventrículo-auricular retrógrada (Nivel de evidencia B).
- VDD con disfunción sinusal (Nivel de evidencia B).

D - Arritmias supraventriculares

La fibrilación auricular se presenta en hasta un 5% de los pacientes con enfermedad de Chagas, pero es más prevalente en pacientes en estadios avanzados. Su presencia es un predictor de mortalidad y un factor de riesgo de ACV independiente de la función ventricular (1). Con frecuencia la forma de presentación clínica es un síndrome taquicardia-bradicardia que complica el manejo farmacológico. Se cuenta con escasa evidencia sobre la utilidad del aislamiento de venas pulmonares y se postula que la fibrosis auricular desempeña un papel importante en la génesis de FA en la enfermedad de Chagas (6).

Otras arritmias supraventriculares no difieren en su tratamiento, ya sea farmacológico o invasivo, que el señalado en los consensos respectivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2018;138(12):e169-e209.
2. Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL; Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of Cardiology. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:767-76. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.046
3. Ribeiro AL, Sabino EC, Marcolino MS, Salemi VM, Ianni BM, Fernandes F, et al. Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Electrocardiographic abnormalities in *Trypanosoma cruzi* seropositive and seronegative former blood donors. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7:e2078.
4. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet* 2018;391(10115):82-94. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31612-4
5. Labadet C, Retyk E. Consenso de Marcapasos, Resincronizadores y Cardiodesfibriladores de la Sociedad Argentina de Cardiología 2018. En prensa.
6. Díaz JO, Rueda CA. Atrial Arrhythmias in Chagas' Disease. *J Atr Fibrillation* 2018; 11(4):2089.
7. Rosenbaum M, Elizari M, Lazzari J, et al. QRS Patterns heralding the development of complete heart block with particular emphasis on right bundle branch block with left posterior hemiblock. In: Sandoe E, Flented Jensen E, Olesen K (eds). Symposium on cardiac arrhythmias. Elsinore, Denmark. Sodertalje, Sweden: Astra; 1970. p.149.

E - Estimulación hisiana y parahisiana

Desde los inicios de la estimulación cardíaca, el sitio de elección fue el ápex del ventrículo derecho. En los últimos años se ha demostrado que la estimulación definitiva desde dicho sitio presenta efectos deletéreos, como el deterioro de la función contráctil producida por la disincronía eléctrica ventricular izquierda, generada por la

alteración en la secuencia de activación (1-5). A partir de allí surgieron variados estudios para evaluar diferentes sitios de estimulación con el objetivo de mantener la sincronía eléctrica y se realizaron distintos trabajos para ubicarlo. En ellos se evaluaron los efectos hemodinámicos y eléctricos en la activación ventricular artificial, comparando los diferentes sectores (6,7).

En líneas generales, para ser considerado un sitio ideal, se plantea la necesidad de que presente las siguientes características:

- La estimulación en dicho sitio se traduce en una activación eléctrica y mecánica lo más cercana a lo fisiológico.
- Presenta adecuados parámetros eléctricos (detección, umbrales).
- Se asocia con un bajo riesgo de complicaciones.
- Es técnicamente fácil implementar.
- Dichas características se perpetúan en el tiempo.

Se intentó validar el sitio óptimo mediante diferentes métodos, tanto invasivos como no invasivos: tiempos de activación intracavitarios en estudio electrofisiológico, ecocardiograma, resonancia cardíaca, cámara gamma, o mediante el método electrocardiográfico con análisis de varianza para el monitoreo *on line* de la sincronía eléctrica (2,11,12).

Esos estudios concluyeron, en su mayoría, que el sitio que reúne dichas características está a nivel parahisiano e hisiano (7,8,16). Al comparar ambas técnicas también surgen diferencias que describiremos más adelante con especial hincapié en la utilidad en la enfermedad de Chagas. Existe escasa evidencia en la actualidad sobre estimulación parahisiana e hisiana en pacientes chagásicos (9,10). Otaviano da Silva y cols. llevaron a cabo un estudio en 30 pacientes chagásicos, en clase funcional I con indicación de marcapasos definitivo por diferentes causas. Se realizó el implante a nivel septal y se evaluó mediante consumo de O₂ en ejercicio, clase funcional, ecocardiograma a las 24-48 horas del implante y al año de este. Se concluyó que no existe diferencia significativa desde el punto de vista funcional y morfológico en pacientes chagásicos con FEy conservada al año de seguimiento, permanecen asintomáticos y mantienen la capacidad funcional (9).

Al tratarse de una técnica de pocos años de implementación en el mundo, a pesar de sus resultados promisorios, la adopción de este tipo de estimulación por todos los grupos aun no se ha concretado. Actualmente se están desarrollando herramientas para facilitar el implante, si bien no existe consenso acerca de la necesidad de herramientas especiales para implantar un catéter convencional con fijación activa. Varios grupos están utilizando el método de monitoreo *on line* de la sincronía eléctrica, pero tampoco existe consenso todavía, dado lo novedoso del sistema (11-13).

La estimulación parahisiana, además de los beneficios demostrados en la población general, les aporta a los pacientes chagásicos, un beneficio adicional. Es más segura en estos pacientes, dado que se realiza sobre la vertiente ventricular del haz de His. Al ser frecuente la progresión de los trastornos de la conducción en la enfermedad de Chagas, en caso de desplazamientos, aunque menos frecuentes que los producidos en los implantes a nivel hisiano, estos se producen hacia la punta del VD, provocando menor riesgo de asistolia. La estimulación hisiana no se aplica para pacientes con altas posibilidades de desarrollar trastornos de la conducción, como los pacientes chagásicos; por lo tanto, debe considerarse en este grupo la estimulación parahisiana.

Los trastornos de la conducción más frecuentes en la enfermedad de Chagas pueden ser corregidos mediante la estimulación: en presencia de hemibloqueo anterior izquierdo (HBAI), la activación en el implante parahisiano se produce desde la base a la punta, salteando el trastorno de conducción a través de la activación del tejido miocárdico, normalizando el eje eléctrico (14).

En presencia de BRD, este puede también normalizarse en la mayoría de los casos mediante la estimulación parahisiana (14).

Los pacientes chagásicos presentan umbrales de estimulación mayores en comparación con la cardiopatía coronaria, probablemente por la fibrosis parcheada (15,16). Los umbrales de estimulación son menores en la estimulación parahisiana en comparación con la hisiana.

En comparación con la estimulación en ápex, además de los efectos deletéreos secundarios a la estimulación desde dicho sitio, se encuentra la posibilidad mayor de presentar aneurismas apicales en la población chagásica. Dicho hallazgo puede dificultar aún más los parámetros eléctricos cuando la ubicación del catéter es a nivel apical, de ese modo se encuentra un beneficio adicional con la estimulación parahisiana.

La técnica de estimulación parahisiana presenta menores tiempos de implante en comparación con la hisiana, sin requerir colocación de catéteres para el mapeo del haz de His, ni de vainas especiales para su implantación.

Todavía no existen guías que hagan referencia concreta a este tipo de estimulación en la población general, pero sí se encuentra en las guías de indicaciones de estimulación mediante marcapasos con insuficiencia cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Akerström F, Pachón M, Puchol A, Jiménez-López J, Segovia D, Rodríguez-Padial L, et al. Chronic right ventricular apical pacing: Adverse effects and current therapeutic strategies to minimize them. *Int J Cardiol* 2014; 173: 351-60.
2. Manolis AS. The Deleterious Consequences of Right Ventricular Apical Pacing: Time to Seek Alternate Site Pacing. *PACE* 2006; 29(3):298-315.
3. Delgado V, Tops LF, Trines SA, Zeppenfeld K, Ajmone Marsan N, Bertini M, et al. Acute Effects of Right Ventricular Apical Pacing on Left Ventricular Synchrony and Mechanics. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* is available at <http://circep.ahajournals.org> DOI:0.1161/CIRCEP.108.814608.
4. The DAVID Trial Investigators. Dual-Chamber Pacing or Ventricular Backup Pacing in Patients with an Implantable Defibrillator. The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288(24):3115-23.
5. Moss AJ. Findings from MADIT II substudies. *Eur Heart J* 2003; 5(Suppl. I):134-8.
6. Leong DP, Mitchell A-M, Salna I, Brooks AG, Gautam Sharma G, et al. Long-Term Mechanical Consequences of Permanent Right Ventricular Pacing: Effect of Pacing Site. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21(10).
7. Zanon F, Barold S. Direct His Bundle and Parahisian Cardiac Pacing. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012; 17(2):70-78.
8. Cantu F, De Filippo P, Cardanp P, De Luca A, et al. Validation of Criteria for Selective His Bundle and Para-Hisian Permanent Pacing. *PACE* 2006; 29.
9. da Silva Júnior O, Mayumi Maeda P, Calzada Borges MC, Salgado de Melo C, Correia D. One-year cardiac morphological and functional evolution following permanent pacemaker implantation in right ventricular septal position in chagasic patients. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012; 45(3):340-5.
10. da Silva Júnior O, Calzada Borges MC, Salgado de Melo C, Antonio Nogueira G, et al. Alternative Sites for Right Ventricular Pacing in Chagas Disease: A Comparative Study of the Mid-Septum and Inflow Tract. *PACE* 2014; 37.
11. Bonomini MP, Ortega DF, Barja LD, Logarzo E, Mangani N, Paolucci A. ECG parameters to predict left ventricular electrical delay. *J Electrocardiol*. doi:10.1016/j.jelectrocard.2018.06.011
12. Bonomini MP, Ortega DF, Barja LD, Mangani N, Arinia PD. Depolarization spatial variance as a cardiac dyssynchrony descriptor. *Biomed-Signal Proces* 2019; 49 : 540-5.
13. de Zuloaga C. Qué aprendimos de Sincronía Biventricular con el uso de “SYNCHROMAX”. *Revista Electrofisiología y Arritmias* 2017IX(2). 2017.
14. Vijayaraman P, Chung MK, Dandamudi G, Upadhyay GA, Krishnan K, Crossley G, et al. Bundle Pacing. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(8).
15. Arce M, Van Grieken J, Femenia F, Arrieta M, McIntyre WF, Baranchuk A. Permanent Pacing in Patients with Chagas' disease. *PACE* 201235.
16. Ortega DF, Barja LD, Logarzo E, Mangani N, Paolucci A, Bonomini MP. Non-selective His bundle pacing with a biphasic waveform: enhancing septal resynchronization. *Europace* 2017; 0:1-7. doi:10.1093/europace/eux098

F - Terapia de resincronización cardíaca

Entre 20% y 30% de los pacientes con enfermedad de Chagas desarrollarán miocardiopatía chagásica crónica. (1,2) En esta fase se produce dilatación de las cámaras, disfunción del VI y destrucción de cardiomiocitos que llevan a fibrosis y escaras. Estos pacientes pueden desarrollar arritmias, tromboembolismo, muerte súbita e insuficiencia cardíaca (2). La enfermedad por sí y la progresión de la miocardiopatía pueden provocar trastornos de conducción progresivos con retraso o disincronía atrioventricular, intraventricular o interventricular (3).

Si bien hasta el 2011, el último Consenso Argentino (4) incluía la indicación de terapia de resincronización cardíaca (TRC) solo para pacientes con “insuficiencia cardíaca avanzada”, cuadro clínico caracterizado por la persistencia de síntomas en clase funcional III-IV de la NYHA, a pesar del tratamiento médico completo y optimizado, los nuevos estudios y guías de insuficiencia cardíaca y dispositivos eléctricos implantables han incluido recomendaciones para todos los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (CF NYHA II-III y IV ambulatorio) (5-8).

En las recomendaciones más recientes se enfatiza el beneficio de la TRC cuando se puede corregir la disincronía auriculoventricular, interventricular y la intraventricular o por lo menos la mayoría de ellas.

Las indicaciones de TRC en los estudios multicéntricos y aleatorizados así como las guías actuales están referidas a pacientes con miocardiopatía isquémico-necrótica o no isquémico-necrótica. No hay referencia a la miocardiopatía chagásica crónica, específicamente.

El mayor beneficio de la TRC actualmente se informa en pacientes con intervalo PR largo, BRI y duración del QRS > a 130 ms; los más beneficiados son los que tienen QRS >150 ms.

Si bien se ha demostrado que el ancho del QRS es predictor independiente de mortalidad, los pacientes con No BRI se benefician menos.

La TRC es también útil en pacientes con fibrilación auricular y bajo pasaje ventricular donde el porcentaje de estimulación biventricular puede, así, ser elevado.

También debe indicarse en pacientes que necesitan estimulación ventricular >40% del tiempo en presencia de disfunción de VI, ya que el BRI inducido por estimulación de VD empeora la función ventricular (7,8).

No existen estudios multicéntricos, aleatorizados sobre TRC en pacientes chagásicos. Algunos estudios retrospectivos han mostrado beneficio, si bien el número de respondedores y la sobrevida de estos son menores que los de la miocardiopatía dilatada y similares a los de la isquémico-necrótica (9). Esto probablemente se deba a la fibrosis y las escaras que suelen observarse a nivel subepicárdico, intramiocárdico, subendocárdico o transmural que presentan los pacientes chagásicos.

De acuerdo con las Guías Brasileñas (10), los pacientes chagásicos con BRD o BRD+HBIA deben demostrar disincronía interventricular e intraventricular por RMN o Eco-Doppler tisular antes de recibir un TRC. Sin embargo, esta práctica no está extendida en el mundo.

En 2014, Ferreira de Araújo y col. evaluaron 72 pacientes, 34 (47,2%) con BRI, 11 (15,3%) con BRI inducido por MP, 26 (36,2%) con BRD+ HBIA y 1 (1,3%) con BAV completo (11). En un seguimiento medio de 46,6 meses fueron respondedores 65,3% de los pacientes y la mortalidad fue del 34,7%.

En 2018, Antonio da Silva Menezes y col. evaluaron 50 pacientes, 60% con BRI (30% BRI inducidos por MP), 10% con BRD y 30% con BRD+HBIA. Hubo 33,3% de no respondedores entre los pacientes con BRI, 40% entre los pacientes con BRD y 46,6% entre los pacientes con BRD+HBIA. La sobrevida de los respondedores fue del 45% a 6 años (9).

Extendiendo las indicaciones de las nuevas Guías de TRC a pacientes chagásicos, hoy en día se podrían proponer las siguientes recomendaciones.

Cabe señalar, que en todos los casos el nivel de evidencia es C ya que por ahora se carece de evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos aleatorizados o de cohortes

con diseño adecuado para alcanzar conclusiones estadísticamente correctas y biológicamente significativas (Nivel A) y tampoco existen datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados (Nivel B).

Recomendaciones para el implante de resincronizador cardíaco

Clase I

- TRC está recomendada en pacientes chagásicos con IC sintomática (al menos 6 meses de evolución) bajo tratamiento médico optimizado, con FEVI <35%, ritmo sinusal y BRI con QRS \geq 150 ms (Nivel de evidencia C).
- TRC está recomendada en pacientes chagásicos con IC sintomática (al menos 6 meses de evolución) bajo tratamiento médico optimizado, con FEVI <35%, ritmo sinusal y BRI con QRS entre 130 y 150 ms (Nivel de evidencia C).
- TRC está recomendada en pacientes chagásicos en IC con FEVI reducida independientemente de la CF, que tienen indicación de estimulación ventricular por bloqueo AV de alto grado o en pacientes en quienes se espera más del 40% de estimulación ventricular. Incluye pacientes con FA (Nivel de evidencia C).

Clase IIa

- Considerar TRC para pacientes chagásicos con IC sintomática (al menos 6 meses de evolución) bajo tratamiento médico optimizado, FEVI \leq 35%, en ritmo sinusal y No BRI, QRS \geq 150 ms. (Nivel de evidencia C).
- Considerar TRC para pacientes chagásicos con IC sintomática (al menos 6 meses de evolución) bajo tratamiento médico optimizado, FEVI \leq 35%, con fibrilación auricular y BRI con QRS \geq 130 ms. Debe asegurarse estimulación biventricular >95-97% ya sea por bloqueo del nódulo AV con fármacos o por ablación (Nivel de evidencia C).

Clase IIb

- Considerar TRC para pacientes chagásicos con IC sintomática (al menos 6 meses de evolución) bajo tratamiento médico optimizado, en ritmo sinusal y No BRI QRS 130-149 ms, FEVI \leq 35% (Nivel de evidencia C).
- Considerar *up-grade* a TRC en pacientes con marcapasos convencionales con alto porcentaje de estimulación VD que presentaron empeoramiento de su función ventricular izquierda a pesar del tratamiento médico optimizado (Nivel de evidencia C).

TRC-D o TRC-P

- Se recomienda TRC-D a aquellos pacientes que reúnan criterios para prevención secundaria de muerte súbita.
- Se recomienda TRC-D a aquellos pacientes que reúnan criterios para prevención primaria de muerte súbita que no sean ancianos, frágiles y que no tengan comorbilidades graves. La expectativa de vida debe ser mayor de 1 año, y el paciente debe conocer y aceptar riesgos y beneficios del CDI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bello Corassa R, Aceijas C, Alves PAB, Garelick H. Evolution of Chagas' disease in Brazil. Epidemiological perspective and challenges for the future: a critical review. *Perspect Public Health* 2017; 137(5):289-95.
2. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 2010; 375 (9723):1388-402.
3. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007; 28(18):2256-95.
4. Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza. *Revista Argentina de Cardiología* 79 (6). Noviembre-Diciembre 2011.
5. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013; 34:2281-329.

6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1495-539.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 18:891-975.
8. Normand C, Linde C, Singh J, Dickstein K. Indications for Cardiac Resynchronization Therapy A Comparison of the Major International Guidelines. *JACC: Heart failure* 2018; 6: 4.
9. da Silva Menezes A, Caetano Lopes C, Freire Cavalcante P, Martins E. Chronic Chagas Cardiomyopathy Patients and Resynchronization Therapy: a Survival Analysis. *Braz J Cardiovasc Surg* 2018;33(1):82-8.
10. Fuganti CJ, Melo CS, Moraes Jr AV, Pachon-Mateos JC, Pereira WL, Galvão Filho SS, et al.; Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular. Diretrizes: Cardiodesfibrilador implantável; infecção em DCEI; papel dos fármacos antiarrítmicos; direção veicular em portadores de DCEI. [accessed: 2016 Jan 21]. Available from: <http://www.deca.org.br/Medica/arquivos/SuplementoRelampa>.
11. Ferreira de Araújo E, Chamlian E, Peroni A, Pereira W, de Aquino S, Rivetti L. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: long-term follow up Terapia de ressincronização cardíaca em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica: seguimento de longo prazo. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014; 29(1):31-6.

G - Arritmias ventriculares

La miocardiopatía de origen chagásico es una de las principales causas de morbilidad en América Latina y particularmente en la Argentina. Se estima que se encuentra presente en el 25- 30% de los pacientes con serología positiva (1). Típicamente produce defectos de la conducción y el automatismo, anormalidades de la motilidad parietal ventricular, insuficiencia cardíaca, fenómenos tromboembólicos y lo que principalmente nos preocupa en este tema: arritmias ventriculares y muerte súbita (MS). Se estima que la MS es responsable de alrededor del 55-65% de las muertes en esta patología y no siempre se encuentra asociada con marcadores clásicos de mortalidad, como el deterioro de la función ventricular (2). Desde las primeras descripciones de Carlos Chagas en 1912 se conoce la importancia de la prevalencia de la muerte súbita en la evolución de esta enfermedad, poniendo énfasis en que se trata de la causa de muerte más frecuente (3). El rango de mortalidad depende del estadio de la enfermedad.

En la serie de Viotti y cols. se observó que, en pacientes sin insuficiencia cardíaca, el 50% de las muertes totales ocurrieron en forma súbita. En este grupo se observó una mortalidad total del 0,5% en pacientes sin alteraciones del ECG, del 2,8% en aquellos con alteraciones solo en el ECG y del 14% en los que presentaban signos de disfunción ventricular asintomática (diámetros aumentados en el ecocardiograma y/o cardiomegalia en la radiografía de tórax) (4). En pacientes en fase dilatada con insuficiencia cardíaca congestiva se encontró una mortalidad total del 50% en el primer año, y del 44% de MS por TV y/o FV como causa más frecuente (1). Desde el punto de vista del cardiólogo clínico, un dato relevante y de observación frecuente lo constituyen los pacientes que presentan arritmias ventriculares sostenidas o episodios de MS reanimada, los cuales no tienen evidencia de disfunción ventricular y requirieron un CDI para prevención secundaria. En las series que analizaron características y predictores de mortalidad total en pacientes con dichas características, el 15-28% no presentaban disfunción ventricular (5, 6).

Fisiopatología

El principal sustrato arritmogénico en la enfermedad de Chagas es la presencia de lesiones necróticas y fibróticas (7). Estas lesiones provocan disrupción de las uniones intercelulares, cambios en los potenciales eléctricos cardíacos y forman las bases de los circuitos reentrantes para la aparición de arritmias ventriculares (8,9). Aunque estas pueden emerger de varios sitios, hay una buena correlación topográfica entre los déficits de perfusión, las alteraciones regionales de la motilidad y los focos de taquicardia ventricular (TV) (10), siendo la región infero-lateral del ventrículo izquierdo (VI) el foco más frecuente. La extensión de la fibrosis miocárdica actualmente puede ser evaluada mediante la presencia de realce tardío del gadolinio en la resonancia magnética cardíaca (RMC), lo cual podría identificar a los pacientes de alto riesgo arrítmico (11,12). Por otro lado, la disautonomía cardíaca probablemente contribuiría a la frecuencia y severidad de las arritmias ventriculares en la enfermedad de Chagas (13, 14). Podría teorizarse que la coexistencia de un miocardio con distintos grados de denervación junto a partes hiperinervadas derivaría en la heterogeneidad electrofisiológica que predisponga a arritmias ventriculares malignas (15, 16).

Recientemente se ha evidenciado, mediante tomografía por emisión de positrones con 18F-fluoro-2-deoxi-D-glucosa, la persistencia de inflamación activa, aun en pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad. Esto podría contribuir a la aparición de TV en estos pacientes, y asociarse a un incremento en su mortalidad (17).

Estratificación de riesgo

El paciente con diagnóstico de enfermedad de Chagas puede presentarse a la consulta de diversas maneras: a) con extrasistolia ventricular en ECG, Holter y/o ergometría, sin formas complejas o repetitivas, con función ventricular preservada o con deterioro leve de esta, b) Insuficiencia cardíaca clínica, con deterioro significativo

de la función ventricular, con arritmias complejas o sin ellas y c) taquicardia ventricular sostenida monomorfa y/o muerte súbita, independientemente de la fracción de eyección (FEy), requiriendo distintos enfoques para su abordaje terapéutico, lo cual analizaremos a continuación.

En estos pacientes deberán evaluarse las características del ECG más allá de la arritmia ventricular. La presencia de trastornos de la conducción intraventricular, sobre todo en las etapas tempranas de la enfermedad, se asocia con peor evolución, especialmente el bloqueo completo de rama derecha, solo o asociado a hemibloqueo anterior izquierdo (18,19). La presencia, en una prueba ergométrica, de extrasístolia ventricular frecuente (más de 7 extrasístoles ventriculares por minuto en cualquier etapa de la prueba), asociada a la evidencia de disautonomía neurovegetativa, expresada por marcada arritmia sinusal durante la maniobra de Valsalva, permitiría identificar sustratos arritmogénicos en pacientes con cardiopatía chagásica subclínica (20). Asimismo, la inducción intraesfuerzo de taquicardia ventricular sostenida, aun en pacientes sin deterioro severo de la función sistólica, es altamente predictiva de muerte súbita (21). El monitoreo electrocardiográfico de 24 horas (Holter) permite determinar la presencia de arritmias ventriculares no sostenidas ocultas o asintomáticas, las cuales son más frecuentes en la enfermedad de Chagas que en otras miocardiopatías. Estas aumentan en frecuencia a medida que la función ventricular se deteriora: 40% en pacientes con leves alteraciones segmentarias de la motilidad, hasta 90% en aquellos con insuficiencia cardíaca clínica (22).

Rassi y cols. elaboraron un puntaje de riesgo sobre seis factores pronósticos independientes, asignándoles una cantidad de puntos proporcionales a su coeficiente de regresión: CF III-IV 5 puntos, evidencia de cardiomegalia en la radiografía de tórax 5 puntos, disfunción sistólica en el ecocardiograma 3 puntos, TVNS en Holter 3 puntos, QRS de bajo voltaje ($<0,5$ mV) 2 puntos y sexo masculino 2 puntos. Se definieron tres grupos de riesgo: riesgo bajo 0-6 puntos, riesgo intermedio 7-11 puntos y riesgo alto 12-20 puntos. La mortalidad para los grupos fue del 10%, 44% y 84%, respectivamente (23).

Recientemente se ha propuesto un puntaje (*score*) predictivo de muerte súbita que utiliza variables sencillas de obtener: dispersión del intervalo QT (3 puntos), síncope (2 puntos), extrasístoles ventriculares (1 punto), disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo (1 punto). Se definieron tres grupos de riesgo: bajo riesgo (0 a 2 puntos), intermedio (3 a 4 puntos) y alto riesgo (>5 puntos). La tasa de MS para los tres grupos fue: 1,5%, 25% y 51%, respectivamente (24). En aquellos pacientes con TV no sostenida en el Holter o en una ergometría y/o sintomáticos por síncope, la realización de un estudio electrofisiológico para inducción de taquiarritmias ventriculares sostenidas mediante estimulación ventricular programada es de gran valor con miras a la estratificación final de riesgo (25), lo que permitiría determinar la indicación de un cardiodesfibrilador implantable (CDI) como prevención de muerte súbita.

Diferentes publicaciones de estudios observacionales han demostrado que el deterioro de la función ventricular izquierda, la CF III-IV, la cardiomegalia y la TV no sostenida son indicadores de mal pronóstico en la enfermedad de Chagas crónica (26-28). Estos hallazgos sugerirían que el comportamiento de la cardiopatía chagásica en presencia de disfunción ventricular no sería diferente de las miocardiopatías dilatadas de etiología isquémico-necrótica o idiopática (29). Estos pacientes pueden ser catalogados como candidatos a recibir un CDI como prevención primaria. Aún así se sabe que no es posible homologar directamente las indicaciones de las guías internacionales a esta patología, ya que no se reclutaron pacientes chagásicos en los ensayos aleatorizados de referencia, por lo cual difícilmente sea aceptada la terapia de CDI de prevención primaria definida solo por variables de función ventricular (2). Estos interrogantes podrían ser contestados por el estudio CHAGASICS, actualmente completando el seguimiento, que evalúa el implante de un CDI vs. tratamiento oral con amiodarona, en más de 1000 pacientes con miocardiopatía chagásica, un puntaje de riesgo de muerte de Rassi ≥ 10 y por lo menos 1 episodio de TV no sostenida en un Holter (30). Nuestra recomendación en los pacientes con disfunción ventricular asociada con síncope o TV no sostenida es la realización de un EEF y, en caso de que tengan TV/FV inducible (independientemente de la tolerancia), se recomienda el implante de un CDI.

Este grupo de pacientes se ha homologado empíricamente a las otras miocardiopatías dilatadas para la indicación de implante de CDI por prevención secundaria de muerte súbita, a pesar de la misma carencia de evidencia que para la prevención primaria. Varios estudios observacionales que compararon el implante de un CDI vs. grupos previos de tratamiento solo con amiodarona evidenciaron una reducción de riesgo del 72% en mortalidad de toda causa, con el mayor beneficio en los pacientes con FEy $<40\%$, sin reducción significativa de mortalidad en aquellos con FEy $\geq 40\%$ (31). La comparación con pacientes con CDI por otras miocardiopatías revela que los pacientes chagásicos tienen mayor prevalencia de arritmias ventriculares, mayor porcentaje de choques apropiados, menor porcentaje de inapropiados, sin diferencias en la mortalidad total (32-34).

En conclusión, a pesar de las limitaciones de la evidencia, en este grupo de pacientes se indica el implante de CDI como prevención secundaria.

Recomendaciones de estudio electrofisiológico

Clase I

- Se indica la realización de un EEF para inducción de TV/FV en pacientes con disfunción ventricular o con discinesias parietales asociadas con síncope no aclarado (Nivel de evidencia B).

Clase IIa

- Se indica la realización de un EEF en los pacientes con síncope no aclarado con TVNS o sin él, sin evidencia de disfunción ventricular ni discinesias (Nivel de evidencia C).
- Se indica la realización de un EEF para inducción de TV/FV en pacientes con disfunción ventricular asociada con TVNS (Nivel de evidencia B).

Clase IIb

Se indica la realización de un EEF en los pacientes con TVNS sin evidencia de disfunción ventricular ni discinesias parietales (Nivel de evidencia C).

Tratamiento

La extrasistolia ventricular aislada es la arritmia más frecuente en la población de pacientes con enfermedad de Chagas y no requeriría tratamiento en aquellos con función ventricular preservada (35,36). Su alta incidencia (>20.000 EV/24 horas) podría inducir disfunción ventricular, generando miocardiopatía, aun sin la presencia de taquicardias frecuentes o incesantes (37,38). La disminución de la incidencia arritmica podría prevenir esta condición. Las drogas antiarrítmicas (DAA) pueden ser útiles en estos pacientes.

Las DAA tienen una eficacia modesta para prevenir recurrencias de TV en pacientes portadores de CDI, sin reducir la mortalidad total (31). Algunos estudios comparativos mostraron que la amiodarona (sobre todo asociada a betabloqueantes) es superior a otras DAA para prevenir recurrencias de TV, con los conocidos efectos adversos cuando se la utiliza crónicamente (39-41). Por ello, el tratamiento con amiodarona debe reservarse como coadyuvante en pacientes con CDI que presentan múltiples choques (32), ya que estos pueden ser deletéreos para la función ventricular del paciente (41).

Recomendaciones de implante de CDI

Prevención primaria

Clase I

- Se indica implante de CDI en pacientes con disfunción ventricular y TVNS e inducción de TV/FV en el EEF (Nivel de evidencia C).

Clase IIa

- El implante de un CDI es razonable en pacientes con síncope de causa no aclarada y con disfunción o discinesia ventricular significativa (Nivel de evidencia C).
- El implante de CDI es razonable en pacientes asintomáticos con disfunción ventricular severa (Nivel de evidencia C).

Prevención secundaria

En los casos de prevención secundaria preferimos homologar las indicaciones de las guías internacionales; por lo tanto, aceptamos:

Clase I

- Se indica el implante de un CDI en los pacientes sobrevivientes de un paro cardíaco secundario a fibrilación ventricular o TV luego de identificar la causa del episodio y de descartar causas reversibles (Nivel de evidencia A).
- Se indica el implante de un CDI en los pacientes que presentaron TV sostenida espontánea con disfunción ventricular (o discinesias parietales asociadas), independientemente de la tolerancia hemodinámica (Nivel de evidencia B).
- Se indica el implante de un CDI en pacientes con disfunción ventricular o discinesias parietales asociadas con síncope no aclarado y TV/FV inducible en el EEF, con independencia de la tolerancia hemodinámica (Nivel de evidencia B).

Clase IIa

- El implante de un CDI es razonable en pacientes con TV sostenida y función ventricular normal (Nivel de evidencia C).

BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso de Arritmias Ventriculares. Consejo de Electrocardiografía, Electrofisiología, Arritmias y Marcapasos "Dr. Antonio Batro". *Rev Argent Cardiol* 2002; 70(Supl 4).
2. Rassi A Jr. Implantable Cardioverter-Defibrillators in patients with Chagas heart disease: misperceptions, many questions and the urgent need for a randomized clinical trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:1241-3.
3. Chagas C. O Mal de Chagas. *Archivos da Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo* 1912; 3:34-66.
4. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, Álvarez MG, et al. Indicadores clínicos de progresión de la miocarditis chagásica crónica. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 1037-44.
5. Cardinalli-Neto A, Greco O, Bestetti R. Automatic Implantable Cardioverter-Defibrillators in Chagas' Heart Disease Patients with Malignant Ventricular Arrhythmias. *Pacing Electrophysiol* 2006; 29:467-70.
6. Cardinelli-Neto A, Bestetti R, Cordeiro J, Rodrigues V. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:1236-40.
7. Rossi MA, Tanowitz HB, Malvestio LM, Celes MR, Campos EC, Biefari V, Prado CM. Coronary microvascular disease in chronic Chagas cardiomyopathy including an overview on history, pathology, and other proposed pathogenic mechanisms. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4:e674.
8. Milei J, Pesce R, Valero E, Muratore C, Beigelman R, Ferrans VJ. Electrophysiologic-structural correlations in chagasic aneurysms causing malignant arrhythmias. *Int J Cardiol* 1991; 32:65-73.
9. de Paola AA, Horowitz LN, Miyamoto MH, Pinheiro R, Ferreira DF, Terzian AB, et al. Angiographic and electrophysiologic substrates of ventricular tachycardia in chronic Chagasic myocarditis. *Am J Cardiol* 1990; 65:360-3.
10. Sarabanda AV, Sosa E, Simões MV, Figueiredo GL, Pintya AO, Marin- Neto JA. Ventricular tachycardia in Chagas' disease: a comparison of clinical, angiographic, electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between patients presenting with either sustained or nonsustained forms. *Int J Cardiol* 2005; 102:9-19.
11. Mello RP, Szarf G, Schwartzman PR, Nakano EM, Espinosa MM, Szejnfeld D, et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging can identify the risk for ventricular tachycardia in chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol* 2012; 98: 421-30.
12. Strauss DG, Cardoso S, Lima JA, Rochitte CE, Wu KC. ECG scar quantification correlates with cardiac magnetic resonance scar size and prognostic factors in Chagas' disease. *Heart* 2011; 97:357-61.
13. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* 2007; 115:1109-23.
14. Junqueira LF Jr. Insights into the clinical and functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012; 45:243-52.
15. Miranda CH, Figueiredo AB, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2011; 52:504-10.
16. Chen LS, Zhou S, Fishbein MC, Chen PS. New perspectives on the role of autonomic nervous system in the genesis of arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:123.27.
17. Shapiro H, Meymandi S, Shivkumar K, Bradfield J. Cardiac inflammation and ventricular tachycardia in Chagas disease. *Heart Rhythm Case Reports* 2017; 3:392-5.
18. Maguire J, Hoff R, Sherlock I. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community *Circulation* 1987; 75(6): 1140-5.
19. Ribeiro A, Marcolino M, Prineas R. Electrocardiographic Abnormalities in Elderly Chagas Disease Patients: 10-Year Follow-Up of the Bambuí Cohort Study of Aging. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000632.
20. Costa HS, Nunes MC, Souza AC, Lima MM, Carneiro RB, Sousa GR, et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and vagal dysfunction in Chagas disease patients with no apparent cardiac involvement. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015; 48: 175-80.
21. de Paola AA, Gomes JA, Terzian AB, Miyamoto MH, Martínez Fo EE. Ventricular tachycardia during exercise testing as a predictor of sudden death in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Br Heart J* 1995;74:293-5.
22. Rassi A Jr, Gabriel Rassi A, Gabriel Rassi S, Rassi L Jr, Rassi A. Ventricular arrhythmia in Chagas disease: diagnostic, prognostic, and therapeutic features [in Portuguese]. *Arq Bras Cardiol* 1995; 65:377-87
23. Rassi A Jr, Rassi A, Little W, Xavier S, Rassi S, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med* 2006; 355:799-808.
24. de Souza ACJ, Salles G, Hasslocher-Moreno AM, Development of a risk score to predict sudden death in patients with Chaga's heart disease. *Int J Cardiol* 2015; 187 :700-4.
25. Scanavacca M, Sosa E. Electrophysiologic study in chronic Chagas' heart disease. *São Paulo Medical Journal/RPM* 1995; 113(2). 26.- Rassi A Jr, Rassi A, Rassi S. Predictors of mortality in chronic Chagas disease. A systematic review of observational studies. *Circulation* 2007; 115:1101-8.
27. Dubner S, Valero E, Pesce R, Zuelgaray JG, Mateos JC, Filho SG, et al. A Latin American registry of implantable cardioverter defibrillators: the ICD-LABOR study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 420-8.
28. Muratore C, Batista L, Chiale P, Eloy R, Tentori MC, Escudero J, et al. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease. *Rev Argent Cardiol* 2012; 80 (2).
29. Murature C, Rabinovich R, Iglesias R, González M, Darú V, Sosa Liprandi A. Implantable cardioverter defibrillators in patients with Chagas' disease: are they different from patients with coronary disease? *Pacing Electrophysiol* 1997; 20:194-7.
30. Martinelli M, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, de Paola AA, Berwanger O, Scanavacca MI, et al. Chronic use of Amiodarone against Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study: rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J* 2013; 166: 976-82.e4.
31. Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, Ferreira LG, Gomes GG, Marin-Neto JA, Junqueira LF. Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. *Europace* 2014; 16:674-80.
32. Barbosa MP, da Costa Rocha MO, de Oliveira AB, Lombardi F, Ribeiro AL. Efficacy and safety of implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas disease. *Europace* 2013; 15 :957-62.
33. Rabinovich R, Muratore C, Iglesias R, González M, Darú V, Valentino M, et al. Time to first shock in implantable cardioverter defibrillator (ICD) patients with Chagas cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22(pt 2):202-5.

34. Muratore CA, Batista Sa LA, Chiale PA, Eloy R, Tentori MC, Escudero J, et al. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America. *Europace* 2009; 11:164-8.
35. Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76:75-96.
36. Sudden cardiac death in Chagas' heart disease in the contemporary era. *Int J Cardiol* 2008; 131:9-17.
37. Brugada P. Chagas' disease and tachycardiomyopathy [in Portuguese]. *Arq Bras Cardiol* 1991; 56:5-7.
38. Huizar JF, et al. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:2328-44
39. Haedo AH, Chiale PA, Bandieri JD, Lazzari JO, Elizari MV, Rosenbaum MB. Comparative antiarrhythmic efficacy of verapamil, 17-mono-chloroacetylajmaline, mexiletine and amiodarone in patients with severe chagasic myocarditis: relation with the underlying arrhythmogenic mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:1114-20.
40. Giniger AG, Retyk EO, Laiño RA, Sananes EG, Lapuente AR. Ventricular tachycardia in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 1992; 70:459-62.
41. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 165-71.
42. Consenso de Prevención Primaria y Secundaria de Muerte Súbita. Sociedad Argentina de Cardiología - Sociedad Uruguaya de Cardiología (con la colaboración del CONAREC). *Rev Argent Cardiol* 2012; 80(Supl 2).

H - Ablación de taquicardia ventricular

Una de las características típicas de la cardiopatía chagásica es la aparición de TV monomorfa sostenida (TVMS), que puede presentarse en ausencia de disfunción sistólica severa. En estudios de prevención secundaria con CDI, la fracción de eyección (FEVI) promedio puede llegar a 54% y hasta un 28% de estos pacientes presentan función sistólica conservada (1,2).

En esta enfermedad, las zonas de fibrosis miocárdica del VI (a veces discinéticas o aneurismáticas) constituyen un terreno propicio para la generación de arritmias ventriculares reentrantes (3,4). En el 70% de los pacientes, los circuitos de reentrada de TV se originan en la región inferolateral del VI (5).

Si bien el implante de CDI se ha convertido en la terapia principal para prevención secundaria de MS, en pacientes con TV recurrente las terapias repetidas del CDI (principalmente las descargas) son dolorosas, deterioran la calidad de vida, reducen la FEVI y aumentan la mortalidad (6-9). Los episodios reiterados de TV/FV generan hipoperfusión miocárdica y también contribuyen a un mayor deterioro de la función ventricular izquierda (10,11). Ya se ha comentado la modesta reducción de recurrencias de TV con amiodarona, sin mejorar la sobrevida y con efectos adversos asociados al tratamiento crónico (12-15). Por lo que no es infrecuente encontrarnos con pacientes portadores de CDI que, a pesar de estar bajo tratamiento médico óptimo para insuficiencia cardíaca (betabloqueantes, IECA/ARA-II, antialdosterónicos) y amiodarona, presentan repetidas terapias apropiadas del CDI.

La mejor opción para tratar a estos pacientes es la ablación con radiofrecuencia. La inducción de la TV y su buena tolerancia hemodinámica son condiciones favorables para el procedimiento de ablación ya que permiten un mapeo detallado del circuito de la taquicardia y la identificación de los sitios "target" o blanco para la ablación. Sin embargo, actualmente esto no representa una limitación para realizar el procedimiento.

En casos de TV no inducible o mal tolerada hemodinámicamente, utilizando sistemas de mapeo electroanatómico tridimensional se puede realizar ablación del sustrato de TV durante ritmo sinusal. Consiste en realizar tratamiento con radiofrecuencia en regiones de miocardio cicatrizal que se correlacionan topográficamente con la región de origen de la TV (sugerida por el ECG) donde el catéter de ablación registra potenciales patológicos (fraccionados, tardíos, de bajo voltaje).

En la cardiopatía chagásica existe una buena correlación topográfica entre los déficits de perfusión y las alteraciones regionales de la motilidad con la zona de origen de la TV, lo cual es de considerable importancia a la hora de planificar el procedimiento de ablación (5). El compromiso de porciones de miocardio subepicárdico es habitual en esta patología, sobre todo en aquellos pacientes que presentan TV sostenida (16-18).

El adelgazamiento de la pared ventricular en zonas aneurismáticas permite, en ocasiones, conseguir lesiones transmurales mediante la ablación endocárdica. No obstante, la ablación endocárdica no siempre es suficiente para eliminar los circuitos de TV. En Brasil se describió la técnica de acceso percutáneo al espacio pericárdico guiado por fluoroscopia y, a partir de allí, se desarrolló la ablación epicárdica de la TV (19-21). Se ha informado que la necesidad de abordaje epicárdico en los pacientes chagásicos es mayor que en pacientes con miocardiopatía isquémico-necrótica o idiopática, que puede llegar al 37% de los casos (22). Algunos autores proponen realizar un abordaje endocárdico y epicárdico simultáneo en el primer procedimiento de ablación (23).

No hay estudios aleatorizados acerca del beneficio de la ablación en pacientes chagásicos con TV. Algunos datos observacionales nacionales e internacionales nos muestran una buena evolución inicial y un seguimiento sin episodios de TV en 60-80% de los pacientes (23,24). La evolución de la enfermedad puede favorecer también la recurrencia de la misma TV o de una nueva TV con morfología diferente, y pueden ser necesarias nuevas intervenciones de ablación en el seguimiento. En consecuencia, la ablación exitosa de una TV no elimina la necesidad de CDI. La presencia de múltiples morfologías de TV en un mismo paciente es otra característica de la cardiopatía chagásica. Aun así, la ablación puede ser igualmente eficaz en estos casos (23-25).

Recomendaciones

Clase I

En pacientes con TVMS recurrente a pesar de tratamiento con DAA, o cuando el tratamiento con DAA está contraindicado o es mal tolerado, debe realizarse una ablación de TV para reducir las recurrencias y las descargas del CDI (Nivel de evidencia C).

Clase IIa

En pacientes con TVMS recurrente que no reciben DAA puede realizarse una ablación de TV para reducir las recurrencias y las descargas del CDI (Nivel de evidencia C).

En pacientes con TVMS recurrente a pesar de tratamiento con DAA y de haberse realizado una ablación endocárdica de TV, puede realizarse una nueva ablación de TV con abordaje endoepicárdico (Nivel de evidencia C).

Clase III

En pacientes con TVMS y disfunción ventricular izquierda, la ablación de TV no debe considerarse como una alternativa al implante de un CDI (Nivel de evidencia C).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cardinali-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Cardiovasc. Electrophysiol* 2007; 18:1236-40.
2. Martinelli M, de Siqueira SF, Sternick EB, et al. Long-term follow-up of implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention in chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 2012; 110:1040-5.
3. Mendoza I, Camardo J, Moleiro F, et al. Sustained ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis: electrophysiologic and pharmacologic characteristics. *Am J Cardiol* 1986; 57:423-7.
4. de Paola AA, Horowitz LN, Miyamoto MH, et al. Angiographic and electrophysiologic substrates of ventricular tachycardia in chronic Chagasic myocarditis. *Am J Cardiol* 1990; 65:360-3.
5. Sarabanda AVL, Sosa E, Simões MV, Figueiredo GL, Pintya AO, Marin-Neto JA. Ventricular tachycardia in Chagas' disease: a comparison of clinical, angiographic, electrophysiologic and myocardial perfusion disturbances between patients presenting with either sustained or nonsustained forms. *Int J Cardiol* 2005; 102:9-19.
6. Schron EB, Exner DV, Yao Q, et al. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation* 2002; 105:589-94.
7. Cevik C, Pérez-Verdía A, Nugent K. Implantable cardioverter defibrillators and their role in heart failure progression. *Eur. Eur. Pacing Arrhythm. Card. Electrophysiol. J. Work. Groups Card. Pacing Arrhythm. Card. Cell. Electrophysiol. Eur Soc Cardiol* 2009; 11:710-5.
8. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359:1009-17.
9. Sweeney MO, Sherfese L, DeGroot PJ, Wathen MS, Wilkoff BL. Differences in effects of electrical therapy type for ventricular arrhythmias on mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Heart Rhythm Off. J Heart Rhythm Soc* 2010; 7:353-60.
10. Bansch D, Bocker D, Brunn J, Weber M, Breithardt G, Block M. Clusters of Ventricular Tachycardias Signify Impaired Survival in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy and Implantable Cardioverter Defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:566-73.
11. Guerra F, Shkzoza M, Scappini L, Flori M, Capucci A. Role of electrical storm as a mortality and morbidity risk factor and its clinical predictors: a meta-analysis. *Europace* 2014; 16:347-53.
12. Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. *Eur. Eur. Pacing Arrhythm. Card. Electrophysiol. J. Work. Groups Card. Pacing Arrhythm. Card. Cell. Electrophysiol. Eur Soc Cardiol* 2014; 16:674-80.
13. Haedo AH, Chiale PA, Bandieri JD, Lazzari JO, Elizari MV, Rosenbaum MB. Comparative antiarrhythmic efficacy of verapamil, 17-mono-chloroacetylajmaline, mexiletine and amiodarone in patients with severe chagasic myocarditis: relation with the underlying arrhythmogenic mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:1114-20.
14. Giniger AG, Retyk EO, Laiño RA, Sananes EG, Lapuente AR. Ventricular tachycardia in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 1992; 70:459-62.
15. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA* 2006; 295:165-71.
16. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1553-8.
17. Regueiro A, García-Álvarez A, Sitges M, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: insights from cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol* 2013; 165:107-12.
18. Mello RP de, Szarf G, Schwartzman PR, et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging can identify the risk for ventricular tachycardia in chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol* 2012; 98:421-30.
19. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Pilleggi F. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7:531-6.
20. Sosa E, Scanavacca M, D'Avila A, et al. Endocardial and epicardial ablation guided by nonsurgical transthoracic epicardial mapping to treat recurrent ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9:229-39.
21. Sosa E, Scanavacca M, D'Avila A, Bellotti G, Pilleggi F. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia guided by nonsurgical epicardial mapping in chronic Chagasic heart disease. *Pacing Clin. Electrophysiol. PACE* 1999; 22:128-30.
22. Scanavacca M, Sosa E. Epicardial Ablation of Ventricular Tachycardia in Chagas Heart Disease. *Card Electrophysiol Clin* 2010; 2:55-67.
23. Henz BD, do Nascimento TA, Dietrich C de O, et al. Simultaneous epicardial and endocardial substrate mapping and radiofrequency

catheter ablation as first-line treatment for ventricular tachycardia and frequent ICD shocks in chronic chagasic cardiomyopathy. *J. Interv. Card. Electrophysiol. Int J Arrhythm Pacing* 2009; 26:195-205.

24. Hadid C, Azocar D, Toro DD, Gallino S, Dubner S, Labadet C. Ablación por catéter en pacientes con tormenta eléctrica: La calma tras la tempestad. *Rev Argent Cardiol* 2015; 83:1-15.

25. Hadid C, Gallino S, Di Toro D, et al. Multiple morphologies of ventricular tachycardia assessed by implantable cardioverter-defibrillator electrograms in a patient with Chagas disease, successfully treated with catheter ablation: modern problems, old solutions. *Eur. Eur. Pacing Arrhythm. Card. Electrophysiol. J. Work. Groups Card. Pacing Arrhythm. Card. Cell. Electrophysiol. Eur Soc Cardiol* 2012; 14:1660.

CAPÍTULO XI

TRATAMIENTO ETIOLÓGICO

Redactores

Dr. Sergio Sosa Estani

Dra. Nilda Prado

El tratamiento etiológico tendría objetivos a nivel individual y colectivo.

A nivel individual:

- Disminuir la probabilidad de desarrollo y/o de progresión clínica de la enfermedad.
- Inducir efecto tripanocida
- Disminuir el riesgo de transmisión transplacentaria.

A nivel colectivo:

- Disminuir la posibilidad de transmisión del *Trypanosoma cruzi* por todas sus vías.

El tratamiento tripanocida en la fase aguda (vertical, vectorial, transfusional, postrasplante) reduciría la gravedad de los síntomas y acortaría el curso clínico y la duración de la parasitemia detectable. El efecto tripanocida (demostrable por negativización de la parasitemia o de la serología o de ambas) sería superior al 80% en fase aguda vectorial (Barclay CA 1978) y más del 90% en los casos congénitos tratados durante el primer año de vida (Schijman AG 2003, Altcheh J 2003). En el caso de reactivaciones en pacientes con infección por VIH, que conlleva una alta mortalidad, el tratamiento tripanocida administrado en forma temprana mejoraría el pronóstico. En pacientes trasplantados con reactivación (parasitemia positiva con síntomas de reactivación clínica o sin ellos), la terapia tripanocida temprana reduciría la morbilidad y mortalidad asociadas.

En niños y adolescentes con infección crónica, el tratamiento tripanocida es en general bien tolerado y ha demostrado una alta tasa de respuesta, demostrable por una importante reducción de los títulos serológicos /seroconversión negativa (de Andrade AL 1996, Blanco S 1997, Sosa-Estani S 1998, 1999, Almeida IC 1999, Streiger ML 2004).

Todas las guías y recomendaciones actuales coinciden en indicar que los niños y adolescentes con Chagas crónico deberían ser tratados lo más tempranamente posible dado que presentan menos efectos adversos (Moya PR 1985, del Barco 1993, Solari A 2001, Altcheh J 2011) y mejor respuesta terapéutica. Un beneficio adicional del tratamiento en esta población es la reducción de la transmisión transplacentaria en la descendencia de las niñas y mujeres tratadas. En mujeres en edad fértil, no embarazadas, debe recomendarse el tratamiento. Varios estudios recientes han demostrado que el tratamiento tripanocida actúa como un factor de prevención para la ocurrencia de la transmisión congénita, disminuyendo 20 veces su probabilidad (Sosa-Estani S 2009, 2012, Fabbro 2014, Moscatelli 2015, Álvarez 2017, Murcia 2017).

En adultos con infección crónica, el tratamiento etiológico también produce reducción de los títulos serológicos/seronegativización poniendo de manifiesto su efecto tripanocida, aunque la tasa observada es menor que en niños y adolescentes, y el tiempo requerido hasta la seroconversión sería mayor (Kretzli AU 1984, Galvao LMC 1993, Gazzinelli RT 1993, Ianni BM 1993, Coura JR 1997, Viotti 1994, Fragatta Filho AA 1995, Krautz GM 1995, Houghton RL 2000, Laura-Pires L 2000, Fabbro DL 2000, 2007, Gallerano R 2001, Sguassero 2015, Sguassero 2018). Algunos estudios observacionales previos, sobre el tratamiento tripanocida en adultos menores de 50 años con infección crónica y con lesión cardiológica incipiente, sugirieron que reducía la progresión a estadios clínicos más avanzados (Viotti R 1994, 2006, Fabbro DA 2007, Laucella SA 2004, 2009, Fragata-Filho 2016). Sin embargo, varios estudios aleatorizados posteriores sobre el uso de tratamiento tripanocida en su esquema estándar no mostraron efecto en la prevención de la morbimortalidad (en pacientes con cardiopatía I, II y III de la clasificación de NYHA (Marin-Neto JA 2008, Morillo 2015).

En afectados sin patología demostrada (Riarte 2016) se observó efecto tripanocida demostrado por técnicas moleculares e inmunoserológicas (Villar JC 2002, Doval H 2004, Reyes PA 2005, Pérez-Molina JA 2009, Morillo 2015), pero no se observaron diferencias entre el grupo tratado y placebo en el desarrollo de las lesiones cardíacas.

A - Indicaciones Antes de iniciar el tratamiento es muy importante que el médico le explique al paciente los posibles efectos adversos y las medidas terapéuticas para contrarrestarlos. El tratamiento a cualquier edad debería ser adecuadamente supervisado (Cançado R 1997, Sosa-Estani 2004, Viotti R 2009, Jackson Y 2010, Hasslocher-Moreno AM 2011, Pinazo MJ 2013).

A continuación se resumen las recomendaciones generales sobre el uso del tratamiento tripanocida para distintos grupos de pacientes (Sackett 1995, 1997, GRADE 2013) y en 3 niveles de evidencia (Gross 1994, Sosa Estani 2012). Fig 14

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Fase aguda de cualquier naturaleza	I	A
– Fase crónica de mujeres en edad fértil no embarazadas	I	B
– Donante vivo serorreactivo para <i>T. cruzi</i> en trasplante de órganos cuando este no es de urgencia	I	C
– Accidente de laboratorio o quirúrgico de alto riesgo con material contaminado con <i>T. cruzi</i>	I	C
– Profilaxis secundaria luego de una reactivación en paciente inmunocomprometido, hasta recuperación del sistema inmunitario	Ila	C
– Pacientes varones y mujeres no incluidas en la clasificación de "Tratar", entre 19 y 55 años de edad, sin cardiopatía avanzada (Estadios II y III de Kuschnir) que opten por el tratamiento debido a su efecto tripanocida	Ila	C
– Fase crónica con cardiopatía avanzada	Ilb	A
– Pacientes embarazadas	III	C
– Insuficiencia renal o hepática graves	III	C
– Trastornos neurológicos graves preexistentes	III	C



Figura 14

B - Fármacos tripanocidas

Actualmente solo existen dos fármacos autorizados para el tratamiento etiológico: benznidazol y nifurtimox.

Benznidazol: se presenta en comprimidos birranurados de 12,5, 50 y 100 mg.

Dosis: todas las edades: 5-10 mg/kg/día, administrados en dos tomas diarias (cada 12 horas) luego de las comidas. Dosis máxima de 300 mg/día (Molina 2014).

Nifurtimox: se presenta en comprimidos birranurados de 120 mg.

Dosis:

Personas con menos de 40 kg, 10 a 20 mg /kg/día en tres tomas diarias (cada 8 horas).*

*Adolescentes** entre 40 y 60 kg, 12,5 a 15 mg/kg/día.*

Personas con más de 60 kg, 8 a 10 mg/kg/día en tres tomas diarias (cada 8 horas), con una dosis máxima de 720 mg/día.

* A los infantes que no puedan tragar los comprimidos enteros se les puede dar Lampit® pulverizado y mezclado con una pequeña porción de alimento.

**Las dosis para adultos con peso corporal inferior a 60 kg se deben calcular en función de la dosis diaria recomendada para los adultos y no de la dosis para adolescentes (para orientación sobre el régimen de dosificación diaria).

Las tomas deben administrarse luego de las comidas.

En prematuros o niños de bajo peso se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas del fármaco seleccionado, que puede administrarse en una sola toma diaria. Luego se puede aumentar la dosis cada 48 a 72 horas, realizando control de hemograma hasta alcanzar la dosis terapéutica.

Se encuentra en desarrollo el estudio clínico de un comprimido de 30 mg (ANMAT-Disposición 2038/12).

Tanto con benznidazol como con nifurtimox, la duración del tratamiento recomendada es de 60 días. Ante el caso de intolerancia al medicamento que impida completar los dos meses, se podría considerar aceptable si cumplió al menos 30 días. En caso de suspender el tratamiento por la presencia de eventos adversos antes de los 30 días y luego de controlados estos, se recomienda completar el esquema terapéutico con el otro fármaco o con el mismo según criterio médico.

C - Administración y supervisión del tratamiento

El tratamiento del paciente infectado podría y debería realizarse preferentemente en el primer nivel de atención, lo que permitiría mejorar la accesibilidad del paciente al tratamiento. Este debería ser supervisado en forma periódica por personal del equipo de salud capacitado, de acuerdo con las recomendaciones del presente documento.

Controles durante el tratamiento

Controles clínicos

Benznidazol: a los 7 días de inicio del tratamiento y quincenales hasta el final del tratamiento.

Nifurtimox: semanales durante el primer mes y quincenales hasta el final del tratamiento.

En caso de que el personal médico no cuente con experiencia previa en el manejo de estos fármacos, se recomienda buscar asesoramiento adecuado con las autoridades responsables provinciales o nacionales. Se recomienda, además, que el paciente o su cuidador (en el caso de un niño) lleve un registro escrito de la administración de los comprimidos para su mejor control.

En adultos se recomienda realizar, durante el tratamiento, una dieta baja en grasas e hipoalérgica. Se debe mantener una abstención absoluta de bebidas alcohólicas aun en mínima cantidad. Además, se deberían evitar en lo posible las exposiciones prolongadas al sol. Si esto no fuera posible se debería indicar protección. En el caso de nifurtimox se recomienda no conducir automóviles ni manejar artefactos de precisión durante el tratamiento.

En mujeres en edad fértil hay que investigar la posibilidad de embarazo previo al inicio del tratamiento e indicar la anticoncepción durante su transcurso. Debe asegurarse un tratamiento anticonceptivo eficaz.

La lactancia no contraindica el tratamiento con benznidazol. Varios estudios recientes demostraron que las concentraciones del fármaco en leche materna no significan riesgo para el lactante (García-Bournissen 2015). Si fuera necesario hacer el tratamiento durante ese período, indicarlo de preferencia luego de los 6 meses de lactancia sin interrupción de esta. Se deben realizar dos controles de laboratorio (hemograma, urea o creatinina, y hepatograma): pretratamiento e intratratamiento (días 15-20).

Además se debería realizar un examen de laboratorio ante la presencia de eventos adversos que sugieran alteración en alguno de los parámetros mencionados.

En el caso de pacientes trasplantados e inmunosuprimidos que cursan reactivación o infección primaria transmitida por el órgano recibido y evidencia clínico-histológica de rechazo, se recomienda continuar con el tratamiento parasiticida y no suspender el tratamiento inmunosupresor.

En el caso de pacientes con infección por VIH con reactivación debería iniciarse o adecuar el TARGA lo antes posible, adicionalmente a la implementación del tratamiento tripanocida.

En el caso de áreas endémicas, antes de iniciar el tratamiento etiológico debería interrogarse al paciente sobre la presencia de triatominos (“vinchucas”) en el domicilio o peridomicilio. De no estar asegurado el control entomológico en el área y si el cuadro clínico del paciente lo permite, sería conveniente ponerse en contacto con las autoridades provinciales responsables del control vectorial. Sin embargo, este hecho no sería motivo para retrasar el tratamiento en casos agudos.

D - Efectos adversos y su manejo

Los eventos adversos del tratamiento tripanocida son variables según el fármaco utilizado. En general, la mayoría se presentaría entre los 15 y 30 días de iniciada su administración. Se debería recordar que la frecuencia e intensidad es mayor a medida que aumenta la edad de los pacientes.

La mayoría de estos eventos serían leves a moderados y no requerirían suspensión del tratamiento. Sin embargo, algunos eventos adversos podrían ser graves, por lo que se deberían explicar claramente al paciente las pautas de alarma y realizar un seguimiento estrecho para detectarlos tempranamente y adoptar las conductas adecuadas.

Entre los eventos adversos más frecuentes observados con el tratamiento tripanocida pueden mencionarse:

- Erupción cutánea de diverso tipo, principalmente con el uso de benznidazol.
- Trastornos digestivos (náuseas, vómitos, diarrea, epigastralgia, distensión abdominal).
- Síntomas generales: fiebre, artralgias, mialgias, fatiga, adenopatías.
- Fenómenos neurotóxicos periféricos y/o del sistema nervioso central (cefalea, anorexia, irritabilidad, llanto persistente en lactantes, insomnio, temblores, mareos, trastornos del estado de ánimo, pérdida del equilibrio y la memoria, convulsiones, síntomas de neuropatía periférica como hipo o hiperestésias, parestesias o dolor neuropático).
- Elevación de transaminasas superior a 3 veces los valores máximos normales con síntomas de hepatitis o sin ellos.
- Eosinofilia.
- En el primer año de vida, el tratamiento produce en algunos casos estancamiento del crecimiento ponderal (principalmente con nifurtimox), lo que no debe inducir a su suspensión.

Entre los efectos adversos graves (de baja frecuencia de aparición) pueden mencionarse:

- Leucopenia por debajo de $2500/\text{mm}^3$ (a expensas de neutropenia).
- Plaquetopenia.
- Síndrome de Stevens-Johnson (benznidazol).

La Figura 15 muestra la presentación de los distintos tipos de eventos adversos y su momento de aparición.

La conducta frente a los eventos adversos dependería del tipo y la gravedad en cada caso. En forma general, ante la aparición de efectos adversos leves sería posible disminuir la dosis utilizada o suspender el tratamiento transitoriamente mientras se efectúa tratamiento sintomático. Una vez controlados los efectos adversos se podría reinstalar la dosis óptima en forma gradual (en 3 días), asociando siempre el tratamiento sintomático. En caso de reiteración de estos signos de intolerancia o compromiso del estado general, se debería suspender inmediatamente la administración del fármaco en uso.

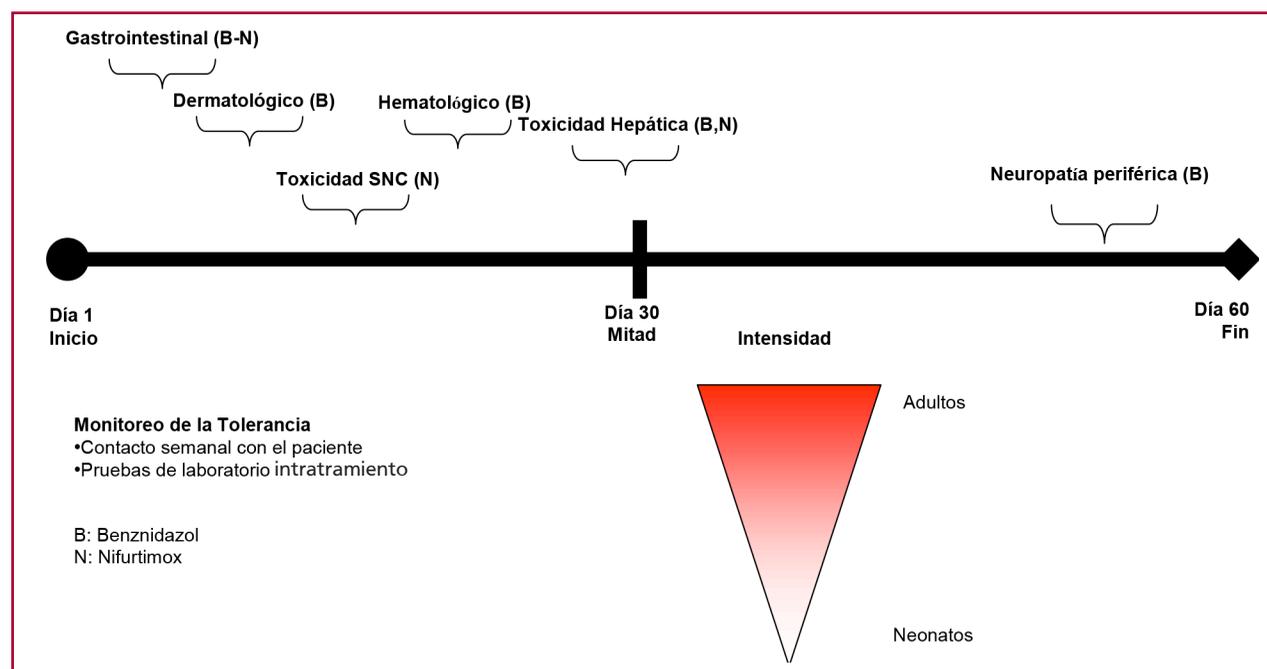


Fig. 15. Presentación de eventos adversos según el tiempo de seguimiento de acuerdo con Sosa Estani y cols. (2012).

E - Control del tratamiento

Controles del tratamiento en fase aguda

En los pacientes que inician tratamiento durante la fase aguda con parasitemia detectable se recomienda realizar control parasitológico directo (Strout o micrométodos) entre los 15 y 20 días de iniciado. Con una adecuada respuesta terapéutica, en ese momento la parasitemia debería ser negativa. En caso de persistencia de parasitemia positiva, evaluar si el tratamiento está siendo bien administrado, sobre todo verificar la dosis, antes de pensar en posible resistencia de la cepa infectante. En caso de parasitemia persistente que sugiera resistencia de la cepa infectante al fármaco en uso, habría que utilizar el otro fármaco disponible según el esquema recomendado. En caso de resultado parasitológico negativo continuar la administración hasta completar el tratamiento.

Se recomienda realizar pruebas serológicas que detectan IgG para el control de la eficacia del tratamiento al finalizarlo y a los 6, 12, 24 y 48 meses.

Controles del tratamiento en fase crónica

Luego de administrar el tratamiento en la fase crónica de la enfermedad, se recomienda efectuar controles clínicos y serológicos anuales, ya que –si bien la administración del fármaco tendría la capacidad de eliminar al parásito– la negativización de la serología ocurriría varios años después, dependiendo del tiempo de evolución de la infección. Niños y jóvenes, así como adultos con infección reciente, negativizarían la serología más rápido que cuando la infección tiene mayor antigüedad.

Es necesario que la serología sea realizada cuantitativamente y a título final, para un adecuado control post-tratamiento, dado que una disminución sostenida de los títulos es indicio de respuesta favorable.

La interpretación visual de ELISA no está recomendada por inadecuada sensibilidad y especificidad, dado que no permite cuantificar el nivel de anticuerpos. En cambio, se recomienda utilizar lector de ELISA para realizar esta prueba diagnóstica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Altcheh J, Corral R, Biancardi MA, Freilij H. Anti-F2/3 antibodies as cure marker in children with congenital *Trypanosoma cruzi* infection. *Medicina (B Aires)* 2003; 63(1):37-40.
2. Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S, García-Bournissen F, Freilij H. Adverse events after the use of benznidazole in infants and children with Chagas disease. *Pediatrics* 2011; 127(1):e212-8.
3. Consejo de Enfermedad de Chagas Dr. Salvador Mazza. Consenso sobre Enfermedad de Chagas-Mazza. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Cardiología; 2011.
4. Coura JR, de Abreu LL, Willcox HP, Petana W. Comparative controlled study on the use of benznidazole, nifurtimox and placebo, in the chronic form of Chagas disease, in a field area with interrupted transmission. I. Preliminary evaluation. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30:139-44.
5. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, Villena E, et al. BENEFIT Investigators. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373(14):1295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1507574. Epub 2015 Sep 1.
6. Mitelman JE, Descalzo A, Giménez L, Pesce R, Romero Villanueva H, Auger S. Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza. *Rev Argent Cardiol* 2011; 79:544-64.
7. Moya PR, Paolasso RD, Blanco S, Lapasset M, Sanmartino C, Baso By cols. Tratamiento de la Enfermedad de Chagas con Nifurtimox durante los primeros meses de vida. *Medicina (Buenos Aires)* 1985; 45:553-8.
8. Moscatelli G, Moroni S, García-Bournissen F, Ballering G, Bisio M, Freilij H, et al. Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; 110(4):507-9. doi: 10.1590/0074-02760140347. Epub 2015 May 15.
9. Pereira-Chioccola VL, Fragata-Filho AA, Levy AM, Rodrigues MM, Schenkman S. Enzyme-linked immunoassay using recombinant transsialidase of *Trypanosoma cruzi* can be employed for monitoring of patients with Chagas' disease after drug treatment. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10(5):826-30.
10. Pérez-Molina JA, Pérez-Ayala A, Moreno S, Fernández-González MC, Zamora J, López-Vélez R. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64(6):1139-47.
11. Pinazo MJ, Muñoz J, Posada E, López-Chejade P, Gallego M, Ayala E, et al. Tolerance of benznidazole in treatment of Chagas' disease in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 54(11):4896-9.
12. Rassi A Jr. Predictors of Mortality in Chronic Chagas Disease A Systematic Review of Observational Studies. *Circulation* 2007; 115:1101-8.
13. Riarte A, Luna C, Sabatiello R, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years experience, 1989-1996. *Clin Infect Dis* 1999; 29:561-7.
14. Schijman AG, Altcheh J, Burgos JM, Biancardi M, Bisio M, Levin MJ, et al. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52(3):441-9.
15. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velázquez E, Porcel B, Yampotis C. Chemotherapy with benznidazole in children in undetermined phase of Chagas Disease. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59(4):526-9.
16. Sosa-Estani S, Armenti A, Araujo G, Viotti R, Lococo B, Ruiz Vera B, et al. Tratamiento de la Enfermedad de Chagas con Benznidazol y Acido Tióctico. *Medicina (B Aires)* 2004; 64:1-6.
17. Sosa-Estani S, Cura E, Velázquez E, Yampotis C, Segura EL. Etiological treatment of young women infected with *Trypanosoma cruzi*, and prevention of congenital transmission. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009; 42(5):484-7.
18. Streiger ML, del Barco ML, Fabbro DL, Arias ED, Amicone NA. Estudio longitudinal e quimioterapia específica em crianças, com doença de Chagas crônica, residentes em área de baixa endemicidade da Republica Argentina. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37(5):365-35.
19. Villar JC, Marin-Neto JA, Ebrahim S, Yusuf S. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(1):CD003463.

20. Villar JC, Pérez JG, Cortes OL, Riarte A, Pepper M, Marin-Neto JA, et al. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. Cochrane database of systematic reviews (Online) 05/2014; 5:CD003463.
21. Viotti R, Vigliano C, Armenti A, Segura EL. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: Clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up, 1994. *American Heart Journal*, 127(1):151-161.
22. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Álvarez MG, Petti M, Bertocchi G, et al. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: fears and realities. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7(2):157-63.
23. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Álvarez MG, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med* 2006 144(10):724-34.

CAPÍTULO XII

CARDIOPATÍA CHAGÁSICA Y COMORBILIDADES

Redactores

Dr. Daniel H. Avayú

Dr. Jorge Goral

Dr. Marcos P. Tomasella

Dr. Luis Rodas

Con el aumento de la longevidad, incluso en los pacientes infectados por *T. cruzi*, se registran comorbilidades, entre las cuales se destacan la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria, la diabetes mellitus y los trastornos de la función tiroidea; se suma a esto que Latinoamérica es una de las regiones con más alta carga de factores de riesgo cardiovascular (1).

La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial en 1098 pacientes (35,29%), según el estudio RE-NECH, descriptivo de diseño transversal, sobre un total de 3344 pacientes (2).

En un trabajo del año 2002, los colombianos tuvieron como factor de riesgo más prevalente el alcohol (26%), seguido de otras comorbilidades que, en orden de importancia, fueron hipertensión arterial (20%), hipercolesterolemia (10%), tabaquismo (7,5%) y diabetes (4,9%) (3).

A partir principalmente de 1980, con la creciente urbanización de la población de chagásicos y las migraciones, comenzaron a incurrir en los mismos riesgos que los individuos no infectados por *T. cruzi*, como son los factores de riesgo cardiovascular característicos de la vida en las grandes urbes, la hipertensión arterial, la obesidad y la diabetes (4,5). Así, es natural que la prevalencia de enfermedad arteriosclerótica como causa de infarto agudo de miocardio sea semejante en pacientes chagásicos y no chagásicos. En ocasiones, el diagnóstico diferencial entre la cardiopatía isquémica y el Chagas puede presentar dificultades; sabemos por diversos trabajos que los pacientes chagásicos presentan disfunción endotelial y trastornos microvasculares; en ellos, los síntomas como dolor precordial y angina nos retan a un desafío diagnóstico, sumado a las alteraciones electrocardiográficas de los pacientes chagásicos, trastornos de la repolarización ventricular, ondas Q patológicas y zonas de fibrosis (6,7). Por tal razón, muchos pacientes chagásicos son encaminados para coronariografía que, la mayoría de las veces, evidencia arterias coronarias angiográficamente normales (8). Asimismo, Mitelman y cols. realizaron estudios de disfunción endotelial en Chagas (9).

Como regla general es razonable preconizar, para pacientes chagásicos con enfermedad coronaria obstructiva, el mismo tratamiento que se prescribe para pacientes sin infección por *T. cruzi*.

Los pacientes chagásicos sin cardiopatía que presenten algún factor de riesgo cardiovascular tendrían la evolución de su patología principal, que no sería modificada por la presencia de la serología; sin embargo, esto podría cambiar en pacientes inmunodeprimidos que realizan tratamientos oncológicos (10).

El ictus de origen cardioembólico es una complicación de la miocardiopatía chagásica crónica y debería diferenciarse de otras etiologías como hipertensión u otras cardioembolias (11).

En un estudio del grupo de San Pablo, acerca de Chagas indeterminado, el 14,4% presentó hipertensión arterial complicada con *stroke* isquémico, enfermedad arterial coronaria el 1,2% y el 0,6% IAM. Relacionaron la enfermedad de Chagas como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de un *stroke* (12).

Otras publicaciones refieren que los pacientes chagásicos con ictus tienen menor prevalencia de factores de riesgo. También han encontrado cierta relación entre obesidad, diabetes y enfermedad de Chagas (13).

Un estudio de Cruz Lucchetti observó influencia del síndrome metabólico en la infección aguda, y una parasitemia más alta en el grupo obeso infectado que en grupo control infectado, así como disminución de la sensibilidad a la insulina en animales obesos, que se acentuó después de la infección (14).

El grupo de trabajo de Herrera y cols. realizó estudios sobre actividad inflamatoria con función endotelial conservada y un estado protrombótico en el estadio indeterminado de la enfermedad de Chagas, que se asoció

con factores de riesgo trombofílicos en el 86% de los casos. Los anticuerpos anticardiolipinas (aCL), componentes inmunitarios del síndrome antifosfolípido (SAF), se encontraron presentes en el 69% de los casos, destacándose la presencia de aCL (IgG e IgM) solos o asociados (15).

Sin embargo hay otras comorbilidades como factores psicosociales, económicos, estrés, nutrición, migraciones internas y externas, las cuales deberíamos tener en cuenta en los pacientes chagásicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tanowitz H. Tejido adiposo, diabetes y enfermedad de Chagas. *Adv Parasito* 2011; 76:235-50.
2. Mordini OD, Bavio E, Beloscar J, Tognoni G, Sosa FJ, Reyes R, Pairone E y cols. Enfermedad de Chagas en Argentina. Registro Nacional de enfermedad de Chagas de la Federación Argentina de Cardiología. *Estudio RENECH. Rev Fed Arg Cardiol* 2016; 45(2):84-92.
3. Rosas F, Ghul F, Velasco V, Jumbo L, Jaramillo C, Rodríguez D y cols. Morbilidad de la enfermedad de Chagas en fase crónica en Colombia. Detección de pacientes chagásicos con cardiopatía en un área endémica del departamento de Boyacá. *RCC* 2002; 9 (5).
4. Dufurrena Q, Amjad FM, Scherer PE, Weiss LM, Nagajyothi J, Roth J. Alteraciones en la función de las células b pancreáticas y la infección por *Trypanosoma cruzi*: evidencia de estudios en humanos y animales. *Parasito Res* 2017; 116(3): 827-38.
5. Martínez I, Espinoza B. Conectando la enfermedad de Chagas y la diabetes. *El Residente. Revisión/opinión* 2018; 13(3): 84-92.
6. Mitelman JE, Giménez L. De la miocardiopatía chagásica a la miocardiopatía isquémica no aterosclerótica. Lesión endotelial: alteraciones de la microcirculación en la enfermedad de Chagas-Mazza. *Insuf Card* 2017;12(3):97-105.
7. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE, et al. Cardiomiopatía de Chagas: una actualización del conocimiento clínico actual y el manejo: una declaración científica de la American Heart Association. *Circulación* 2018; 138(12): e169-e209.
8. Marín-Oyaga V. Cambios esperables en el estudio isotópico de la perfusión miocárdica en los pacientes con enfermedad de Chagas y arterias coronarias epicárdicas normales. *RCC* 2007; 24(5):512.
9. Mitelman J, Giménez L. Asociación entre disfunción endotelial por prueba de isquemia con eco-Doppler braquial y factor de Von Willebrand en la enfermedad de Chagas. *Rev Argent Cardiol* 2001; 69(3).
10. Castilho JL . Tendencias y predictores de multimorbilidad de enfermedades no transmisibles entre adultos que viven con VIH y reciben terapia antirretroviral en Brasil *J Int SIDA Soc* 2019; 22(1).
11. Barbara MI. Cardiovascular Diseases Observed during Follow-up of a Group of Patients in Undetermined Form of Chagas' Disease. *Arq BrasCardio (São Paulo)* 1998; 71 (1).
12. Claverie S. Enfermedad de Chagas. Factor de riesgo independiente de ictus. *Neurología Argentina* 2010; 2(2):127.
13. Carod-Artal FJ, Melo M, Vargas AP. Ictus cardioembólico en la enfermedad de Chagas. *Rev Neurol* 2001; 33:311-5.
14. Cruz Lucchetti BF, El síndrome metabólico agrava la disfunción cardiovascular, oxidativa e inflamatoria durante la fase aguda de la infección por *Trypanosoma cruzi*. *Sci Rep* 2019; 9:18885.
15. Herrera RN, Díaz de Amaya EI y cols. Probables mecanismos involucrados en la etiopatogenia del estado protrombótico en la enfermedad de Chagas crónica. Activación inflamatoria con función endotelial conservada. Simposio de Enfermedad de Chagas. 6.o Congreso de Cardiología por Internet. Federación Argentina de Cardiología, 2010.