

LA MIOCARDIOPATIA CHAGASICA PERSPECTIVA HISTÓRICA

MARCELO V. ELIZARI

*Centro de Asistencia Integral del Paciente Chagásico, División Cardiología, Hospital General de Agudos
 José María Ramos Mejía, Buenos Aires*

Resumen El conocimiento sobre la enfermedad de Chagas ha tenido considerables avances desde la descripción inicial de Carlos Chagas en el año 1909. Esta enfermedad causada por el *Trypanosoma cruzi* y transmitida habitualmente al ser humano por insectos hematófagos (triatomídeos), afecta a unos 18 millones de personas y se estima que alrededor de 100 millones están expuestos a contraerla. El riesgo de adquirir la enfermedad está directamente relacionado a factores económico-sociales y culturales. En la historia natural de la enfermedad se pueden reconocer tres períodos perfectamente definidos: el período agudo que aparece inmediatamente después de la infección inicial (en general en niños de zonas endémicas), que es clínicamente manifiesto en un muy bajo porcentaje (5 a 10%) con síntomas inespecíficos (fiebre, dolores articulares, quebrantamiento general, adenopatías, esplenomegalia, dermatopatías) o más específicos como el complejo oftalmoganglionar. Las manifestaciones cardíacas del período agudo son las de una miocarditis no severa y reversible en la mayoría de los casos. Excepcionalmente, se observa miocarditis aguda grave y mortal por insuficiencia cardíaca, tromboembolismo o arritmias. Al estadio agudo le sigue un período de 10 a 20 años denominado período indeterminado en el cual no existe evidencia clínica alguna de la enfermedad (en el 100% de los casos) salvo la serología positiva. Durante el período indeterminado la prueba de ajmalina y la biopsia endomiocárdica son los métodos de diagnóstico que permitirían "detectar" con mayor precocidad a aquellos pacientes candidatos a padecer una miocardiopatía. Después de este período, un 20 a 30% de los casos desarrolla signos y síntomas de una miocardiopatía dilatada que evoluciona lentamente (10 a 20 años) a formas de severidad variable caracterizadas, en las etapas más avanzadas, por la presencia de insuficiencia cardíaca global, tromboembolismo y arritmias. La muerte súbita es frecuente y a veces ocurre en estadios no demasiado avanzados de la miocarditis. El cuadro anatómopatológico corresponde al de una panmiocarditis microfocal diseminada. Se observa por lo general agrandamiento global del corazón con la particularidad de encontrar aneurismas apicales en un alto porcentaje (40-50%) con trombos intracavitarios. El compromiso de otras vísceras (megaesófago y megacolon) es más frecuente en el Brasil. Uno de los hechos más notables en relación a la patología de la enfermedad de Chagas es la falta de correlación entre la severidad y extensión del proceso inflamatorio y la total o casi total ausencia de parásitos intracelulares en el corazón. Innumerables estudios sugieren un mecanismo inmunopatogénico y se han identificado anticuerpos dirigidos contra componentes del parásito y otras estructuras cardíacas. De estos, los anticuerpos antirreceptores beta adrenérgicos y anti M2 muscarínicos parecerían tener un papel importante en la patogenia de la bradiarritmias, taquiarritmias y en el daño celular que da origen a estos trastornos del ritmo y demás alteraciones anatómicas de la cardiomiopatía crónica chagásica.

Abstract *Chagasic myocardiopathy. Historical perspective.* Considerable advances in the clinical pathological and pathogenic aspects of Chagas' disease have been made since the Brazilian physician Carlos Chagas described the disease in 1909. The disease caused by the flagellate protozoon parasite *Trypanosoma cruzi* is transmitted to humans by a blood sucking triatomine and much less frequently by blood transfusion. It is estimated that 18 million are infected and that about 100 million people from Latin America are at risk of contracting *T. cruzi* infection. One of the most important contributions to the knowledge of Chagas' disease has been the recognition of the natural history of the disease, which can be divided into three well defined periods: 1. The acute stage; 2. An undetermined or undifferentiated stage and 3. The chronic stage. The primary infection (first stage) occurs mostly unrecognized and clinically apparent acute chagasic myocarditis may appear in less than 5% of the infected individuals, usually children living in endemic areas. The majority of the cases of acute myocarditis are mild and reversible. Autopsied cases of acute chagasic myocarditis are uncommon and correspond to exceptionally severe or fulminant forms showing diffuse myocardial damage with myocytolysis, degenerative changes of myocardial fibers and marked interstitial cellular infiltration. The acute clinical manifestations of the infected individuals include fever, muscular pain, sweating, swollen lymph nodes, hepatosplenomegaly. Following this initial stage, all patients enter the undifferentiated or undetermined stage of the chronic period (second stage), which lasts between 10 to 20 years. Of these, 20 to 30% (depending on marked geographical differences) develop symptoms or signs of visceral

damage conforming the cohort that enter the third stage. Although megaesophagus and megacolon are not uncommon (mainly in Brazil), the most frequent and important clinical manifestation is a dilated cardiomyopathy. Thus, 70% or more of the infected individuals will never show any clinical manifestation of the disease. The ajmaline test and the endomyocardial biopsy are, probably, the most sensitive methods to unmask latent forms of chagasic myocarditis during the undifferentiated stage. In the most advanced stages of chronic chagasic myocarditis, pathological findings are those of a dilated cardiomyopathy. At autopsy, the apical aneurysm with thrombus in it is a frequent and distinctive finding. The histopathological picture is that of an active and chronic microfocal and disseminated myocarditis. In some cases fibrosis may be confluent, which accounts for the electrocardiographic patterns of myocardial necrosis. The widespread distribution of cardiac lesions also constitute the substrate for atrioventricular and intraventricular conduction disturbances and for atrial and ventricular arrhythmias. The clinical diagnosis of Chagas' heart disease is based on a triad of: positive epidemiology, positive serology and a combination of clinical findings (suggestive electrocardiographic abnormalities, apical aneurysm, cardiac enlargement). The electrocardiogram in the most advanced forms, usually shows sinus bradycardia, right bundle branch block with or without left anterior hemiblock, primary T wave abnormalities, pathological Q waves and multiform ventricular premature beats. The pathogenesis of the myocardial lesions of acute and also chronic chagasic myocarditis appears to be related in large part to autoimmune mechanisms. The lack of correlation between the location and number of parasitized fibers and the severity, type, and extension of degenerative and inflammatory lesions supports this assumption. Experimental and clinical studies have demonstrated the presence of antibodies directed against different components of *T. cruzi* and crossreacting with human antigens in patients with chronic chagasic myocarditis. Microvascular dysfunction, myocardial ischemia and autonomic nervous system impairment have also been implicated in the development and progression of chronic Chagas' heart disease.

Key words: Chagas' heart disease, cardiomyopathy, myocarditis

La enfermedad de Chagas es el único ejemplo en la historia de la medicina en el que el agente causal fue descubierto antes que la enfermedad. Efectivamente, años antes de que el médico brasileño Carlos Chagas describiera la enfermedad que hoy lleva su nombre y mientras estaba en una misión para el control de la malaria en la localidad de Lassance en Mina Gerais, llamó la atención sobre la abundancia de insectos hematófagos (*Panstrongylus megistus*) que contenían enormes cantidades de flagelados en sus intestinos. La inoculación de estos parásitos flagelados a monos y otros animales de laboratorio dio como resultado la aparición de trypanosomas en la sangre periférica sin que se reconociera su potencial patogénico ni la enfermedad. Algún tiempo después, en el año 1909, Carlos Chagas detectó el mismo flagelado en la sangre de una niña de 9 años, la Berenice, que presentaba un cuadro clínico caracterizado por fiebre, adenopatías y hepato-esplenomegalia y estableció por primera vez la relación entre el agente causal y el cuadro clínico. Carlos Chagas denominó *Trypanosoma cruzi* a este flagelado en honor a su maestro Oswaldo Cruz¹.

La infección en el ser humano ocurre en la mayoría de los casos por penetración del trypanosoma cruzi en el torrente sanguíneo vehiculizado por las heces del vector, un triatomideo, del cual se han descrito aproximadamente 100 especies, existentes solamente en el continente americano. De las 17 especies conocidas en nuestro país, el *Triatoma infestans* es el vector más importante de la enfermedad por su hábito casi exclusivamente doméstico. La forma infectante del parásito se encuentra alojada en el intestino terminal del insecto. Otras formas menos frecuentes de infección son las transfusiones con sangre contaminada, la transmisión congé-

nita y, excepcionalmente, la infección accidental (contaminación de laboratorio) o por transplantes de órganos de pacientes infectados.

La enfermedad de Chagas, que constituye un importante problema sanitario en las Américas, está estrechamente relacionada con aspectos socioeconómicos y culturales. Se estima que alrededor de 18 000 000 de individuos están infectados y que otros 100 000 000 (25% de los habitantes de América Latina) se encuentran expuestos al riesgo de contraer la infección².

A partir de la infección inicial, unos 10 a 20 años después, la enfermedad se torna clínicamente manifiesta en algunos pacientes (25% aproximadamente), por la aparición de arritmias auriculares o ventriculares de severidad variable y/o por el desarrollo de una miocardiopatía dilatada que, en muchas circunstancias, en especial donde la enfermedad no es endémica, es diagnosticada erróneamente como cardiomiopatía dilatada idiopática o secundaria a enfermedad coronaria^{3, 4}.

Desde las primeras descripciones de la clínica y la patología de la miocardiopatía chagásica hasta la fecha, ha habido considerables avances en el conocimiento de sus principales manifestaciones, su historia natural y su patogenia.

En una revisión histórica del conocimiento sobre la miocardiopatía chagásica se podrían reconocer 4 períodos. El primero, correspondiente a las descripciones originales de Carlos Chagas⁵⁻⁷ tanto de las formas agudas⁷ como las crónicas⁶. Ya en esos años la alta incidencia de los trastornos del ritmo y de la conducción cardíaca en personas potencialmente enfermas o comprobadamente enfermas, habían llamado la atención de Carlos Chagas.

Entre el año 1916 y mediados de la década del 40 se ubicaría el segundo período, caracterizado por las reno-

vadas descripciones de casos de miocarditis chagásica aguda en los países latinoamericanos. Llamativamente, muy pocos casos de miocarditis crónica fueron publicados hasta el año 1945. Durante este período, autoridades científicas y sanitarias de diversos países dudaron de la relación entre la presencia del parásito en la sangre de los pacientes y la miocarditis crónica descrita por Chagas. Uno de los factores que pudo haber influido en el descrédito de las publicaciones de Carlos Chagas fue muy probablemente la confusión creada por este autor, quien pensaba que el parásito era responsable también de una "tiroiditis crónica". Esto derivó del hecho que el hipotiroidismo era muy frecuente en la zona donde Chagas había estudiado a los primeros pacientes portadores de la enfermedad. Desde el año 1926 hasta mediados de la década del 40, el argentino Salvador Mazza fue quien más revaloró los aportes de Carlos Chagas, registró 1 400 casos de la enfermedad y efectuó alrededor de 100 necropsias entre casos agudos y crónicos¹. Cabe además mencionar a Miguel E. Jörg quien desde el año 1934 hasta la actualidad, trabajó sobre distintos aspectos de la enfermedad de Chagas y su nombre se encuentra estrechamente ligado al de Salvador Mazza¹.

Desde la década del 40 hasta fines de la década del 70 (tercer período), todas las observaciones originales de Carlos Chagas fueron confirmadas y ampliadas, de modo tal que ya no quedarían dudas sobre la identidad de la **Cardiomiopatía Crónica Chagásica o Miocarditis Crónica Chagásica**^{8, 9}. En ese período se describieron las características del electrocardiograma de la miocarditis crónica desde el punto de vista morfológico y las alteraciones del ritmo y de la conducción aurículoventricular e intraventricular^{9, 10}. Las descripciones de las alteraciones anatomopatológicas permitieron alcanzar un conocimiento acabado de las características, distribución y magnitud de las lesiones cardíacas^{8, 9, 11-13} y extracardíacas^{14, 15}, se pudo establecer el curso evolutivo de la enfermedad, su historia natural^{8, 9} y se describieron los primeros casos de Chagas congénito^{16, 17}.

A este período también le correspondieron los avances en el diagnóstico serológico¹⁸⁻²¹ y se comenzaron a elaborar proyectos de investigación clínica y modelos experimentales, algunos de ellos tendientes a demostrar el papel de los mecanismos inmunológicos en la etiopatogenia de la enfermedad²²⁻²⁵.

Los estudios epidemiológicos permitieron distinguir distintas formas evolutivas de la enfermedad según las regiones o países analizados. Una de esas variantes corresponde al hallazgo frecuente del compromiso del aparato digestivo en la enfermedad de Chagas en Brasil^{15, 26-28}. La experiencia acumulada durante 50 años en el Servicio de Cardiología del Hospital Ramos Mejía y las encuestas epidemiológicas realizadas en diferentes regiones del país²⁹ nos han enseñado que la prevalencia y

severidad de la cardiomiopatía chagásica es claramente superior entre los infectados de las zonas del noroeste de la Argentina que en el noreste o en la región cuyana.

El último o cuarto período va desde el comienzo de la década del 70 hasta nuestros días y corresponde esencialmente a la profundización de los estudios tendientes a esclarecer los distintos mecanismos involucrados en la patogenia de la cardiomiopatía crónica chagásica, su diagnóstico precoz y el manejo de sus principales manifestaciones clínicas. Efectivamente, por un lado, los estudios se orientaron a postular e interpretar el papel de la inmunidad humoral y celular en el desarrollo de la cardiomiopatía a través de diferentes modelos de experimentación y estudios en el ser humano^{30, 40}. Por otra parte, el extraordinario avance tecnológico derivó en adelantos significativos en el diagnóstico y en la caracterización de la cardiomiopatía chagásica y en el tratamiento de sus principales manifestaciones clínicas⁵⁰⁻⁶⁹. Finalmente, estudios longitudinales aportaron información sobre la modalidad evolutiva de pacientes con enfermedad de Chagas^{70, 71}.

Desde el descubrimiento de la enfermedad hace exactamente 90 años, el avance más trascendente desde el punto de vista clínico ha sido sin duda, la descripción de las características evolutivas de la enfermedad, es decir, su historia natural. Por la importancia y severidad de las manifestaciones cardiológicas, su prevalencia y su repercusión social y laboral, el conocimiento del proceso evolutivo de la cardiomiopatía chagásica es imperativo. Se sabe que la cardiomiopatía chagásica crónica es la forma de cardiomiopatía específica más frecuente en el mundo y que se trata de una enfermedad cardíaca progresiva e irreversible (prácticamente en el 100% de los casos) y que es altamente incapacitante. En efecto, en sus formas más avanzadas o severas, produce gran dilatación del corazón e insuficiencia cardíaca, bloqueos cardíacos, arritmias potencialmente malignas y, eventualmente, muerte súbita y embolias sistémicas o pulmonares. Estas manifestaciones conducen a la pérdida irreparable de la capacidad física, en edades de plena actividad laboral. Al lado de estos casos tan severos existen otros menos graves, generalmente asintomáticos, cuando se los "descubre" en etapas iniciales de la evolución. Por otra parte, la mayoría de los sujetos infectados nunca tendrán manifestaciones clínicas de la enfermedad. Por lo anterior, la historia natural de la enfermedad de Chagas será descrita con cierto detalle.

La historia natural de la enfermedad de Chagas

La figura 1 es una representación esquemática de la historia natural de la enfermedad de Chagas, ligeramente

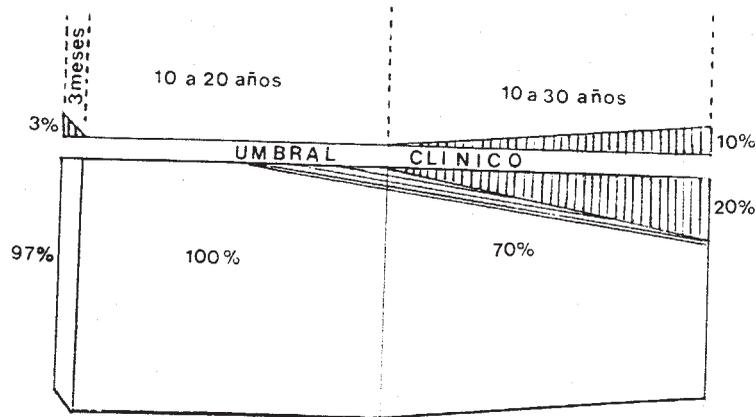


Fig. 1.— Representación esquemática de la historia natural de la enfermedad de Chagas. Con la infección inicial sólo un 3% (aproximadamente) presenta manifestaciones clínicas de la enfermedad. Después de 10 a 20 años alrededor de un 30% de los sujetos infectados desarrollan una miocarditis crónica. De ellos, hasta un tercio tiene síntomas de la enfermedad (líneas verticales por encima de la barra horizontal indicada como umbral clínico). Los dos tercios restantes muestran alteraciones en los distintos métodos de diagnóstico de rutina (electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma). La zona señalada con líneas horizontales, debajo del umbral clínico, indica un pequeño porcentaje de pacientes en quienes ciertos procedimientos diagnósticos (prueba de ajmalina o biopsia endomiocárdica) pueden desenmascarar formas "latentes" de la miocardiopatía algunos años antes que los métodos convencionales de diagnóstico (ver texto para más detalles).

modificada de la descripción original publicada por Rosenbaum en el año 1964⁹. Este esquema se basó en la observación de más de mil casos clínicos y en el resultado de estudios epidemiológicos realizados en zonas donde la enfermedad es endémica²⁹. La barra horizontal representa el umbral de percepción clínica. La zona marcada con líneas verticales por encima indica el porcentaje de los casos con síntomas clínicos manifiestos y la zona con líneas verticales por debajo de la barra corresponde a los casos que sólo son descubiertos cuando se los investiga con procedimientos diagnósticos convencionales. La zona marcada con líneas horizontales corresponde al porcentaje de casos que presentan indicios de compromiso miocárdico cuando son explorados con métodos de diagnóstico invasivos^{53,54} o no invasivos⁵² que no son de rutina (ver más adelante **período indeterminado**). Cabe señalar que en los periodos iniciales de la infección menos de un 5% de los individuos infectados (generalmente niños) presentan signos ostensibles cardíacos (miocarditis) o extracardíacos (signo de Romana¹, cuadro gripal, síndrome febril, hepatoesplenomegalia, adenopatías, dermopatías, etc.) de la infección, de modo tal que prácticamente un 95% de los casos adquieren la enfermedad sin advertirlo.

De los pacientes que presentan alguna forma de manifestación aguda de la enfermedad sólo un número muy reducido pueden morir como consecuencia de una se-

vera miocarditis o meningoencefalitis. Se ha estimado que esto ocurre entre 1 a 5 de cada 10.000 sujetos infectados⁹.

De este modo, los pacientes que sobreviven el período agudo (prácticamente todos) entran en el período crónico caracterizado por la ausencia total de manifestaciones clínicas por un período de 10 a 20 años aproximadamente. Un porcentaje de ellos, no mayor del 30% y variable de acuerdo con la zona geográfica que se considere, mostrará signos clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y radiológicos de compromiso miocárdico como manifestación de una miocarditis crónica. El resto de los pacientes (70% o más) nunca desarrollará signos de compromiso miocárdico, a pesar de ser un portador del parásito y de que la serología se mantenga positiva. Esta etapa **intermedia**, también denominada **indeterminada** (ésta es la denominación más apropiada), que va desde el momento de la infección hasta la aparición de las primeras manifestaciones de la enfermedad, es la que más preocupa a los cardiólogos, clínicos y epidemiológicos en el sentido de saber si existe algún método de diagnóstico capaz de predecir cuál será el paciente que desarrollará una cardiopatía crónica chagásica o el que no lo hará. Esta información sería de capital importancia desde el punto de vista social y laboral ya que, en la práctica, todo individuo con serología positiva para la enfermedad de Chagas no tiene acceso a la

mayoría de los puestos de trabajo en industrias y fábricas y aún en tareas sedentarias. Este rechazo se hizo de manera indiscriminada, incluyendo no sólo a los enfermos reales o potenciales, sino también a muchos en quienes **la infección puede cursar toda la vida sin signos de compromiso visceral** y, en consecuencia, sin ningún impedimento físico vinculado al mero hecho de presentar serología positiva para la enfermedad. Esto dio lugar a la promulgación de leyes protectoras de los derechos sociales (Ley 22360 del año 1980) de esos "enfermos" pero sus efectos en la práctica son claramente insuficientes. El test de ajmalina⁵², la biopsia endomiocárdica^{53, 54} y la cineangiografía⁵⁵ parecerían ser los métodos de diagnóstico más sensibles para detectar daño miocárdico subclínico no diagnosticable con los métodos convencionales.

Miocarditis Chagásica Aguda

Manifestaciones clínicas y anatomía patológica

Casi excepcionalmente, en alrededor del 5% del total de infectados, se detectan casos de miocarditis aguda, que por lo general curan sin que se demuestren secuelas. Es muy rara la aparición de insuficiencia cardíaca y en algunos casos, puede observarse un aumento de tamaño del área cardíaca en la radiografía de tórax. El ECG muestra cambios inespecíficos y transitorios de la repolarización ventricular sin que se observen arritmias ni trastornos de la conducción aurículoventricular y/o intraventricular^{8, 9}.

Sin embargo, como ya se ha señalado, existen formas excepcionalmente severas de miocarditis aguda que

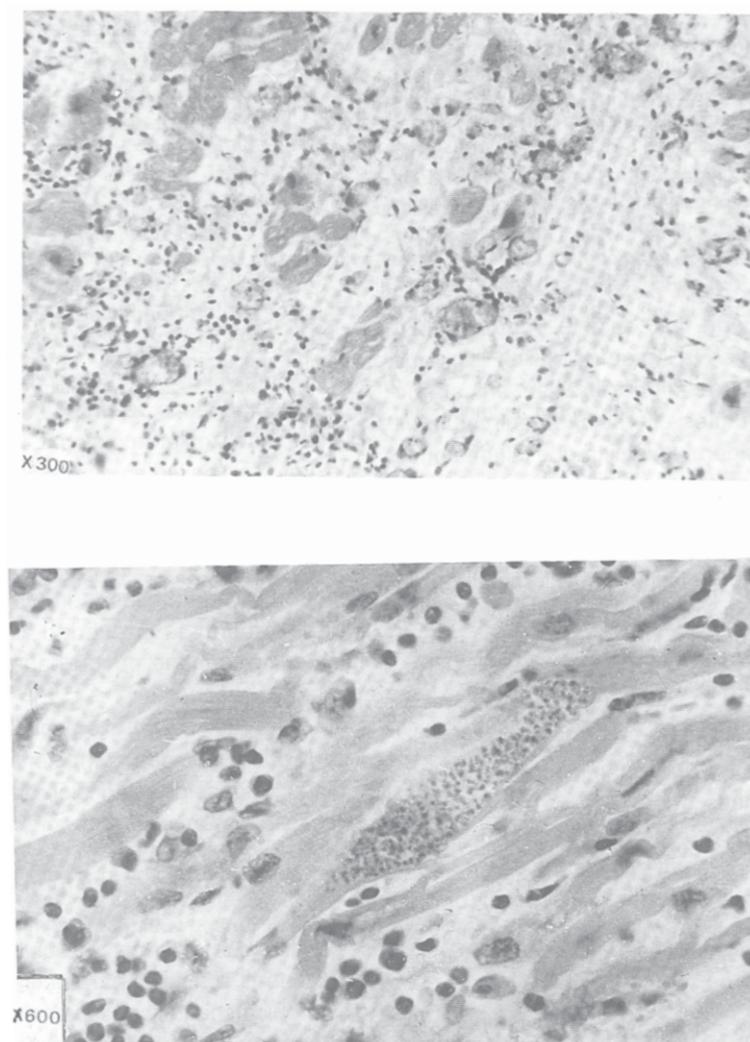


Fig. 2.- Hallazgos histológicos en la necropsia de una miocarditis aguda fatal. A: severo daño celular con destrucción de las fibras miocárdicas (miocitolisis) e infiltrados inflamatorios (amplificación x 300). B: Del mismo caso, fibra miocárdica conteniendo parásitos (nido de lesmanias). El daño celular y el infiltrado inflamatorio no son tan severos en la proximidad de la célula conteniendo parásitos (amplificación x 600).

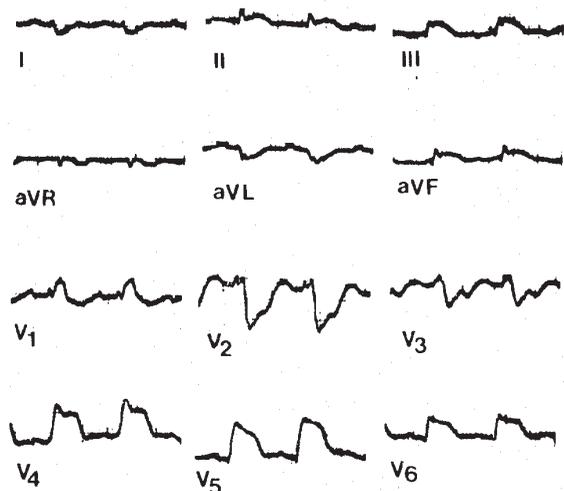


Fig. 3.— Electrocardiograma registrado en un paciente de 26 años con miocarditis chagásica aguda, pocas horas antes de su muerte. Bloqueo de rama derecha y ondas monofásicas similares a las que se registran en un infarto agudo de miocardio. Los marcados desniveles del segmento ST en todas las derivaciones expresan la severidad de la injuria miocárdica. En la necropsia se observó una miocarditis necrotizante difusa y severa.

pueden llevar a la muerte del paciente (Figura 2). En estos casos reportados en la literatura existen signos y síntomas de una severa miocarditis en el estudio necrópsico, con importantes alteraciones estructurales de las miofibras y considerables infiltrados inflamatorios intersticiales distribuidos en forma difusa en todo el corazón^{8, 9, 72}. En la mitad de los casos se encontraron parásitos abundantes en algunos y muy escasos en otros (Figura 2). La falta de correlación entre la cantidad de parásitos observados en los estudios de autopsia y la magnitud y extensión de las lesiones llevó a considerar y postular un mecanismo inmunoalérgico en la patogenia de estos procesos⁹.

Los casos publicados por Margariño Torres y Duarte⁷² y Rosenbaum⁹ mostraban una panmiocarditis con extensas zonas de lesiones necróticas y degeneración hialina de las fibras miocárdicas (Figura 2). En ambos casos se había registrado en el electrocardiograma bloqueo de rama derecha y ondas de injuria (ondas monofásicas en la cara anterior del corazón) como en el ejemplo de la Figura 3.

Miocarditis Crónica Chagásica

La miocarditis crónica chagásica, que aparece años después de la infectación, presenta algunas diferencias en su forma de presentación de acuerdo con la zona geográfica que se analiza. Así, existen regiones en las que en la

mayoría de los casos que desarrollan una miocarditis crónica, las manifestaciones clínicas de la enfermedad ocurren precozmente (menos de 10 años) y su evolución hasta los estadios terminales suele ser también más rápida. Por el contrario, en otras áreas las manifestaciones cardíacas son más tardías, en menores porcentajes y la evolución muy lenta. Por último, en algunos pacientes se observan alteraciones electrocardiográficas (bloqueo de rama derecha y/o hemibloqueo anterior), que luego permanecen invariables por 20 a 30 años sin que se agreguen nuevas anomalías ni signos de mayor compromiso miocárdico (formas "congeladas" o "curadas"). De acuerdo con nuestra experiencia, la modalidad evolutiva de la miocarditis crónica chagásica después de la aparición de los primeros signos y síntomas puede ser lenta (más de 20 años), acelerada (menos de 10 años) o la habitual (10 a 20 años). Se desconoce cuál es la verdadera razón de estas diferencias, aunque se sospecha que podrían depender de las características patogénicas de diferentes cepas del parásito y/o de aspectos relacionados a la inmunidad en vinculación con la relación huésped-parásito.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico de la miocarditis crónica chagásica varía considerablemente según el momento evolutivo del proceso. En los casos avanzados, lo habitual es encontrar groseras alteraciones radiológicas y electrocardiográficas acompañadas de síntomas vinculados a insuficiencia cardíaca izquierda o global, tromboembolismos^{73, 74} y a la presencia de taquiarritmias auriculares o ventriculares o bradiarritmias por disfunción sinusal o trastornos de la conducción aurículo-ventricular (palpitaciones, síncope o presíncope)^{8, 9, 64-66}. En la mayoría de los casos, la severidad de las arritmias y de los trastornos de conducción expresan la gravedad y extensión del daño miocárdico, aunque puede haber excepciones (observaciones personales).

La dilatación del corazón, muchas veces severa, conlleva la posibilidad de incompetencia funcional tricuspídea o mitral y signos de restricción diastólica objetivables en el ecocardiograma. El componente restrictivo es a veces tan importante que algunos casos de miocarditis crónica chagásica fueron interpretados como pericarditis constrictiva⁹.

El electrocardiograma es uno de los métodos de diagnóstico más sensibles para el diagnóstico de la miocarditis crónica chagásica, especialmente cuando es analizado en pacientes con serología positiva y antecedentes epidemiológicos para enfermedad de Chagas. Así, la presencia de trastornos de la conducción intraven-tricular, tales como el bloqueo de rama derecha con o sin hemibloqueo anterior, constituye un marcador altamente sensible para el diagnóstico de la miocarditis crónica

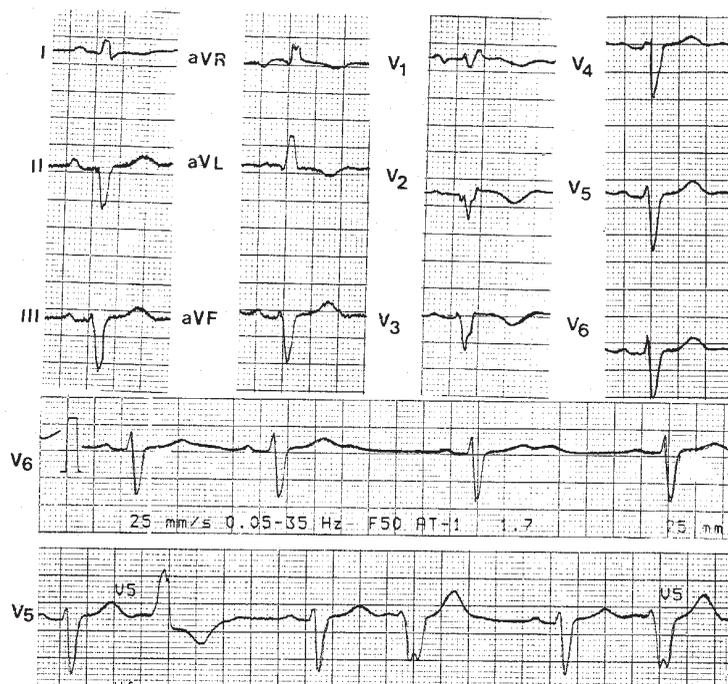


Fig. 4.- Electrocardiograma típico de miocarditis crónica chagásica registrado en una paciente de 42 años, procedente de zona endémica y serología positiva para Chagas. El trazado muestra bloqueo de rama derecha con hemibloqueo izquierdo anterior, alteraciones primarias de la repolarización ventricular (V2 y V3) e imágenes sugestivas de fibrosis o necrosis miocárdica en la cara diafrágica y en la cara anterior (onda Q en V2 y crecimiento anormal de R de V3 a V6). La primera tira de ritmo en la parte inferior (derivación V6) muestra bradicardia sinusal importante (42 por minuto). La segunda tira de ritmo (derivación V5) muestra extrasístolia ventricular bigeminada de dos focos.

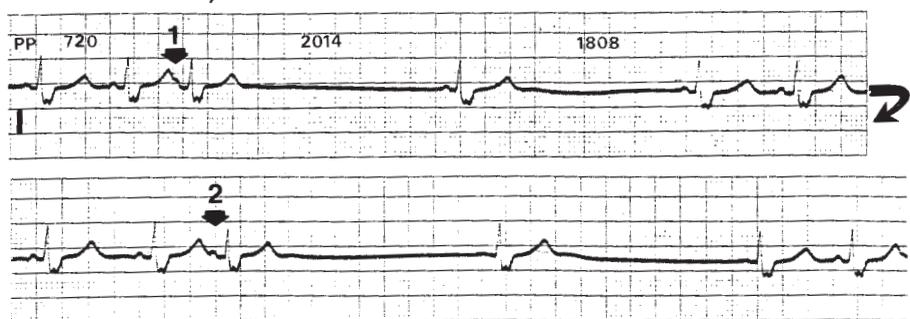


Fig. 5.- Enfermedad del nódulo sinusal en una paciente de 45 años con miocarditis crónica chagásica asintomática. El electrocardiograma fue obtenido en un examen cardiológico prequirúrgico. Tira continua de la derivación I. Los dos primeros latidos corresponden a ritmo sinusal de 80 por minuto. El tercer latido (flecha 1) es una extrasístole auricular que provoca una desmesurada pausa post-extrasistólica y severa depresión sinusal. Después de 4 latidos sinusales una segunda extrasístole auricular (flecha 2) produce el mismo fenómeno. Los intervalos PP se expresan en milisegundos.

chagásica. Si a ello se le agrega la presencia de bradicardia, alteraciones inespecíficas de la repolarización y arritmia ventricular, el diagnóstico de miocardiopatía chagásica es prácticamente infalible, en especial si se trata de una persona joven (Figura 4).

La enfermedad del nódulo sinusal en la enfermedad de Chagas se presenta en un alto porcentaje de los casos y se manifiesta, esencialmente, con bradicardia (Figura 4) acompañada a veces por asistolias prolongadas (Figura 5). A diferencia de lo que se observa en la enfer-

edad del nódulo sinusal de otras etiologías, en la cardiomiopatía chagásica el componente taquiarritmico auricular es raro o infrecuente^{49, 64}. Por otra parte, hemos observado que algunos pacientes, en relación con la procedencia geográfica (bolivianos, por ejemplo), presentan un predominio en el compromiso del nódulo sinusal (y también del nódulo aurículoventricular) en comparación con el de otras estructuras del sistema específico y del miocardio común ventricular⁴⁹.

Las arritmias ventriculares de la miocarditis crónica muestran una remarcable persistencia y muy escasa variabilidad espontánea cuando se las investiga mediante repetidos estudios Holter de 24 horas^{64, 65} (Figura 6). La notable persistencia y estabilidad de las arritmias ventriculares chagásicas han permitido evaluar de manera confiable el efecto de diferentes drogas antiarrítmicas en el tratamiento de estos trastornos del ritmo^{65, 67}. Estos estudios han permitido distinguir un comportamien-

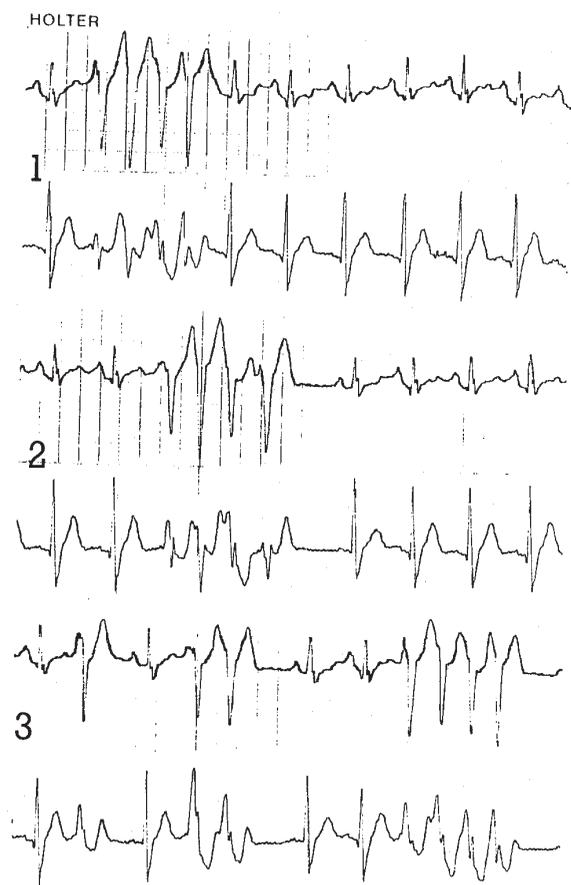


Fig. 6.— Tiras seleccionadas de un registro Holter en un paciente de 49 años con miocarditis crónica chagásica y arritmias ventriculares potencialmente malignas. El paciente consultó por palpitaciones, mareos y un cuadro presincojal. Las extrasístoles, duplas y taquicardias ventriculares (polimorfos) ocurrieron en su mayoría durante la vigilia y durante la realización de esfuerzos físicos.

to peculiar de las arritmias ventriculares de algunos pacientes chagásicos (30% aproximadamente) en quienes la actividad ectópica ventricular es desencadenada y agravada por el aumento del tono adrenérgico (ejercicio, estrés emocional)^{64, 65} (Figura 6). Estas observaciones se correlacionan con las referencias de cuadros sincopales y muerte súbita en pacientes chagásicos cuando realizan tareas que demandan esfuerzos físicos o deportes.

La alta prevalencia de bloqueo de rama derecha y hemibloqueo anterior tiene su explicación en la mayor vulnerabilidad de la rama derecha y de la división anterior de la rama izquierda con respecto a los restantes segmentos del sistema de conducción^{75, 76}. Los estudios histológicos del sistema especializado mediante cortes seriados del corazón en pacientes que padecían una miocarditis crónica chagásica típica muestran lesiones severas e interruptivas caracterizadas por fibrosis, esclero-atrofia, lipomatosis de sustitución y vacuolización de los distintos segmentos del tejido especializado⁷². Curiosamente, en algunos casos, las lesiones parecen comprometer en forma selectiva sectores de la rama derecha y del haz de His^{76, 77} (Figura 7).

Como ya se ha comentado, no es infrecuente observar alteraciones de la repolarización ventricular y ondas Q sugestivas de necrosis miocárdica en casos avanzados de miocarditis crónica chagásica^{9, 10}. En conjunto, estas alteraciones pueden simular a la perfección la patente electrocardiográfica de un infarto de miocardio (Figura 4). Estas imágenes se correlacionan con hallazgos de autopsia que muestran áreas extensas más o menos compactas de fibrosis.

La importancia del electrocardiograma para el diagnóstico de la miocarditis crónica chagásica deriva de sus características singulares que lo distinguen, en la enorme mayoría de los casos, de cualquier otra cardiomiopatía. Resumiendo, las alteraciones electrocardiográficas más típicas en la miocarditis crónica chagásica son: 1. bloqueo de rama derecha; 2. hemibloqueo izquierdo anterior; 3. alteraciones primarias de la repolarización (ondas T de tipo coronario); 4. ondas Q patológicas y 5. extrasístolia ventricular, multiforme frecuente (Figura 4).

El diagnóstico clínico de la miocarditis crónica chagásica en los estadios avanzados de la enfermedad es muy simple cuando se reúnen los siguientes elementos: 1. antecedente epidemiológico (nació y/o vivió en zona endémica); 2. cuadro clínico (cardiomegalia, arritmia, desdoblamiento del segundo ruido, insuficiencia cardíaca); 3. el cuadro electrocardiográfico antes descrito y 4. serología positiva.

Patología de la miocardiopatía crónica chagásica

El estudio macroscópico del corazón por lo general muestra aumento de tamaño de las cuatro cavidades cardí-

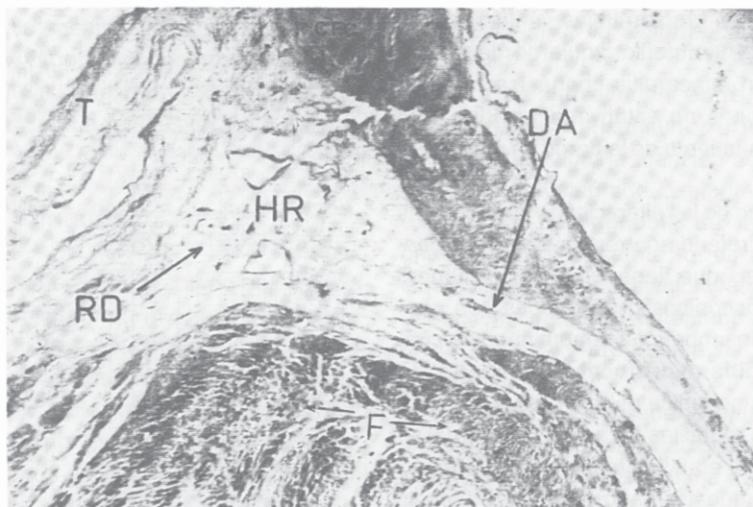


Fig. 7.— Corte histológico a nivel de la porción ramificante del haz de His (HR) en su extremo distal de una paciente que en vida presentaba bloqueo de rama derecha con hemibloqueo anterior y bloqueo aurículoventricular de segundo grado tipo Mobitz II. El sector correspondiente al haz de His (HR) está totalmente reemplazado por tejido fibroso, lipomatosis y vacuolas. Lo mismo ocurre en el origen de la rama derecha (RD). De la división anterior (DA) sólo quedan algunas fibras dispersas señaladas con la flecha. CFC: cuerpo fibroso central; T: valva septal de la tricúspide.

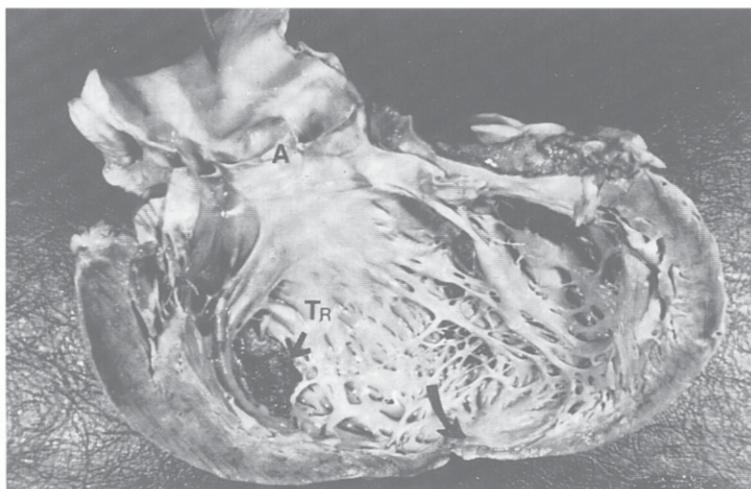


Fig. 8.— Corazón obtenido en la necropsia de un paciente de 49 años con miocarditis crónica chagásica que murió en forma súbita. El ventrículo izquierdo abierto por su cara anterolateral muestra severa dilatación con marcado adelgazamiento de la pared en la zona apical (flecha curva), localización preferencial de los aneurismas observados en la cardiomiopatía chagásica (ver texto). A: aorta. La flecha que apunta hacia la base del músculo papilar anterior señala un trombo mural (T_R).

cas (hipertrofia y dilatación), a veces a predominio de las derechas⁸. La dilatación aneurismática de la punta del ventrículo izquierdo, con o sin adelgazamiento de las paredes es un hallazgo frecuente, con una incidencia de alrededor del 50%^{12, 50, 51, 55, 77, 78}. La presencia de trombos murales ha sido reportada por Milei⁷⁸ con una incidencia del 89% (en 23 necropsias) y en el 47% por Andrade⁷⁷

(en 208 autopsias). La alta incidencia de trombosis mural tanto de cavidades izquierdas como derechas⁷⁷ explica la aparición de fenómenos tromboembólicos sistémicos^{73, 74} y en el circuito pulmonar puede ser causa de **cor pulmonale** agudo seguido de muerte⁷⁹. En algunos pacientes, los aneurismas apicales o de otras localizaciones constituyen el substrato anatómico para la apa-

rición de taquiarritmias ventriculares⁶⁶. La Figura 8 muestra el ventrículo izquierdo de un paciente de 49 años con miocarditis chagásica fallecido súbitamente. Las paredes no están adelgazadas pero en la zona apical el afinamiento de la pared es muy acentuado.

El sustrato histológico de las alteraciones ya descritas y de la sintomatología referida corresponde a un proceso de fibrosis y necrosis que tiene lugar en un número infinito de focos microscópicos que a veces son confluentes. Esto llevó a Rosenbaum a denominar este cuadro como **panmiocarditis microfocal diseminada**⁹. El término panmiocarditis se aplica al hecho de que afecta a todo el corazón (no a todas las fibras del corazón) y se puede decir sin temor de equivocarse que no existe corte histológico que no muestre daño celular y/o fibrosis cuando se realiza la necropsia de una miocardiopatía chagásica que ha tenido manifestaciones clínicas (Figura 7).

Aunque pueda parecer incorrecto hablar de panmiocarditis, como lo señala el mismo Rosenbaum⁹, el concepto es de importancia capital cuando se deben interpretar los hallazgos clínicos, radiológicos, electrocardiográficos, angiográficos y ecocardiográficos.

Los infiltrados inflamatorios celulares intersticiales (linfocitos, monocitos, macrófagos, eosinófilos), probablemente secundarios al proceso de lesión parenquimatosa, son también microfocales, difusos y panmiocárdicos. Es habitual encontrar una relación inversa entre la magnitud de la fibrosis y la infiltración celular, seguramente dependiente del momento evolutivo de la miocarditis. No obstante, en ciertos casos predomina la fibrosis sobre la infiltración celular y viceversa. Sin embargo, el cuadro histológico sugiere que el proceso de la miocarditis es permanentemente activo.

Un hecho notable es que las fibras miocárdicas conteniendo el parásito son extremadamente escasas. Cuando se analizan entre 100 y 200 cortes histológicos es posible encontrar parásitos en un 20% de los casos⁹. Esta remarcable escasez de fibras parasitadas excluye en forma total la agresión directa o mecánica del parásito como mecanismo de las lesiones miocárdicas y apoya la teoría de un proceso inmunológico^{9, 77, 78}.

En conclusión, el cuadro histopatológico corresponde al de un proceso inflamatorio crónico con un desarrollo gradual y difuso de las lesiones. Como ya se comentó, en una miocarditis avanzada cualquier sector del corazón muestra fibras miocárdicas enfermas y sanas, infiltrados inflamatorios y zonas de necrosis y fibrosis (degeneración hialina, miocitolisis, desaparición de las estriaciones normales de las fibras miocárdicas, etc.)^{9, 77, 78}.

Teniendo en cuenta la descripción precedente es posible reconstruir el desarrollo del proceso, que en un 20 a 30% de los pacientes comienza algún tiempo después de la infección aguda, durante el período indeterminado,

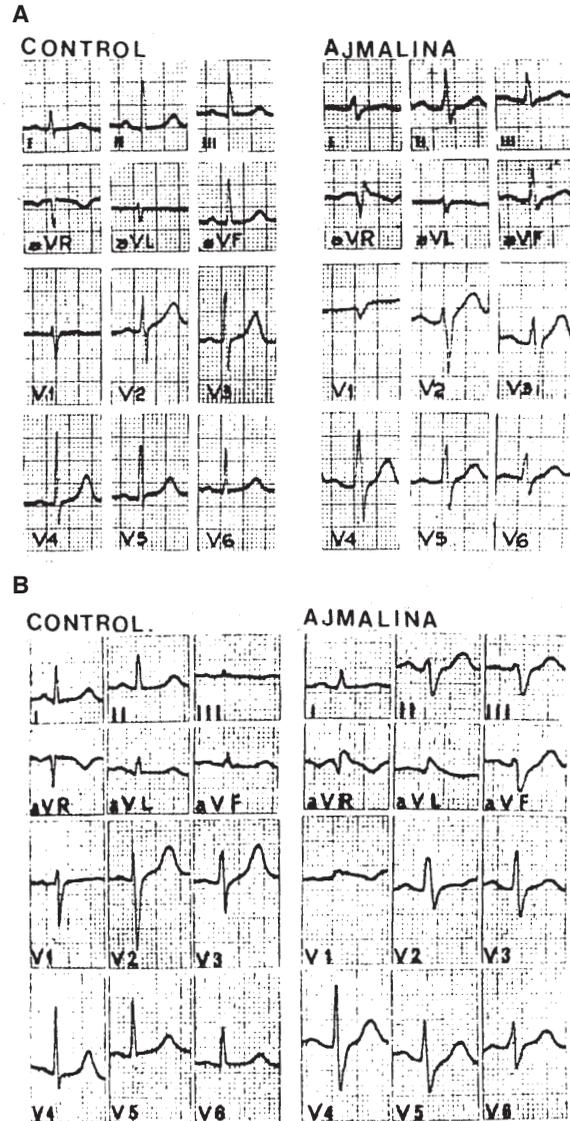


Fig. 9.— La prueba de la ajmalina en pacientes con serología positiva para enfermedad de Chagas sin evidencias clínicas (electrocardiograma, Rx de tórax y ecocardiograma) de miocarditis crónica chagásica. A: Prueba de la ajmalina en un individuo normal (voluntario) con serología negativa para enfermedad de Chagas. A la izquierda trazado control. A la derecha se aprecian los cambios que la ajmalina provoca en un corazón normal: ligero ensanchamiento del QRS y de la onda P y aparición de fuerzas terminales del QRS orientadas hacia arriba y a la derecha (similares a las que produce la hiperpotasemia) por enlentecimiento de la conducción intraventricular en las zonas basales de ambos ventrículos. B: Administración intravenosa de 70 mg de ajmalina (1 mg por kilo de peso) a una joven de 27 años con serología positiva para enfermedad de Chagas sin evidencia alguna de cardiopatía. El electrocardiograma control es normal. La inyección de ajmalina produce bloqueo de rama derecha, hemibloqueo anterior y discretos cambios en la repolarización ventricular. También se observó extra-sístolia ventricular aislada que no se muestra. La ajmalina pone de manifiesto lesiones latentes del sistema de conducción intraventricular y del miocardio común por el efecto selectivo de la droga (depresión de la excitabilidad y de la conducción) sobre zonas apenas alteradas que no alcanzan a manifestarse en condiciones basales.

y que se hará clínicamente manifiesto en aquéllos que en forma gradual y progresiva desarrollan las lesiones anatomopatológicas que configuran el cuadro descrito de la cardiomiopatía chagásica.

El período indeterminado

Ya se comentó que un individuo infectado sólo excepcionalmente puede presentar una miocarditis aguda fatal. Es probable que muchos casos presenten una miocarditis aguda leve y reversible sin manifestaciones clínicas, ecocardiográficas o electrocardiográficas. A ello le sigue un largo período (período indeterminado), clínicamente silencioso, de unos 10 a 20 años luego del cual un porcentaje, que puede llegar al 30%, desarrollará una miocarditis crónica clínicamente manifiesta (Figura 1).

No hay dudas de que durante este período clínicamente silente, el proceso inflamatorio se desarrolla lentamente a través de los años. Aunque la cantidad de estudios anatomopatológicos efectuados en pacientes durante el período indeterminado son obviamente muy escasos, existen algunas referencias sobre los hallazgos basados en biopsias endomiocárdicas y autopsias^{53, 80}.

El patólogo brasileño Reis Lopes⁸⁰ efectuó estudios en 30 individuos asintomáticos muertos en forma violenta en accidentes, cuyas edades oscilaban entre 11 y 54 años, con reacción positiva para la enfermedad de Chagas por método de ELISA efectuada en el líquido pericárdico. En el 90% de los casos se hallaron lesiones histológicas de severidad variable, que comprometían a todo el corazón. Las lesiones histológicas consistían en infiltración inflamatoria focal con discreta fibrosis. Sólo en un caso se pudieron identificar nidos de amastigotes. El tamaño del corazón estaba dentro de los límites normales en todos los casos.

Es lógico postular que dentro del 70% de pacientes que nunca alcanzan el umbral clínico y no muestran alteraciones electrocardiográficas ni radiológicas, deben existir casos con lesiones miocárdicas cuya escasa magnitud no permiten su expresión clínica y/o detección a través de los métodos convencionales de diagnóstico y probablemente ni siquiera mediante la biopsia endomiocárdica^{53, 54} o la prueba de ajmalina⁵². La figura 9 muestra un ejemplo típico de la prueba de ajmalina positiva en una paciente con serología positiva, asintomática y sin evidencias de compromiso miocárdico en el ecocardiograma, radiografía de tórax y electrocardiograma. Teniendo en cuenta las consideraciones precedentes podemos decir que la distinción entre un individuo **sólo infectado** y un **enfermo** durante el período indeterminado es un eufemismo.

La patogenia de la Enfermedad de Chagas

La falta de correlación entre el número de fibras parasitadas y la magnitud y extensión de las lesiones inflamatorias llamó la atención de numerosos investigadores y ha sustentado la hipótesis inmunológica para explicar la patogénesis de la miocarditis crónica chagásica. No obstante, otros mecanismos, como la isquemia y la disfunción microvascular^{38, 39} y la disfunción del sistema nervioso autónomo⁸¹, han sido implicados en la génesis y progresión de la miocarditis crónica chagásica.

Köberle⁸¹ propuso que la enfermedad de Chagas y sus principales manifestaciones cardíacas y extracardíacas eran el resultado de la denervación por destrucción de las neuronas parasimpáticas de los plexos cardíacos y extracardíacos y que el compromiso de los plexos cardíacos daría lugar a una insuficiencia coronaria relativa. Köberle descartó que las lesiones se debieran a la acción directa del parásito y postuló que la muerte neuronal era ocasionada por una toxina producida por el trypanosoma. La toxina nunca fue identificada. Por otra parte no existen pruebas de que la denervación por lesiones de los ganglios cardíacos puedan producir insuficiencia coronaria o las lesiones miocárdicas que se encuentran en la miocarditis crónica chagásica. Más remota es la posibilidad de que las lesiones neuronales puedan producir el cuadro anátomo patológico de la miocarditis aguda. Más aún, existen casos de miocarditis en los cuales las neuronas no están dañadas⁷⁷. No obstante, a pesar de que la hipótesis planteada por Köberle no explica las lesiones miocárdicas a través de la neurotoxina, sí se debe aceptar que la alteración de los ganglios parasimpáticos y de la inervación autonómica⁸¹ conlleva algunas consecuencias cardiovasculares⁸²⁻⁸⁴ y especialmente las que ocurren a nivel del aparato digestivo^{15, 26-28}.

En los últimos años, Morris y col.³⁸ propusieron la teoría vascular isquémica o hipóxica como consecuencia de alteraciones en la microcirculación producidas por lesiones de las pequeñas arterias con cambios profundos en las células miocárdicas. Estos autores sugieren la participación de reacciones inmunes secundarias a la infección de células endoteliales y miocárdicas. La respuesta inflamatoria potenciaría las interacciones entre las células endoteliales y las plaquetas y señala, además, la existencia de una alteración del receptor β -adrenérgico con disminución en la actividad de la adenilciclasa.

Cabe señalar que Margarinos Torres⁸⁵ en el año 1958 había descrito irregularidades groseras y constricciones de las arteriolas intramiocárdicas, y pensó que estas eran responsables del severo daño celular. Sin embargo, similares alteraciones fueron descritas por Andrade y Castro Filho⁸⁶ como focales, escasamente esparcidas,

inespecíficas, de grado leve o moderado y consideradas como secundarias a la inflamación y fibrosis del miocardio; no eran obstructivas y consistían en tumefacción y vacuolización de la media con discretos engrosamientos de la íntima con estrechamientos debidos al tejido fibroso circundante.

Torres y col.⁸⁷ intentaron dilucidar el mecanismo de la supuesta isquemia en los pacientes chagásicos portadores de aneurismas apicales del ventrículo izquierdo. La infusión de acetilcolina o adenosina producía en estos pacientes una respuesta vasoconstrictora paradójica, sugiriendo que alguna anomalía dependiente del endotelio de los vasos coronarios podría tener algún pa-

pel en el desarrollo de las anomalías segmentarias de la contractilidad. Esta hipótesis no ha prosperado y no existen otras observaciones que las confirmen. La opinión actual de los patólogos desestima la hipótesis de la alteración vascular como mecanismo patogénico de la miocardiopatía chagásica⁸⁸.

La teoría que en la actualidad ha ganado mayor aceptación es la que propone la persistencia solapada del parásito en el organismo con descargas periódicas de aquél o de sus antígenos en la circulación. La actividad antigénica del parásito y la de las células desintegradas por la ruptura provocada por los nidos de leishmanias provocarían reacciones inmunes y autoinmunes. Las mis-

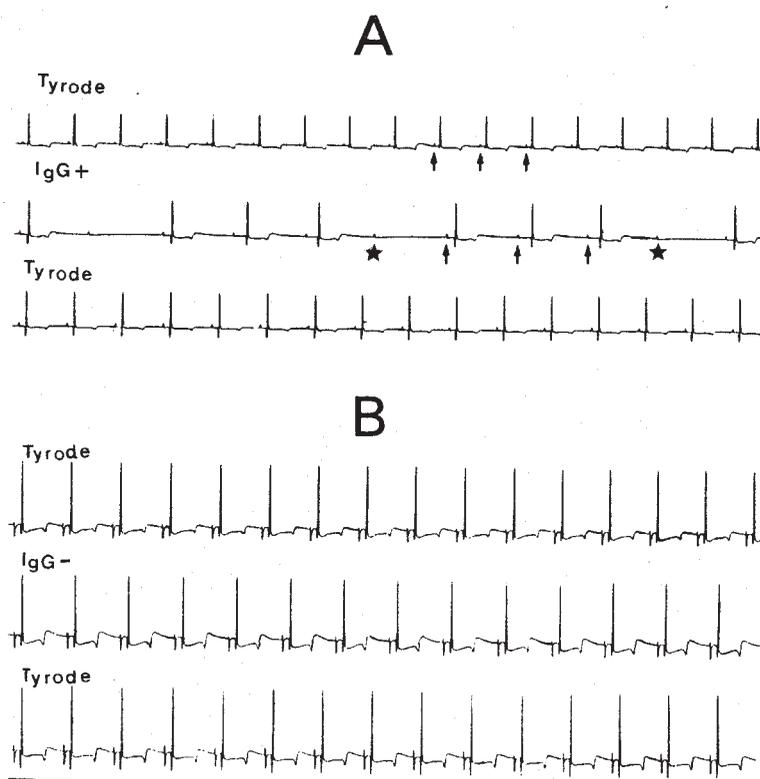


Fig. 10.- Efecto del suero de pacientes con serología positiva para Chagas, miocarditis crónica y arritmias ventriculares complejas sobre el corazón aislado de conejo perfundido en un preparado de Langendorf.

A: la tira superior muestra ritmo sinusal con conducción aurículo ventricular normal (flechas) durante la perfusión con solución Tyrode normal. La tira del medio, 23 minutos después de la perfusión con suero diluido de un paciente con serología positiva 1:100 (vol:vol) en solución Tyrode. El registro muestra bloqueo auriculoventricular de primer grado (flechas) y segundo grado (asteriscos). Obsérvese además la disminución de la frecuencia sinusal. En conjunto el efecto de la IgG está dirigido al nódulo sinusal (bradicardia) y al nódulo auriculoventricular (bloqueo auriculoventricular). La tira inferior se obtuvo después de 30 minutos de lavado con solución Tyrode normal y muestra la recuperación a los valores control del automatismo sinusal y la conducción auriculoventricular. B: Experimento realizado con suero de un individuo normal sin cardiopatía y sin arritmias y serología negativa para Chagas. Siguiendo igual metodología que en A no se observa ningún efecto del suero sobre el preparado. La barra negra en ángulo inferior izquierdo indica 1 segundo (tomado de referencia 47 modificada).

mas proteínas del parásito actuando como antígenos pueden formar anticuerpos que reaccionan en forma cruzada con antígenos del huésped, por el mecanismo de mimetismo molecular⁴⁴. Varios estudios demuestran la persistencia del parásito en los individuos con infección crónica detectados con métodos altamente sensibles, capaces de identificar aún pequeñas cantidades de parásitos en el paciente infectado^{40, 88, 89}. Sin embargo, la asociación específica entre la infección y la autoinmunidad no es aún del todo conocida y es motivo de opiniones encontradas^{89, 90}.

El carácter de esta revisión no permite un análisis exhaustivo de los delicados y complejos mecanismos de la inmunidad celular y humoral en relación con las distintas formas evolutivas de la miocardiopatía crónica chagásica, de sus manifestaciones clínicas y del compromiso o no de otras vísceras. No obstante, se hará una reseña de estudios recientes que vinculan las alteraciones de la inmunoregulación con las arritmias de la miocarditis crónica chagásica y posiblemente con el daño celular.

En el año 1976, Sterin Borda y col.³⁵ describieron que el suero de pacientes EVI positivos estimulaban los receptores β -adrenérgicos de la aurícula aislada de rata con aumentos en la tensión y en la frecuencia de contracción.

Esta línea de pensamiento llevó a estudios posteriores que confirmaron la presencia de anticuerpos antirreceptores adrenérgicos⁴⁸ y colinérgicos⁹¹ en sueros de pacientes con miocardiopatía idiopática dilatada y enfermedad de Chagas, con la particularidad de ejercer una actividad agonista parcial sobre dichos receptores, demostrada mediante estudios funcionales en cardiomiocitos de cultivo. En estos estudios "in vitro" se ha mostrado una satisfactoria correlación entre la presencia de anticuerpos antirreceptores autonómicos y taquiarritmias ventriculares o disfunción sinusal^{91, 92}.

Estos hallazgos llevaron a postular que los anticuerpos capaces de estimular los receptores β adrenérgicos y M2 colinérgicos pueden participar en la patogenia de las taquiarritmias^{48, 92} y bradiarritmias^{47, 91} de la enfermedad de Chagas como así también en la patogenia del daño miocárdico⁹³.

Farias de Oliveira⁴⁷ ha mostrado que la fracción IgG de pacientes con miocardiopatía chagásica causa bradicardia y bloqueo aurículoventricular en un preparado de Langendorf en corazón de conejo (Figura 10). No es demasiado aventurado pensar que si este efecto funcional del suero, mediado por anticuerpos con acciones específicas sobre determinados receptores, se perpetúa en el tiempo, el resultado final puede ser la alteración estructural u orgánica que lleva al daño del miocardio común y del tejido especializado del corazón. Por otra parte Dörffel y col.⁹³ encontraron notables efectos hemodinámicos favorables en pacientes con miocardiopatía dilatada y títulos altos de anticuerpos antirrecep-

tores β adrenérgicos mediante la inmuoadsorción, un procedimiento que elimina los anticuerpos de la circulación por períodos prolongados.

La posibilidad de que los anticuerpos antirreceptores autonómicos puedan no sólo producir alteraciones del ritmo a través de sus efectos funcionales electrofisiológicos sino también causar un daño estructural ha sido comprobado por Matsui y col.⁹⁴ quienes mediante la inmunización crónica de conejos durante un año con los péptidos correspondientes a la secuencia de aminoácidos de la segunda asa extracelular de los receptores β y M2 indujeron una cardiomiopatía con dilatación ventricular y el patrón histológico de una miocarditis. En el mismo protocolo, los efectos de la inmunización crónica pudieron ser controlados con la administración de metoprolol.

Conclusiones

En esta revisión sumaria se han descrito las principales características clínicas y patológicas de lo que hasta hoy sabemos sobre la miocarditis chagásica aguda y crónica. Por otra parte, se han enumerado y discutido brevemente los posibles mecanismos involucrados en la patogenia de la cardiomiopatía crónica chagásica. Es evidente que aún no se ha podido dilucidar en forma definitiva el o los mecanismos responsables que permitan explicar las variedades o modalidades evolutivas de la miocardiopatía chagásica. Así, por ejemplo no se conoce aún con precisión cuál es la historia natural de la enfermedad en medio endémico y no endémico; si es diferente según que los pacientes hayan presentado o no manifestaciones agudas; cuál es el mecanismo de las distintas evoluciones según las áreas geográficas; si la progresión de la enfermedad es similar en poblaciones nativas o de origen europeo; si las reinfecciones juegan algún papel en las manifestaciones clínicas; cuál es el papel del estado nutricional del paciente y cómo interactúan las infecciones agregadas. Tampoco sabemos si existe la curación espontánea de la infección o si hay detención espontánea del curso evolutivo de la miocarditis.

Si se alcanzaran estas metas, podremos decir que hemos comprendido la fisiopatología de la enfermedad y estaremos en condiciones de definir con mayor certidumbre su terapéutica y profilaxis.

Bibliografía

1. Sierra Iglesias J, Storino R, Rigou D. Antecedentes Históricos (Capítulo 2). *En: Enfermedad de Chagas*. Storino R, Milei J. Ed Buenos Aires: Mosby-Doyma 1994, pp. 9-30.
2. Moncayo A. Chagas' Disease. A disease whose days are numbered. Division of Control of Tropical Diseases. World Health Organization, Geneva, 1996.

3. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease in the United States. *N Engl J Med* 1991; 325:763-8.
4. Milei J, Mautner B, Storino R, Sánchez JA, Ferrans VJ. Does Chagas' disease exist as an undiagnosed form of cardiomyopathy in the United States? *Am Heart J* 1992; 123: 1732-5.
5. Chagas C. Nova tripanosomíase humana. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1909; 1: 159-218.
6. Chagas C. Processos patogênicos da tripanosomíase americana. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1916; 8: 5-37.
7. Chagas C. Tripanosomíase americana (forma aguda da molestia). *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1916; 8: 37-59.
8. Laranja FS, Días E, Nobrega G y Miranda A. Chagas' disease. A clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation* 1956; 14: 1035-60.
9. Rosenbaum MB. Chagasic Myocardopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 1964; 7: 199-225.
10. Rosenbaum MB, Alvarez AJ. The electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J* 1955; 50: 492-527.
11. Andrade ZA. Anatomía patológica da doença de Chagas. *Rev Goiana Med* 1958; 4: 103-19.
12. Moia B, Rosenbaum MB, Hojman D. Aneurismas ventriculares en la miocarditis crónica chagásica. *Rev Argentina Cardiol* 1955; 22: 113-50.
13. Andrade ZA, Lesão apical do coração na miocarditis crónica chagásica. *Hospital (Rio de Janeiro)* 1956; 50: 803-12.
14. Köberle F. Cardiopatía Chagásica. *Hospital (Rio de Janeiro)* 1958; 53: 311-46.
15. Köberle F, Nador E. Etiologia e patogenia de megaesófago no Brasil. *Rev Paul Med* 1955; 47: 643-61.
16. Dao L. Otros casos de enfermedad de Chagas en el Estado Guárico (Venezuela). Formas agudas y crónicas. Observaciones sobre enfermedad de Chagas congénita. *Rev Policlín Caracas* 1949; 17: 17-32.
17. Bittencourt AL. Placentite chagásica e transmissão congénita da doença de Chagas. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1963; 5: 62-7.
18. Cerisola JA, Alvarez M, Rissio Am. Imunodiagnóstico da doença de Chagas. Evolução sorológica de pacientes com doença de Chagas. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1970; 12: 403-11.
19. Hungerer KD, Enders B, Zwisler O. Recent developments in immunodiagnosis of Chagas' disease. *J Parasitol* 1970; 56: 429.
20. Knierim F y Rubinstein P. The detection of Chagas' disease. A rapid hemagglutination test for special use in blood banks and in epidemiological studies. *Vox Sang (Basel)* 1970; 18: 280-6.
21. Souza SL, Camargo ME. The use of filter paper blood smears in a practical fluorescent test for American Trypanosomiasis serodiagnosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1966; 8: 255-8.
22. Anselmi A, Pifano FC, Suarez JA y col. Experimental schizotripanum cruzi myocarditis. *Am Heart J* 1965; 70: 638-56.
23. Anselmi A, Pifano FC, Suarez JA, Gurdíel O. Myocardopathy in Chagas' disease. I. Comparative study of pathologic findings in chronic human and experimental Chagas' myocarditis. *Am Heart J* 1966; 72: 469-81.
24. Muniz J, Azevedo AP. Novo conceito da patogenia da doença de Chagas. *Hospital (Rio de Janeiro)* 1947; 32: 165-83.
25. Zozma C, Jaffé R, Jaffé W. Estudo experimental sobre a patogenia das miocardites. *Arq Bras Cardiol* 1960; 13: 155-61.
26. Köberle F. Patogênese dos "megas". *Rev Goiana Med* 1956; 2: 101-10.
27. Chapadeiro E, Lopes ER, Mesquita PM, Pereira FEL. Incidência de "megas" associados à cardiopatía chagásica. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1964; 6: 287-91.
28. Barbosa AJA, Pittella JEM, Tafuri WL. Incidência de cardiopatía chagásica em 15.000 necrópsias consecutivas e sua associação com os "megas". *Rev Soc Bras Med Trop* 1970; 4: 219-23.
29. Rosenbaum MB, Cerisola JA. Epidemiología de la enfermedad de Chagas en la República Argentina. *O Hospital* 1961; 60: 55-99.
30. Cossio PM, Diez C, Szarfman A, et al. Chagasic cardiopathy. Demonstration of a serum Gamma Globulin factor which reacts with endocardium and vascular structures. *Circulation* 1974; 49: 13-21.
31. Cossio PM, Lagens RP, Diez C, et al. Chagasic cardiopathy antibodies reacting with plasma membrane of striated muscle and endothelial cells. *Circulation* 1974; 50: 1252-9.
32. Texeira ARL, Santos Busch CA. The immunology of experimental Chagas' disease I. Proportions of Trypanosoma cruzi antigens and humoral antibody responses to those antigens. *J Immunol* 1974; 27: 859-69.
33. Texeira ARL, Santos Busch CA. The immunology of experimental Chagas' disease II. Delayed hypersensitivity to Trypanosoma cruzi antigens. *J Immunol* 1975; 28: 401-10.
34. Szarfman A, Cossio PM, Lagens RP y col. Immunological studies in Rockland mice infected with T. cruzi. Development of antinuclear antibodies. *Biomedicine* 1975; 22: 489-95.
35. Szarfman A, Terranova VP, Rennard SI, et al. Antibodies to laminin in Chagas' disease. *J Exp Med* 1982; 155: 1161-6.
36. Sterin-Borda L, Cossio PM, Gimeno AL, et al. Effect of chagasic sera on the rat isolated atrial preparation: immunological morphological and functional aspects. *Cardiovasc Res* 1976; 10: 613-22.
37. Sterin-Borda L, Gorelik G, Borda ES. Chagasic IgG binding with cardiac muscarinic cholinergic receptors modifies cholinergic-mediated cellular transmembrane signals. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 61: 387-97.
38. Morris SA, Tanowitz HB, Wittner M, Bilezikian JP. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. *Circulation* 1990; 82: 1900-9.
39. Mengel JO, Rossi MA. Chronic chagasic myocarditis pathogenesis: dependence on autoimmune and microvascular factors. *Am Heart J* 1992; 124: 1052-7.
40. Russomando C, Figueredo A, Almirón M, Sakamoto M, Morita K. Polymerase chain reaction-based detections of Trypanosoma cruzi DNA in serum. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2864-8.
41. Lopetegui R, Sosa Miatello C, La Vía MI. Antígenos ribosomales de Trypanosoma cruzi. Efecto de la ribonucleasa sobre su reactividad antigénica. *Medicina (Buenos Aires)* 1980; 40: (Suppl 1) 91-6.
42. Lagens RP, Cabeza Meckert P, Basombrio MA y col. Infección crónica del ratón con Trypanosoma cruzi. Modelo experimental de enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires)* 1980; 40 (Suppl 1) 33-9.
43. Revelli SS, Ameiro N, Moreno HS, Valenti JL, Balbarrey H, Morini JC. Enfermedad de Chagas crónica en la rata. Características serológicas electrocardiográficas e histopatológicas. *Medicina (Buenos Aires)* 1980; 40 (Suppl 1) 69-76.

44. Ferrari I, Levin M, Wallukat G, et al. Molecular mimicry between the immunodominant ribosomal protein PO of *Trypanosoma cruzi* and a functional epitope on the human beta-1 adrenergic receptor. *J Exp Med* 1995; 182: 59-65.
45. Kalil J, Cunha Neto. Autoimmunity in Chagas' disease cardiomyopathy. Fulfilling the criteria at last? *Parasitol Today* 1996; 12: 396-9.
46. Rozenn E, Ferrari I, Wallukat G, et al. Structural and functional analysis of the B cell epitopes recognised by anti-receptor autoantibodies in patients with Chagas' disease-se. *J Immunol* 1996; 157: 4203-11.
47. Fariás de Oliveira S, Coury Pedrosa R, Nascimento JHM, Campos de Carvalho AC, Masuda MO. Sera from chronic chagasic patients with complex cardiac arrhythmias depress electrogenesis and conduction in isolated rabbit hearts. *Circulation* 1997; 95: 2031-7.
48. Rosenbaum MB, Chiale PA, Schejtman D, et al. Antibodies to B adrenergic receptors disclosing agonist-like properties in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' heart disease. Relationship to the adrenergic cardiomyopathies and the problem of heart failure. *J Cardiovasc Electro-physiol* 1994; 5: 367-75.
49. Elizari MV. Enfermedad del nódulo sinusal en la enfermedad de Chagas. Simposio Latinoamericano sobre Enfermedad de Chagas. *Rev Fed Arg Cardiol* 1988; 17: 205-12.
50. Oliveira JSM, Mello de Oliveira JA, Frederigue U, Lima EC. Apical Aneurysm of Chagas' heart disease. *Br Heart J* 1981; 46: 432-7.
51. Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, et al. M-mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. A clinical and pathologic study. *Circulation* 1980; 62: 787-99.
52. Chiale PA, Przybylski J, Laiño RA. Electrocardiographic changes evoked by ajmaline in chronic Chagas' disease without manifest myocarditis. *Am J Cardiol* 1982; 49: 14-20.
53. Carrasco Guerra HA, Palacios-Prú E, Dagert de Scorza C, Molina C, Igleciss 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.
54. Pereira Barreto Ca, Mady Ch, Arteaga-Fernandez E, et al. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas disease. *Am Heart J* 1986; 111: 307-12.
55. Carrasco HA, Barboza J, Inglessis G, Fuenmayor A, Molina C. Left ventricular cineangiography in Chagas' disease: detection of early myocardial damage. *Am Heart J* 1982; 104: 595-602.
56. Guzzetti S, Iosa D, Pecis M, Bonura L, Prosdociami M, Maliani A. Impaired heart rate variability in patients with chronic Chagas' disease. *Am Heart J* 1991; 121: 1727-34.
57. de Paola AAV, Horowitz LN, Miyamoto MH, et al. Angiographic and electrophysiologic substrates of ventricular tachycardia in chronic Chagasic myocarditis. *Am J Cardiol* 1990; 65: 360-3.
58. Mendoza I, Camardo J, Moleiro F et al. Sustained ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis: electrophysiologic and pharmacologic characteristics. *Am J Cardiol* 1987; 57: 423-7.
59. Combellas I, Puibó JJ, Acquatella H y col. Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas' heart disease. *Br Heart J* 1985; 53: 298-309.
60. Pileggi F, Sosa EA. Indicaciones do tratamento cirurgico para as arritmias. En: Cancado JR, Chuster M, eds. *Cardiopatía chagásica*. Belo Horizonte, Brazil: Fundacao Carlos Chagas de Pesquisa Medica, 1985: 298-301.
61. Milei J, Pesce R, Valero E, Muratore C, Beigelman R, Ferrans VJ. Electrophysiological-structural correlations in chagasic aneurysms causing malignant arrhythmias. *Int J Cardiol* 1991; 32: 65-73.
62. de Paola AAV, Gomes JA, Miyamoto MH, Fo EE. Transcoronary chemical ablation of ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 480-2.
63. Iosa D, Massari DC, Dorsey FC. Chagas' cardiomyopathy: effect of gangliolide treatment in chronic dysautonomic patients - a randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled study. *Am Heart J* 1991; 122: 775-85.
64. Elizari MV, Chiale PA. Cardiac Arrhythmias in Chagas' disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4 (5): 596-608.
65. Chiale PA, Halpern MD, Nau GJ, et al. Malignant ventricular arrhythmias in chronic chagasic myocarditis. *PACE* 1982; 5: 162-72.
66. Giniger AG, Retyk EO, Laino RA, Sananes EG, Lapuente AR. Ventricular tachycardia in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 459-62.
67. Haedo AH, Chiale PA, Bandieri J, et al. Comparative antiarrhythmic efficacy of verapamil, 17 monochloracetilajmaline, mexiletine and amiodarone in patients with severe chagasic myocarditis: Relation with the underlying arrhythmogenic mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1114-20.
68. Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ, et al. Efficacy of amiodarone during long-term treatment of malignant ventricular arrhythmias of chronic Chagasic myocarditis. *Am Heart J* 1984; 107: 656-65.
69. Valero de Pesce EM, Favalaro M, Pesce RA, Favalaro RG. Automatic implantable cardioverter-defibrillator: 4 years experience. *Rev Arg Cardiol* 1991; 59: 4-11.
70. Manzullo EC. Epidemiología de la enfermedad de Chagas en la Argentina. "Simposio Latinoamericano sobre Enfermedad de Chagas" Ref, *Fed Arg Cardiol* 1988; 17: 141-54.
71. Acquatella A, Cataliotti F, Gomez-mancebo JR, Davalos V, Villalobos L. Long-term control of Chagas disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities and clinical outcome. *Circulation* 1987; 76: 556-62.
72. Andrade ZA, Andrade SG, Oliveira GB, Alonso DR. Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas' myocarditis. *Am Heart J* 1978; 95: 316-24.
73. Neiva A, Andrade Z. Embolia cerebral en portadores de miocardite crónica chagásica. *Hospital (Rio de Janeiro)* 1962; 61: 373-9.
74. Oliveira JSM, Correa de Arango RR, Navarro MA, Muccillo G. Cardiac thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 52: 147-51.
75. Rosenbaum MB, Elizari MV, Lazzari JO. "Los Hemibloqueos". Buenos Aires: Paidós 1968, pp 43-91.
76. Rosenbaum MB, Elizari MV, Lazzari JO. The Hemiblocks. New Concepts of Intraventricular Conduction Based on Human Anatomical, Physiological and Clinical Studies. Tampa: Tampa Tracings 1970, pp. 97-137.
77. Andrade ZA, Andrade SG. Patología. En: Brener Z, Andrade ZA. *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA 1979, pp. 199-248.
78. Milei J. Patología. En: Storino R y Milei J. *Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires: Mosby Doyma 1944, pp.141-84.
79. Rocha H, Andrade ZA. Fenómenos tromboembólicos

- pulmonares em pacientes portadores de miocardite crônica chagásica. *Arq Bras Med* 1955; 44: 355-64.
80. Lopes RE, Chapadeiro E, Almeida MC, et al. Contribuição ao estudo de anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos súbitamente. *Rev Soc Bras Med Trop* 1976; 9: 269-79.
 81. Köberle F. Patología y anatomía patológica de la enfermedad de Chagas. *Bol OPS* 1961; 51: 404-28.
 82. Palmero HA, Caeiro TF, Sosa DJ. Effect of Chagas´disease on arterial blood pressure. *Am Heart J* 1979; 97: 38-43.
 83. Caeiro TF, Palmero HA, Iosa DJ. Estudio del reflejo barorreceptor en la enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires)* 1980; 40 (Suppl 1): 27-32.
 84. Caeiro TF. Alteraciones del sistema nervioso autónomo. En: Storino R y Milei J. *Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires: Mosby Doyma 1994 pp.321-30.
 85. Torres CM. Arterioesclerose das finas ramificações arteriais do miocárdio (coronarite chagásica) e miocitose focal do miocárdio na cardiopatia chagásica crônica. *Hospital (Rio de Janeiro)* 1958; 54: 597-610.
 86. Andrade ZA, Castro Filho BG. As lesões vasculares na miocardite crônica chagásica. *Gaz Med Bahia* 1970; 70: 105-12.
 87. Torres FW, Acquatella H, Condado J y col. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas´heart disease. *Am Heart J* 1995; 129: 995-1001.
 88. Milei J. Patogenia. En: Storino R, Milei J. *Enfermedad de Chagas*. Buenos Aires: Mosby. Doyma 1994 pp. 103-28.
 89. Kierszenbaum F. Autoimmunity in Chagas´disease. *J Parasitol* 1986; 72: 201-8.
 90. Hudson L, Hindmarsh PJ. The relationship between autoimmunity and Chagas´disease: causal or coincidental? *Curr Topics Microbiol Immunol* 1985; 117: 167-73.
 91. Ferrari I, Levin MJ, Elizari MV et al. Cholinergic autoantibodies in sinus node dysfunction. *Lancet* 1997; 350: 262-3.
 92. Chiale PA, Ferrari I, Mahler E, et al. Differential profile of antiautonomic membrane receptor antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction. (Enviado para su publicación) 1999.
 93. Dörfell WV, Felix SB, Wallukat G et al. Short-term hemodynamic effects of immunoadsorption in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 1994-7.
 94. Matsui S, Fu MLX, Katsuda S, et al. Peptides derived from cardiovascular G-protein-coupled receptors induce morphological cardiomyopathic changes in immunized rabbits. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 641-55.

- - - -

Au début des recherches expérimentales sur un sujet déterminé quelconque, l'imagination doit donner des ailes à la pensée. Au moment de conclure et d'interpréter les faits que les observateurs ont rassemblés, l'imagination doit au contraire être dominée et asservie par les résultats matériels des expériences.

Al principio de la investigación experimental sobre un tema determinado, la imaginación debe dar alas al pensamiento. En el momento de concluir y de interpretar los datos que los investigadores han reunido, la imaginación debe al contrario ser dominada y puesta al servicio de los resultados de los experimentos.

Louis Pasteur (1822-1895)

Pasteur, un homme, une oeuvre. *La lettre de l'Institut Pasteur* 1995; 9: 17