

LA MUERTE SUBITA EN LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Una mirada desde un nuevo paradigma

Edgardo Schapachnik

La propia historia del conocimiento de la Enfermedad de Chagas, ha signado de alguna manera el enfoque con que los investigadores de distintas disciplinas han abordado el estudio de la Enfermedad.

En efecto, el hecho que el propio Carlos Chagas, ya hace más de un siglo descubriera en primer lugar al parásito responsable, luego a los pacientes afectados, y al insecto vector, como así las manifestaciones clínicas que aquéllos presentaban ya sea en los estadios agudos como en las manifestaciones crónicas (1-6) introdujo una suerte de sesgo en el abordaje de la dolencia por parte de los investigadores que lo continuaron y se dedicaron a su estudio, en el sentido de centrarse en el Tripanosoma, con una visión predominantemente “parasitológica” y en los triatomas, con un abordaje sanitarista-epidemiológico. Esto tuvo su correlativa expresión, en las propuestas de abordar la lucha contra la afección, centrada **exclusivamente** en la eliminación del parásito y en las campañas de desinsectación y mejora de la vivienda, lo cuál no es necesariamente incorrecto; sólo es una descripción de los hechos acontecidos durante los 100 años de Historia de la Enfermedad. No fue ese el devenir del conocimiento de otras enfermedades, donde el descubrimiento del agente causal fue tardío en relación a los demás aspectos del padecimiento. Es ese, por ejemplo el caso de la úlcera gastroduodenal (7), con el consiguiente y diferenciado abordaje de la comprensión integral de la entidad, incluyendo las propuestas sobre su tratamiento.

Esta introducción se hace necesaria para poder pensar a la Enfermedad de Chagas en general, y en particular a uno de los eventos más dramáticos que suelen interrumpir su evolución natural, cual es el de la **Muerte Súbita** desde un paradigma distinto al meramente etiológico, que tome en cuenta también y necesariamente a los acontecimientos patogénicos y fisiopatológicos que acontecen incluso desde los estadios más precoces de la afección.

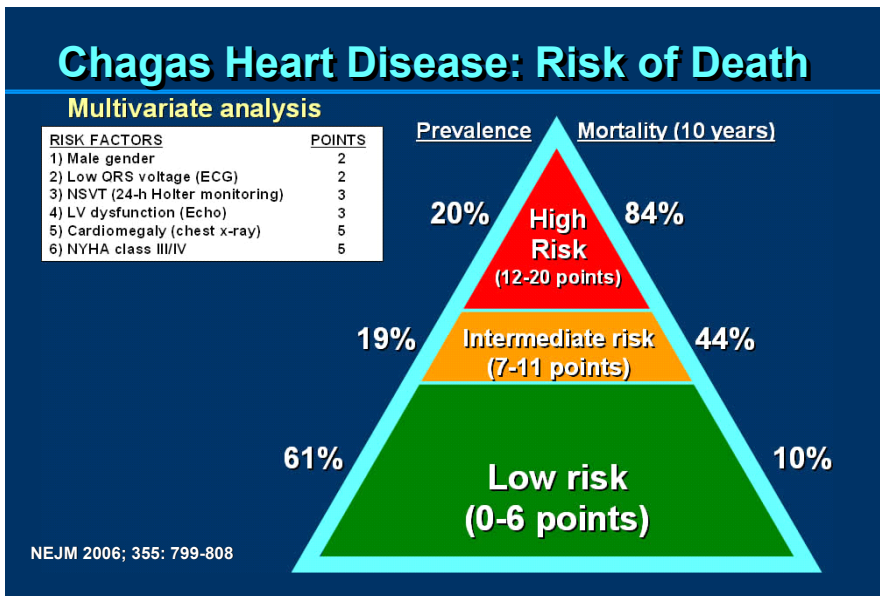
Y este punto de vista se hace necesario porque es en estos estadios donde se hace necesario que los médicos, y en particular, los especialistas en cardiología tomemos cartas en el asunto para actuar sobre aquéllas manifestaciones que de estar presentes, podrían ser en primer lugar **identificadas**, pensando en que ellas pueden estarlo y **modificadas** en consecuencia.

Está claro que cuánto más grave sea el estadio clínico por que curse un paciente determinado, tiene más chances de morir, incluso súbitamente.

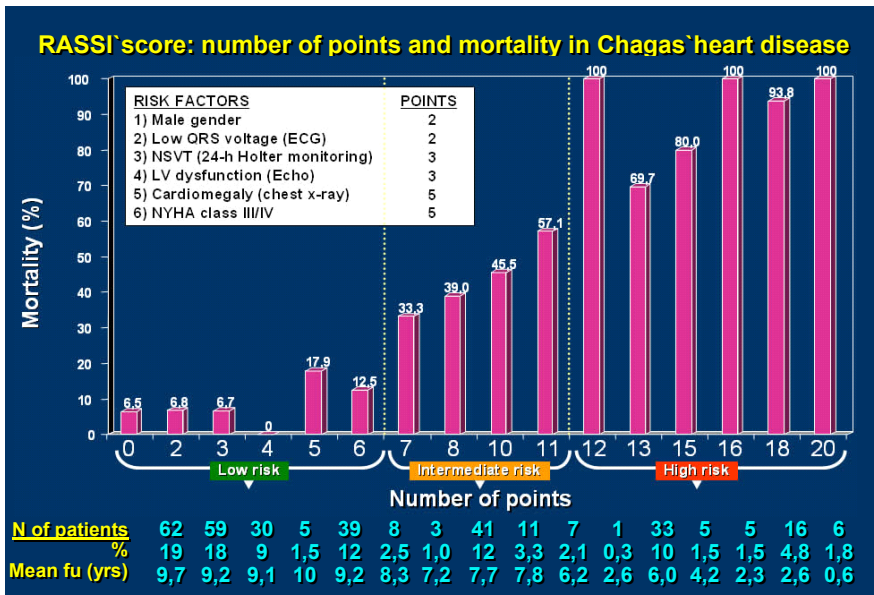
Así, ya en 1993 Bestetti y cols en una pequeña serie de 24 pacientes chagásicos que murieron en forma súbita, encontraron que el 80% de ellos cursaba estadios avanzados de la enfermedad. Pero aquí queremos subrayar que el 20% restante (o sea, 5 pacientes) eran absolutamente asintomáticos y presentaban o nulas o mínimas manifestaciones de daño cardíaco. (8)

Desde ya que sería impropio hacer proyecciones epidemiológicas poblacionales desde los resultados de un estudio de tan pequeñas dimensiones en cuánto a la cantidad de casos, pero tomemos nota adecuada de que este acontecimiento, la MS, se presentó en sujetos cuya única manifestación clínica tal vez haya sido la presencia de serología reactiva..

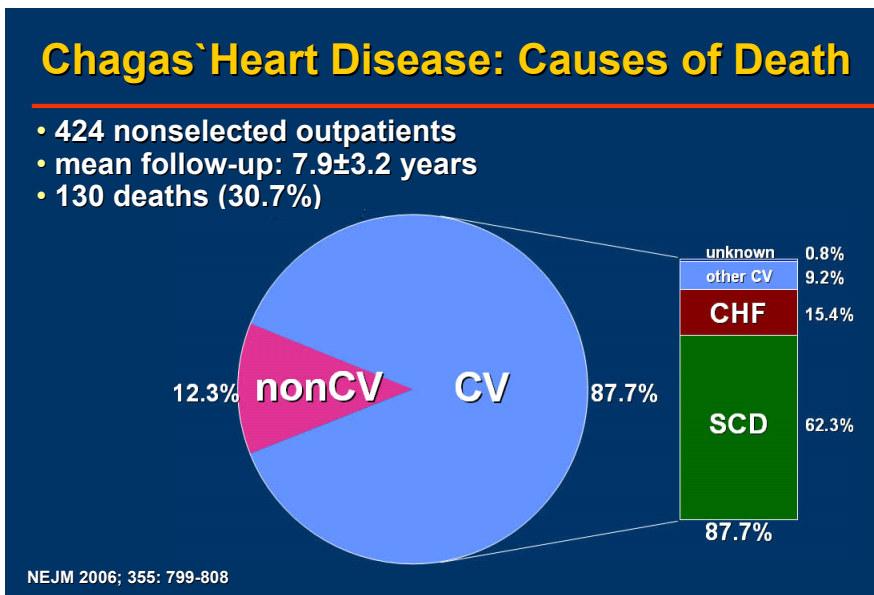
Más recientemente, igual impacto produce la lectura atenta del trabajo de Annis Rassi Jr y cols que advierten una mortalidad de más del 6,5% a 10 años en su población de pacientes de bajo riesgo, incluso en aquéllos que carecían de alguno de los factores de riesgo que identifica. (9)



Obsérvese en esta pirámide que obviamente la mayor mortalidad se produce en los pacientes que reúnen mayores factores de riesgo, pero el impacto de observar un 10% de mortalidad a 10 años está dado porque en la franja que Rassi denomina de “bajo riesgo” es enorme, ya que en esa franja se halla el 61% de su población analizada.



Y en este gráfico puede observarse que pacientes sin factores de riesgo (por ser mujeres) o que como único factor de riesgo presentan el de ser varones, la mortalidad a 10 años oscila entre el 6.5 al 6,8%.



En este otro gráfico puede apreciarse que la MS fue la forma más frecuente de morir que tuvo esta población en estudio.

Es decir, si nos tomáramos el atrevimiento de pensar qué estaría sucediendo en nuestro país donde se acepta que existirían 2.000.000 de parasitados por T.Cruzi, si se repitieran las observaciones de Rassi sobre los 1.400.000 que representarían a la población sin manifestaciones de cardiopatía (o sea, el 70% de aquel inicial número de 2.000.000) estaríamos suponiendo una mortalidad a

10 años de poco más del 6%, es decir aproximadamente 84.000 pacientes, lo cual estaría indicando que 8.400 personas estarían muriendo por año por ser portadores del parásito. Y de ellos, -siempre extrapolando las observaciones de Rassi-, 5.000 lo estarían haciendo súbitamente.

Se trata pues de identificar quiénes podrían ser estos candidatos a presentar MS por hallarse parasitados, sin presentar evidencias manifiestas de cardiopatía. Y es aquí donde debemos introducir tres conceptos que estarían íntimamente relacionados: la disautonomía, la presencia de anticuerpos antimuscarínicos y la disfunción endotelial, como expresión del compromiso de la microcirculación coronaria, factores estos que serían los que debiéramos identificar precozmente para prevenir la ocurrencia de aquel evento tan frecuente y temido.

DISAUTONOMIA

La disautonomía, el desbalance entre los sistemas simpático y parasimpático, siempre fue enunciada entre los cuatro mecanismos participantes en la fisiopatología de la enfermedad, en conjunción o siendo el factor predominante en la genesis de la misma, al lado de la disfunción endotelial, los mecanismos autoinmunes y el rol directo del parásito.

Un reciente metaanálisis que analizó 7 estudios incluyendo 396 pacientes chagásicos sin cardiopatía demostrable por los métodos usuales de evaluación, consideró la simple maniobra de Valsalva alterada como indicador precoz de disfunción vagal. (10)

Esta publicación actual viene a refrendar un viejo conocimiento establecido desde antaño en el estudio de la enfermedad. Fue el investigador brasilero F. Köberle quien introdujo el concepto de denervación parasimpática (11) y en comunicaciones previas de la década del 50'.

Y desde entonces, en 1968 y hasta la actualidad este concepto se reitera y adquiere relevancia, en función de las nuevas técnicas que permiten su evaluación más refinada.

Así, en 1968 Amorin publica en *Circulation* los efectos de la elevación aguda de la TA como estímulo bradicardizante y la inyección de atropina, como bloqueador de dicho efecto para concluir que en los pacientes chagásicos, no se observa una respuesta opuesta de la atropina, como sería de esperar, y concluye que en los mismos este fenómeno puede atribuirse a la denervación parasimpática (12)

Los mismos autores publican al año siguiente su hipótesis de la degeneración de los nervios cardíacos en la enfermedad. (13) y en 1970 cómo realizar la evaluación clínica del sistema nervioso parasimpático del corazón, (14) y en sucesivos trabajos, cómo realizar el estudio funcional de estos pacientes. (15, 16)

Años más tarde, enfocados en los efectos del SN autónomo sobre el corazón de estos pacientes, en estadios precoces de la enfermedad, utilizan la ergometría para terminar afirmando que sus resultados son acordes con los postulados de la denervación neuronal y el deterioro autonómico, al encontrar una respuesta al

ejercicio pobre en cuanto al incremento de la FC y una respuesta anormal al bloqueo farmacológico y en la que categorizan como “resistencia vascular sistémica” (17). Idénticas afirmaciones en cuanto al compromiso nervioso autónomo extraen utilizando la prueba del tilt test. (18, 19)

En nuestro país, el grupo cordobés de Caeiro, Palmero e Iosa, aportan sus hallazgos confluyentes con los del grupo brasilero (20, 21), al punto que años más tarde, Iosa propone utilizar el término de “cardioneuromiopatía” sintetizando que la disautonomía sería el principal responsable de la progresión de la enfermedad, medible por un progresivo bloqueo del receptor alfa. (22)

Estos investigadores argentinos, sin embargo, llegan a conclusiones opuestas a las del grupo brasilero, ya que utilizando también el tilt test, concluyen que la vía alterada sería la simpática y no la parasimpática. (23)

Esta es tan solo una aparente contradicción. La relación simpático – parasimpático es muy compleja, como para afirmar con un único test dónde localizar la disautonomía, sobre todo si se presta atención a diferentes actores, cuáles podrían ser la FC (nódulo sinusal) y la respuesta presora (reflejo baroreceptor). Muy posiblemente ambas conclusiones son válidas y requieren una reflexión meticulosa que permita dar cuenta de tal aparente contradicción. Es posible, cuando analicemos el rol de los anticuerpos antimuscarínicos y la distinta distribución de los receptores M2 en aurículas y ventrículos, avancemos en la comprensión de este intrincado fenómeno, que por ahora nos permite afirmar, que la disautonomía compromete a ambas ramas del SN autónomo: la simpática y la parasimpática.

El grupo venezolano de Carrasco y cols, estudiando la función del nódulo sinusal y la conducción A-V en 143 pacientes chagásicos cursando distintos estadios de la enfermedad (desde aquéllos sin manifestaciones clínicas, hemodinámicas y angiográficas, hasta aquellos otros con avanzado daño) encuentran evidencias crecientes de daño en la inervación autonómica, desde el 3 al 33% respectivamente) (24)

Todos estos hallazgos llevan a Amorim y cols a afirmar ya en 1982, que la enfermedad de Chagas es un modelo de denervación espontánea que puede ser usado para evaluar el control autonómico de la función cardíaca en el hombre. (25)

Pereira y cols postulan que la anormal respuesta cronotrópica ante el ejercicio, como manifestación precoz de disautonomía, podría ser un indicador indirecto de la presencia de Enfermedad de Chagas en sujetos provenientes de área endémica. (26)

Una vez más, el grupo de Amorim postula el uso de la sensibilización del reflejo baroreceptor mediante la infusión de fenilefrina y nitritos para evaluar la presencia de disautonomía parasimpática cuando los test convencionales (maniobra de Valsalva u otros) no los ponen en evidencia, postulando entonces la existencia de una disautonomía latente. (27)

En 1985, Oliveira y cols proponen un modelo post-mortem para evaluar la capacidad del árbol coronario mediante inyección estandarizada de un compuesto

de barrio gelatinoso en corazones normales, cardiopatías chagásicas y corazones hipertróficos, observando que los correspondientes a los pacientes chagásicos presentaban un significativo incremento de la capacidad del árbol coronario que atribuyen a predominio simpático por denervación parasimpática. (28)

Pires y Pereira inyectando isoproterenol en ratas previamente infectadas con T. Cruzi, observan que al cabo de 180 días, cuando ya se estaría cursando un estadio crónico de la infección, una hiperreactividad producto de aquella inyección que hablaría, según postulan los autores de un cambio cuantitativo o cualitativo en los receptores beta auriculares inducidos por el parásito. (29)

Sousa y cols, del grupo de Amorim, estudian el efecto del ejercicio isométrico (handgrip) en pacientes portadores de la forma digestiva de la enfermedad y observan que la respuesta cronotrópica es significativamente menor que en el grupo control lo cual es interpretado una vez más como manifestación de disautonomía a nivel cardíaco en pacientes sin manifestaciones visibles de daño en el corazón. (30, 31)

La década del 90' se inicia en este campo con una publicación de Junqueira Jr. que muestra en su trabajo como variados grados de disautonomía pueden ser evaluados mediante la maniobra de Valsalva, midiendo las variaciones del intervalo R-R; una vez más el autor subraya la denervación parasimpática como responsable de estos hallazgos. (32)

Este mismo autor, llama la atención por primera vez en la literatura referente a enfermedad de Chagas, sobre la relación entre la disautonomía y la Muerte Súbita. (33)

Dávila, por el contrario, no deja de hallar manifestaciones de denervación por destrucción de las sinapsis postganglionares vagales, aunque atribuye estos hallazgos como mecanismo compensador que aparecería posteriormente a la instauración de las más tempranas manifestaciones de dilatación ventricular izquierda. (34)

Chapadeiro y cols, en un estudio experimental en ratas, encuentra ganglionitis, aunque no significativa reducción en el número de neuronas parasimpáticas. (35)

En 1991, desde la Universidad de Milán, Italia, Mallani y cols llaman la atención sobre la importancia de evaluar el control neurogénico sobre la función cardíaca, observando la variabilidad tanto de la FC como de la TA subrayando que los componentes de baja frecuencia serían marcadores de modulación simpática, mientras que los de alta frecuencia lo serían de la modulación vagal, e incluyen en su serie de entidades donde estos preceptos deberían ser aplicados, a la diabetes, los corazones transplantados y la Enfermedad de Chagas. (36)

Marin Neto, en 1992, por primera vez **relaciona el anormal control parasimpático con las alteraciones de la microcirculación**, en un estudio de perfusión miocárdica utilizando Talio 201 en 23 pacientes chagásicos portadores de dolor precordial. (37)

Junqueira Jr, también en 1992, muestra por primera vez en un modelo

experimental en ratas infectadas cursando la fase crónica de la enfermedad, la disautonomía manifestada por disminución de la bradicardia baroreceptora refleja, similar a lo observado en los pacientes chagásicos, lo cual se debió a un compromiso de la rama eferente vagal por lesión neuroganglionar intrínseca. (38)

Incluso la denervación parasimpática del iris fue sugerida por Idiaquez al observar una exagerada respuesta dilatadora a la pilocarpina en 45 pacientes chagásicos. (39)

Davila, pregunta, si no correspondería la utilización de drogas “simpaticolíticas” al inferir un predominio simpático secundario a la denervación parasimpática. (40)

Entre 1994 y 1997, Sterin-Borda y Borda y cols publican varios trabajos donde ponen de manifiesto el rol que juegan anticuerpos contra receptores ya sea beta adrenérgicos o M2, antimuscarínicos, con capacidad, aún en sujetos parasitados sin manifestaciones de enfermedad de bloquear los receptores específicos de los linfocitos y de las células miocárdicas, con propiedades farmacodinámicas, que en el caso de los anticuerpos anti M2 tendrían un efecto similar al que produce la infusión de acetilcolina y son bloqueados por la inyección de atropina. (41-44). Estos autores, en 1999 señalan la relación entre la detección de anticuerpos anti M2 con la presencia de bradicardia y otras manifestaciones disautonómicas. Plantean una relación lineal entre fenómenos de autoinmunidad y la patogenia de la que –tomando el término propuesto por losa- llaman cardioneuromiocardopatía chagásica. (45) Y además, dejan entrever, que la “denervación simpático y parasimpática” sería un fenómeno inmunológico de bloqueo de los correspondientes receptores por anticuerpos antireceptor beta y muscarínico respectivamente. (46)

Baroldi y cols presentan en 1997 sus interesantes hallazgos de anatomía patológica de los corazones de 34 sujetos chagásicos fallecidos en forma súbita sin que previamente manifestaran manifestaciones de enfermedad, es decir, tomado la propia denominación usada por los autores, en la fase “silente” de la enfermedad. El análisis cuantitativo de estos corazones mostró extensos infiltrados linfocíticos y daño miocárdico típico de cardiotoxicidad catecolaminérgica. Los autores explican estos hallazgos como debidos a una denervación parasimpática focal, con asinergia regional y consecutiva respuesta hiperadrenérgica compensadora, con miotoxicidad y desencadenamiento de arritmias malignas. (47)

Simões y cols, utilizando yodo-123 (I-123) metayodobencilguanidina (MIBG) y talio-201, en estudios de perfusión Spect concluyen de acuerdo a los hallazgos encontrados tanto en grupos de pacientes chagásicos sin y con signos de cardiopatía manifiesta, una asociación significativa entre la perfusión, la innervación autonómica y anomalías de la movilidad parietal. (48)

Estudiando la relación espiración – inspiración en relación a la arritmia sinusal respiratoria y la variabilidad de la frecuencia cardíaca mediante Holter de 24 horas, en pacientes chagásicos sin disfunción ventricular izquierda, comparados

con sujetos normales, Ribeiro y cols concluyen que la disautonomía parasimpático demostrada en el grupo chagásico es un fenómeno precoz que precede a la disfunción ventricular. (49)

En 2003, este mismo autor propone utilizar el análisis de la turbulencia de la frecuencia cardíaca para evaluar la función autonómica concluyendo que el inicio de la turbulencia (Turbulence onset, TO) se halla alterado en todos los grupos de pacientes incluídos en su investigación. (50) La utilidad de esta evaluación en la Enfermedad de Chagas también es propuesta por Bauer y Schmidt, Francis y cols y el grupo italiano de Tundo y cols. (51-53)

Cunha y cols, estudiaron los niveles de norepinefrina circulante y la variabilidad de la frecuencia cardíaca evaluada por Holter concluyendo que dichos niveles en los pacientes portadores de Enfermedad de Chagas en un estadio avanzado de la afección cardíaca (grupo III) no se incrementaron tanto como acontece en los pacientes cardiopatas de otras etiologías con un grado similar de afectación cardíaca, lo que podría interpretarse como un deterioro del sistema nervioso simpático, pero simultáneamente el aumento en los niveles en los grupos IA y IB (estadios precoces) puede ser interpretado como un deterioro temprano del sistema nervioso autónomo (simpático). La VFC se redujo en los pacientes, pero el índice que refleja la actividad parasimpática (pNN50 y rMSSD) se preservaron en casi todos los pacientes. Sin embargo, el índice pNN50 se redujo en el grupo IA, lo que sugiere que la disautonomía parasimpática puede ser un fenómeno temprano y puede preceder a disfunción sistólica ventricular izquierda. (54)

El mismo autor, presenta una review del conocimiento sobre la disfunción autonómica hasta el año 2003 en la misma publicación, sintetizando los aportes, no todas las veces concordantes de las escuelas brasilera, argentina y venezolana. (55)

Utilizando variados test para evaluar el SNA, como la VFC, la hiperventilación, el test de frío sobre la cara y el puño, la maniobra de Valsalva y el reflejo baroreceptor sensibilizado con inyección de nitroprusiato y fenilefrina, Villar y cols concluyen que es posible detectar precoces manifestaciones de disautonomía vagal en los pacientes chagásicos y proponen estas evaluaciones para la detección de lo que denominan “enfermedad subclínica”. (56)

También midiendo los cambios producidos en el ECG durante el test de ortostatismo, Ribeiro y cols concluyen que en los pacientes chagásicos con FV preservada hay una significativa reducción en los índices vagales. (57)

Molina y cols, en 2006, estudian la relación entre la VFC medida por Holter e índices de FV derecha e izquierda en un grupo de pacientes “indeterminados” y llegan a la conclusión que los pacientes estudiados presentan alterada la VFC y muestran signos precoces de disfunción diastólica del VI, pero no del VD, siendo para ellos, estos hallazgos independientes entre sí. (58)

La función cronotrópica fue evaluada en un protocolo que incluyó pacientes chagásicos ambulatorios en los que se descartó la disfunción ventricular izquierda por la medición del péptido natriurético cerebral (BNP). El estudio

incluyó la realización de test ergométrico, ecocardiograma Doppler, evaluación de la VFC mediante Holter. En todos los pacientes chagásicos se detectó un déficit cronotrópico, más importante en los pacientes con formas clínicas más avanzadas, interpretándose los hallazgos como una temprana manifestación de disfunción autonómica. (59)

Una vez más, Ribeiro y cols aportan al estudio de la disfunción autonómica realizando una correlación entre el hallazgo de anticuerpos antireceptor M2 y la VFC. Al finalizar su estudio, concluyen que existe una fuerte correlación negativa entre ambos factores, lo cual es altamente sugestivo de un efecto inhibitor de los anticuerpos sobre la función parasimpático. (60)

La frondosa bibliografía que es citada, muestra la reiterada evidencia de presencia de **disfunción autonómica**, que como es conocido puede ser el **sustrato de arritmias ventriculares malignas y MS** en pacientes hasta ahora catalogados como “portadores sanos” o denominaciones sinónimas.

IMPORTANCIA DEL INTERVALO QT

Salles y cols en 2003, presentan un modelo que otorga a la dQT una sensibilidad del 71% y una especificidad del 90% para predecir disfunción del VI en la enfermedad de Chagas. (61)

Asimismo, los autores realizan un seguimiento de 738 pacientes que se hallaban cursando la fase crónica de la enfermedad, grupo en el que se produjeron 40 episodios de MS, observando que los mejores predictores de dicho riesgo fueron la dQT y el diámetro de fin de diástole del VI. (62)

Medel y cols en 2007 analizan la relación entre la heterogeneidad de la repolarización, la detección de anticuerpos antimuscarínicos y la presencia de MS, como marcadores de riesgo de esta última. Los autores concluyen que aquellos pacientes con anticuerpos M2 circulantes presentan mayores alteraciones en la dQT y luego de un seguimiento de 10 años hallan una fuerte relación con el riesgo de presentar un episodio de MS. (63)

En un estudio de prevalencia de reactivos positivos, en un área rural de Brasil, Willians-Blangero y cols, encuentran, entre otros hallazgos un QT más prolongado en los paciente serológicamente positivos, en relación a los no reactivos. (64)

Por otro lado, en un trabajo experimental en conejos llevado a cabo en forma colaborativa entre Elizari de Argentina y de Carvalho, señalan que el acortamiento del QT y la duración del potencial de acción en las células M miocárdicas y el incremento de los canales IKs e ICa inducidos por la infusión de IgG-beta (anticuerpos antireceptor beta) de pacientes chagásicos podrían contribuir a cambios en la repolarización que pueden desencadenar arritmias ventriculares malignas en pacientes con miocardiopatía chagásica crónica o idiopática. (65)

Un interesante aporte experimental que podría establecer la relación entre la isquemia observada en la disfunción endotelial presente como se indicó desde los estadíos más precoces y la presencia de arritmias mortales, parte del

conocimiento de la liberación de adenosina en estas situaciones. Así, fueron estudiadas ratas normales y ratas con miocardiopatía chagásica cuyos corazones aislados fueron perfundidos con adenosina, observándose un 50% de presencia de arritmias del tipo torsade de pointes, por prolongación del QT contra un 7,14% en los corazones de ratas sanas. (66)

ALTERACIONES EN LA MICROCIRCULACION, DISFUNCION ENDOTELIAL E ISQUEMIA

Desde las descripciones originales se mencionaba el hallazgo de alteraciones en los pequeños vasos coronarios en las necropsias de pacientes fallecidos por la Enfermedad. Miguel Jörg describía una “capilaritis universal”.

Pero yendo a autores contemporáneos, mencionemos en primer lugar la descripción del anticuerpo EVI por el malogrado Patricio Cossio y su grupo, tanto en casos agudos o crónicos y también en estudios experimentales; anticuerpo contra el endotelio, las estructuras vasculares y el intersticio muscular, mostrando en algunos casos estudiados con biopsia y con el EVI reactivo, lesiones compatibles con hipoxia celular. (67-70)

Tanowitz y su grupo, desde hace ya más de 30 años subrayan la precocidad del hallazgo de alteraciones en la microcirculación tanto en modelos experimentales (71) como en cultivos de células endoteliales de pacientes parasitados (72).

Más recientemente, autores como Rossi (73) señalaban a las **alteraciones microvasculares** como causa principal del desarrollo de la miocardiopatía chagásica (73-74) en un proceso evolutivo prolongado, al que interesantemente relacionan con un **deterioro en el balance autonómico** (75).

Tanowitz también llamó la atención sobre el espasmo y la trombosis en la microcirculación ya desde los más precoces estadios agudos (76,77).

Marin-Neto y Simões han realizado significativos aportes que muestran el rol que juega la microcirculación en la evolución de la Enfermedad de Chagas en sus estadios crónicos, poniendo especial énfasis en subrayar la patología microvascular como principal determinante de las lesiones que caracterizan a los estadios más avanzados de la cardiopatía, en combinación con las alteraciones del sistema nervioso autónomo (78, 79).

Actuales publicaciones de este grupo brasilero, muestran cómo al cabo de 5 años de seguimiento, pacientes por otro lado carentes de manifestaciones de compromiso orgánico en los cuales se detectó disfunción endotelial, presentaban al finalizar el follow up una caída significativa de la Fev en relación a aquellos otros en los que la disfunción endotelial no era evidente (80)

También el grupo de Harry Acquatella e Igor Palacios mostraron en pacientes chagásicos con arterias coronarias angiográficamente normales que cursaban con dolor precordial e incluso presentaban signos ECGs de infarto de miocardio o presencia de aneurismas ventriculares, una reacción paradójica a la inyección intracoronaria de acetilcolina, evidencia indiscutible de disfunción endotelial en el territorio microvascular (81)

En el terreno molecular, el grupo argentino del Instituto Fatale Chabén llama la

atención sobre el rol de las interleuquinas 1 y 6 en el daño a las células del endotelio poniendo de manifiesto el rol que juegan estas citoquinas en la progresión de la enfermedad por vía del daño endotelial (82). Estas observaciones son similares a las comunicadas por Sunnemark y cols (83) Asimismo, también se postula el papel de la endotelina 1 en la vasoconstricción que acompaña estos fenómenos (84, 85)

Andrada se ocupa de mostrar el sustrato anatomopatológico de estos fenómenos de microangiopatía tan presentes en las fases aguda, indeterminada como en los estadios más avanzados (86)

El compromiso de la microcirculación es difuso y afecta otros órganos y tejidos. Así, Pinto y cols, atribuyen a una inhibición de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS, por su abreviación en ingles) el espasmo vascular a nivel cerebral, con el consecuente Stroke que se produce (87)

En nuestro medio, el grupo de Pérez Baliño y Massoli han realizado importantes contribuciones al estudio de la disfunción endotelial en pacientes chagásicos. Es menester, en primer lugar, citar los trabajos de Nabel y Zeiher que demostraron que el test presor al frío es similar al de la acetilcolina para evaluar la respuesta vasodilatadora coronaria mediada por la estimulación simpática y la liberación de óxido nítrico. (88, 89)

Sólo un 15% de 34 pacientes estudiados con perfusion planar y test de frío no mostraron signos de disfunción endotelial, en un primer informe presentado en el Congreso SAC de 2001 (90). En este estudio, llamó la atención el predominio de defectos de perfusión en el territorio de la arteria DA, con un 64% de defectos reversibles y un 36% de defectos fijos. Estos hallazgos fueron independientes del estadio clínico en el que se hallaban los pacientes.

En 2003, los mismos autores, utilizando perfusion spect en 25 pacientes con función ventricular normal, hallaron predominio de disfunción endotelial analizando un score de acuerdo a la cantidad de segmentos involucrados. (91) Todo lo mencionado hasta aquí, deja escasa dudas acerca del rol primerísimo que juega la disfunción endotelial y la consecuente isquemia en el territorio microvascular, en la fisiopatología del precoz compromiso en los parasitados por T. Cruzi y la relación entre estos fenómenos con la disautonomía, la presencia de anticuerpos anti M2 y la Muerta Súbita.

Referencias

- (1) Chagas C 1909 a. Neue Trypanosomen: Vorläufige mitteilung. Archiv fur Schiffs-und Tropen-Hygiene 13: 120-122.
- (2) Chagas C 1909 b. Nouvelle espèce de trypanosomiase humaine. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique 2 : 304-307.
- (3) Chagas C 1909 c. Nova espécie mórbida do homem, produzida por um Trypanozoma (Trypanozoma cruzi): Nota prévia. Brasil Médico 23: 161.
- (4) Chagas C 1909 d. Nova tripanossomiase humana: Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do Schizotrypanum cruzi n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 1: 159-218.
- (5) Chagas C 1909 e. Trabalho do Instituto de Manguinhos sobre uma nova tripanossomiase humana, pelo dr. Carlos Chagas, assistente do Instituto. Anais da Academia de Medicina do Rio

de Janeiro 75: 188-190.

- (6) Chagas C 1909 f. Uber eine neue trypanosomiasis des menschen. *Archiv fur Schiffs – und Tropen-Hygiene* 13 : 351-353.
- (7) Tytgat GN, Rauws EA. Significance of *Campylobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 1987;1 Suppl 1:527S-539S.
- (8) Bestetti RB, Freitas OC, Muccillo G, Oliveira JS. Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with Chagas' disease. *Eur Heart J.* 1993 Dec;14(12):1610-4.
- (9) Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi GG, Hasslocher-Moreno A, Sousa AS, Scanavacca MI. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006 Aug 24;355(8):799-808.
10. Ribeiro AL, Campos MS, Baptista LM, de Sousa MR. The Valsalva maneuver in Chagas disease patients without cardiopathy. *Clin Auton Res.* 2010 Apr;20(2):79-83. Epub 2009 Nov 26.
11. Köberle F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. *Adv Parasitol.* 1968;6:63-116.
12. Amorim DS, Godoy RA, Manço JC, Tanaka A, Gallo L Jr. Effects of acute elevation in blood pressure and of atropine on heart rate in Chagas' disease. A preliminary report. *Circulation.* 1968 Aug;38(2):289-94.
13. Manço JC, Gallo L Jr, Godoy RA, Fernandes RG, Amorim DS. Degeneration of the cardiac nerves in Chagas' disease. Further studies. *Circulation.* 1969 Dec;40(6):879-85.
14. Manço JC, Gallo L Jr, Amorim DS. Clinical evaluation of the parasympathetic nervous system in chronic Chagasic heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 1970 Apr;23(2):79-84.
15. Amorim DS, Manço JC, Gallo L Jr. Functional study of the circulation in chronic Chagas' heart disease. I. *Arq Bras Cardiol.* 1971 Feb;24(1):43-53
16. Amorim DS, Manço JC, Gallo L Jr. Functional study of the circulation in chronic Chagas' heart disease. 3. *Arq Bras Cardiol.* 1971 Jun;24(3):53-75.
17. Gallo L Jr, Neto JA, Manço JC, Rassi A, Amorim DS. Abnormal heart rate responses during exercise in patients with Chagas' disease. *Cardiology.* 1975;60(3):147-62.
18. Neto JA, Gallo L Jr, Manço JC, Rassi A, Amorim DS. Postural reflexes in chronic Chagas's heart disease. Heart rate and arterial pressure responses. *Cardiology.* 1975;60(6):343-57.
19. Marin Neto JA, Gallo L Jr, Manco JC, Rassi A, Amorim DS. Mechanisms of tachycardia on standing: studies in normal individuals and in chronic Chagas' heart patients. *Cardiovasc Res.* 1980 Sep;14(9):541-50.
20. Caeiro TF, Palmero HA, Iosa D. Baroreceptor reflex in Chagas disease. *Medicina (B Aires).* 1980;40 Suppl 1:27-32.
21. Palmero HA, Caeiro TF, Iosa DJ. Distinctive features of the cardiomyopathy in Chagas disease. *Medicina (B Aires).* 1980;40 Suppl 1:234-6.
22. Iosa D, DeQuattro V, Lee DD, Elkayam U, Palmero H. Plasma norepinephrine in Chagas' cardioneuromyopathy: a marker of progressive dysautonomia. *Am Heart J.* 1989 Apr;117(4):882-7.
23. Palmero HA, Caeiro TF, Josa DJ. Distinctive abnormal responses to tilting test in chronic Chagas' disease. *Klin Wochenschr.* 1980 Dec 1;58(23):1307-11
24. Carrasco HA, Mora R, Inglessis G, Contreras JM, Marval J, Fuenmayor A. Study of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with chagas disease. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1982 May-Jun;52(3):245-51.
25. Amorim DS, Manço JC, Gallo L Jr, Marin Neto JA. Chagas' heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. *Mayo Clin Proc.* 1982 Jul;57 Suppl:48-60.
26. Pereira MH, Brito FS, Ambrose JA, Pereira CB, Levi GC, Neto VA, Martinez EE. Exercise testing in the latent phase of Chagas' disease. *Clin Cardiol.* 1984 May;7(5):261-5.
27. Junqueira Júnior LF, Gallo Júnior L, Manço JC, Marin-Neto JA, Amorim DS. Subtle cardiac autonomic impairment in Chagas' disease detected by baroreflex sensitivity testing. *Braz J Med Biol Res.* 1985;18(2):171-8.
28. Oliveira JS, dos Santos JC, Muccillo G, Ferreira AL. Increased capacity of the coronary

- arteries in chronic Chagas' heart disease: further support for the neurogenic pathogenesis concept. *Am Heart J*. 1985 Feb;109(2):304-8.
29. Pires JG, Pereira FE. Trypanosoma cruzi (CL strain) infection in mice changes the chronotropic effect of isoproterenol in vitro. *Braz J Med Biol Res*. 1987;20(3-4):445-7.
 30. Sousa AC, Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo Júnior L, Barreto-Martins LE, Amorim DS. Use of isometric exercise to demonstrate cardiac parasympathetic impairment in the digestive form of Chagas' disease. *Braz J Med Biol Res*. 1987;20(6):781-3.
 31. Sousa AC, Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo L Jr, Amorim DS. Cardiac parasympathetic impairment in gastrointestinal Chagas' disease. *Lancet*. 1987 Apr 25;1(8539):985.
 32. Junqueira Júnior LF. Ambulatory assessment of cardiac autonomic function in Chagas' heart disease patients based on indexes of R-R interval variation in the Valsalva maneuver. *Braz J Med Biol Res*. 1990;23(11):1091-1102.
 33. Junqueira Júnior LF. Possible role of autonomic heart dysfunction in sudden death associated with Chagas disease. *Arq Bras Cardiol*. 1991 Jun;56(6):429-34.
 34. Davila DF, Donis JH, Torres A, Gottberg CF, Rossell O. Cardiac parasympathetic innervation in Chagas' heart disease. *Med Hypotheses*. 1991 Jun;35(2):80-4.
 35. Chapadeiro E, Florêncio RF, Afonso PC, Beraldo PS, de Jesus PC, Junqueira Júnior LF. Neuronal counting and parasympathetic dysfunction in the hearts of chronically Trypanosoma cruzi-infected rats. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1991 Sep-Oct;33(5):337-41.
 36. Malliani A, Pagani M, Lombardi F. Neurovegetative regulation and cardiovascular diseases. *Ann Ital Med Int*. 1991 Oct-Dec;6(4 Pt 2):460-9.
 37. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo Júnior L, Maciel BC, Bellina CR, L'Abbate A. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol*. 1992 Mar 15;69(8):780-4.
 38. Junqueira Júnior LF, Beraldo PS, Chapadeiro E, Jesus PC. Cardiac autonomic dysfunction and neuroganglionitis in a rat model of chronic Chagas' disease. *Cardiovasc Res*. 1992 Apr;26(4):324-9.
 39. Idiaquez J. Parasympathetic denervation of the iris in Chagas' disease. *Clin Auton Res*. 1992 Aug;2(4):277-9.
 40. Davila DF, Bellabarbra G, Donis JH, Torres A, Rossell OJ, Figueroa O, Amaro M, Vasquez CJ. Cardiac autonomic control mechanisms in Chagas' heart disease. Therapeutic implications. *Med Hypotheses*. 1993 Jan;40(1):33-7.
 41. Sterin-Borda LJ, Borda ES. Participation of autonomic nervous system in the pathogenesis of Chagas disease. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam*. 1994;44(4):109-23.
 42. Goin JC, Pérez Leirós C, Borda E, Sterin-Borda L. Interaction of chagasic autoantibodies with the third extracellular domain of the human heart muscarinic receptor. Functional and pathological implications. *Medicina (B Aires)*. 1996;56(6):699-704.
 43. Borda ES, Sterin-Borda L. Antiadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1996 May;54(2):149-56.
 44. Goin JC, Leiros CP, Borda E, Sterin-Borda L. Interaction of human chagasic IgG with the second extracellular loop of the human heart muscarinic acetylcholine receptor: functional and pathological implications. *FASEB J*. 1997 Jan;11(1):77-83.
 45. Goin JC, Borda ES, Auger S, Storino R, Sterin-Borda L. Cardiac M(2) muscarinic cholinergic activation by human chagasic autoantibodies: association with bradycardia. *Heart*. 1999 Sep;82(3):273-8.
 46. Sterin-Borda L, Borda E. Overview of molecular mechanisms in chagasic cardioneuromyopathy and achalasia. *Medicina (B Aires)*. 1999;59 Suppl 2:75-83.
 47. Baroldi G, Oliveira SJ, Silver MD. Sudden and unexpected death in clinically 'silent' Chagas' disease. A hypothesis. *Int J Cardiol*. 1997 Feb;58(3):263-8.
 48. 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 Nov 1;86(9):975-81.

49. Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, Rocha MO. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J*. 2001 Feb;141(2):260-5.
50. Ribeiro AL, Schmidt G, Sousa MR, Lombardi F, Gomes ME, Perez AA, Barros MV, Machado FS, Rocha MO. Heart rate turbulence in Chagas disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 Jan;26(1 Pt 2):406-10.
51. Bauer A, Schmidt G. Heart rate turbulence. *J Electrocardiol*. 2003;36 Suppl:89-93.
52. Francis J, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a new predictor for risk of sudden cardiac death. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005 Jan;10(1):102-9.
53. Tundo F, Lombardi F, Rocha MC, Botoni F, Schmidt G, Barros VC, Muzzi B, Gomes M, Pinto A, Ribeiro AL. Heart rate turbulence and left ventricular ejection fraction in Chagas disease. *Europace*. 2005 May;7(3):197-203.
54. Cunha AB, Cunha DM, Pedrosa RC, Flammini F, Silva AJ, Saad EA, Kopiler DA. Norepinephrine and heart rate variability: a marker of dysautonomia in chronic Chagas cardiopathy. *Rev Port Cardiol*. 2003 Jan;22(1):29-52
55. da Cunha AB. Chagas' disease and the involvement of the autonomic nervous system. *Rev Port Cardiol*. 2003 Jun;22(6):813-24.
56. Villar JC, León H, Morillo CA. Cardiovascular autonomic function testing in asymptomatic T. cruzi carriers: a sensitive method to identify subclinical Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 2004 Feb;93(2-3):189-95.
57. Ribeiro AL, Ferreira LM, Oliveira E, Cruzeiro PC, Torres RM, Rocha MO. Active orthostatic stress and respiratory sinus arrhythmia in patients with Chagas' disease with preserved left ventricular global systolic function. *Arq Bras Cardiol*. 2004 Jul;83(1):40-4; 35-9. Epub 2004 Aug 18.
58. Molina RB, Matsubara BB, Hueb JC, Zanati SG, Meira DA, Cassolato JL, Paiva SA, Zornoff LA. Dysautonomia and ventricular dysfunction in the indeterminate form of Chagas disease. *Int J Cardiol*. 2006 Nov 10;113(2):188-93. Epub 2006 Jan 10.
59. Rocha AL, Lombardi F, da Costa Rocha MO, Barros MV, Val Barros Vda C, Reis AM, Ribeiro AL. Chronotropic incompetence and abnormal autonomic modulation in ambulatory Chagas disease patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006 Jan;11(1):3-11.
60. Ribeiro AL, Giménez LE, Hernández CC, de Carvalho AC, Teixeira MM, Guedes VC, Barros MV, Lombardi F, Rocha MO. Early occurrence of anti-muscarinic autoantibodies and abnormal vagal modulation in Chagas disease. *Int J Cardiol*. 2007 Apr 12;117(1):59-63. Epub 2006 Jul 21.
61. Salles GF, Cardoso CR, Xavier SS, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A. Electrocardiographic ventricular repolarization parameters in chronic Chagas' disease as predictors of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 Jun;26(6):1326-35.
62. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation*. 2003 Jul 22;108(3):305-12. Epub 2003 Jun 30.
63. Medei E, Pedrosa RC, Benchimol Barbosa PR, Costa PC, Hernández CC, Chaves EA, Linhares V, Masuda MO, Nascimento JH, Campos de Carvalho AC. Human antibodies with muscarinic activity modulate ventricular repolarization: basis for electrical disturbance. *Int J Cardiol*. 2007 Feb 14;115(3):373-80. Epub 2006 Aug 1.
64. Williams-Blangero S, Magalhaes T, Rainwater E, Blangero J, Corrêa-Oliveira R, Vandenberg JL. Electrocardiographic characteristics in a population with high rates of seropositivity for *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2007 Sep;77(3):495-9.
65. Medei EH, Nascimento JH, Pedrosa RC, Barcellos L, Masuda MO, Sicouri S, Elizari MV, de Carvalho AC. Antibodies with beta-adrenergic activity from chronic chagasic patients modulate the QT interval and M cell action potential duration. *Europace*. 2008 Jul;10(7):868-76. Epub 2008 May 30.
66. Alvarado-Tapias E, Rivas-Coppola M, Alvarado A, Bello M, Briceño M, Rodríguez-Bonfante C, Bonfante-Cabarcas R. Adenosine induces ventricular arrhythmias in hearts with chronic chagas cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Apr;63(4):478-82

67. Szarfman A, Cossio PM, Schmuñis GA, Arana RM. The EVI antibody in acute Chagás disease. *J Parasitol.* 1977 Feb;63(1):149.
68. Szarfman A, Laranja FS, de Souza W, Galvão Quintao L, Gerech D, Schmuñis GA. Tissue reacting antibodies in a rhesus monkey with long-term *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Trop Med Hyg.* 1978 Jul;27(4):832-4.
69. Schmuñis GA, Cossio PM, Szarfman A, Coarasa L, Arana RM. Tissue-reacting antibodies (EVI antibodies) in nifurtimox-treated patients with Chagas's disease. *J Infect Dis.* 1978 Sep;138(3):401-4.
70. Cossio PM, Laguens RP, Kreuzer E, Diez C, Segal A, Arana RM. Chagasic cardiopathy. Immunopathologic and morphologic studies in myocardial biopsies. *Am J Pathol.* 1977 Mar;86(3):533-44.
71. Factor SM, Cho S, Wittner M, Tanowitz H. Abnormalities of the coronary microcirculation in acute murine Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1985 Mar;34(2):246-53.
72. Morris SA, Tanowitz H, Hatcher V, Bilezikian JP, Wittner M. Alterations in intracellular calcium following infection of human endothelial cells with *Trypanosoma cruzi*. *Mol Biochem Parasitol.* 1988 Jun;29(2-3):213-21.
73. Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. *Am Heart J.* 1990 Jul;120(1):233-6.
74. Rossi MA. Pathogenesis of chronic Chagas' myocarditis. *Sao Paulo Med J.* 1995 Mar-Apr;113(2):750-6.
75. Rossi MA, Bestetti RB. The challenge of chagasic cardiomyopathy. The pathologic roles of autonomic abnormalities, autoimmune mechanisms and microvascular changes, and therapeutic implications. *Cardiology.* 1995;86(1):1-7.
76. Tanowitz HB, Burns ER, Sinha AK, Kahn NN, Morris SA, Factor SM, Hatcher VB, Bilezikian JP, Baum SG, Wittner M. Enhanced platelet adherence and aggregation in Chagas' disease: a potential pathogenic mechanism for cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hyg.* 1990 Sep;43(3):274-81
77. Tanowitz HB, Gumprecht JP, Spurr D, Calderon TM, Ventura MC, Raventos-Suarez C, Kellie S, Factor SM, Hatcher VB, Wittner M, et al. Cytokine gene expression of endothelial cells infected with *Trypanosoma cruzi*. *J Infect Dis.* 1992 Sep;166(3):598-603.
78. Marin-Neto JA, Simões MV, Ayres-Neto EM, Attab-Santos JL, Gallo L Jr, Amorim DS, Maciel BC. Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J.* 1995 Mar-Apr;113(2):826-34.
79. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation.* 2007 Mar 6;115(9):1109-23.
80. 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 Feb;2(2):164-72.
81. Torres FW, Acquatella H, Condado JA, Dinsmore R, Palacios IF. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. *Am Heart J.* 1995 May;129(5):995-1001
82. Laucella SA, Rottenberg ME, de Titto EH. Role of cytokines in resistance and pathology in *Trypanosoma cruzi* infection. *Rev Argent Microbiol.* 1996 Apr-Jun;28(2):99-109.
83. Sunnemark D, Frostegård J, Orn A, Harris RA. Cellular and cytokine characterization of vascular inflammation in CBA/J mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. *Scand J Immunol.* 1998 Nov;48(5):480-4
84. Tanowitz HB, Wittner M, Morris SA, Zhao W, Weiss LM, Hatcher VB, Braunstein VL, Huang H, Douglas SA, Valcic M, Spektor M, Christ GJ. The putative mechanistic basis for the modulatory role of endothelin-1 in the altered vascular tone induced by *Trypanosoma cruzi*. *Endothelium.* 1999;6(3):217-30.
85. Petkova SB, Huang H, Factor SM, Pestell RG, Bouzahzah B, Jelicks LA, Weiss LM, Douglas SA, Wittner M, Tanowitz HB. The role of endothelin in the pathogenesis of Chagas' disease. *Int J Parasitol.* 2001 May 1;31(5-6):499-511.
86. Andrade ZA. Immunopathology of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1999;94 Suppl

1:71-80.

87. Pinto NX, Torres-Hillera MA, Mendoza E, León-Sarmiento FE. Immune response, nitric oxide, autonomic dysfunction and stroke: a puzzling linkage on *Trypanosoma cruzi* infection. *Med Hypotheses*. 2002 May;58(5):374-7.

88. Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, Alexander RW, Selwyn AP. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation*. 1988 Jan;77(1):43-52.

89. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Saurbier B, Just H. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium. *J Am Coll Cardiol*. 1989 Nov 1;14(5):1181-90.

90. Redruello M, Masoli O, Perez Baliño N y col . Perfusión Miocárdica Planar y Test de Frío en Enfermedad de Chagas XXVIII Congreso SAC 2001

91. Redruello M, Masoli O, Perez Baliño N y col. Análisis de la perfusión miocárdica SPECT y detección de vasoreactividad con esfuerzo y test de frío en pacientes chagásicos con función ventricular izquierda conservada. Jornadas regionales SAC Corrientes 2003