

Tres aspectos

Por qué prestarles atención
Dr. Edgardo Schapachnik

Tres aspectos

- Anticuerpos antimuscarínicos (antiM2)
- Serología inconclusiva
- ¿Fase Indeterminada?



Anticuerpos antimuscarínicos (antiM2)

Resistencia - 11 de noviembre
2011

Fase crónica de la Enfermedad de Chagas

- 70% sin manifestaciones de enfermedad ***evidentes***
 - 10% morirá súbitamente en 10 años
- 30% evolucionan a la cardiopatía crónica
 - 25% sin insuficiencia cardíaca
 - 5% miocardiopatía dilatada chagásica

Fisiopatogenia de la M.Ch. Cr

- Rol del parásito
- Rol de la isquemia: disfunción endotelial
- **Rol de la inmunidad:
anticuerpos antiM2**

Anticuerpos antiM2

- No son anticuerpos contra antígenos del parásito. Por lo tanto **no sirven** como diagnóstico indirecto de infección por T. Cruzi.
- Se hallan presentes en el 25 a 30% de los infectados chagásicos en fase crónica, **independientemente de su edad.**
- **Altamente asociados con manifestaciones de disautonomía**

Disautonomía

- Compared with control children, infected children had blunted autonomic responses by three different measures, the Valsalva maneuver, the cold pressor test, and the orthostatic test. T. cruzi-infected children show autonomic dysfunction, although the prognostic value of this finding is not clear.
- *Autonomic Dysfunction and Risk Factors Associated with Trypanosoma cruzi Infection among Children in Arequipa, Peru* Natalie M. Bowman,* Vivian Kawai, Robert H. Gilman, Cesar Bocangel, Gerson Galdos-Cardenas, Lilia Cabrera, Michael Z. Levy, Juan Geny Cornejo del Carpio, Freddy Delgado, Lauren Rosenthal, Vivian V. Pinedo-Cancino, Francis Steurer, Amy E. Seitz, James H. Maguire, and Caryn Bern. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 84(1), 2011, pp. 85-90

Anticuerpos antiM2

- Efecto agonista parcial de aCo
 - En el sistema cardiovascular:
 - disminución de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico negativo),
 - disminución de la velocidad de conducción del nodo sinauricular y auriculoventricular
 - disminución en la fuerza de contracción cardíaca (efecto inotrópico negativo).

Anticuerpos antiM2

- La presencia de anticuerpos antimuscarínicos M2 en pacientes chagásicos presenta una asociación significativa con:
 - Presencia de bradicardia
 - Presencia de disautonomía
 - Peor evolución clínica y cardiológica
 - Mayor daño del sistema de conducción
- *Going, Borda, Auger y col. Rev. British Medical of Journal. 1999.82; 3273-3278)*

Marcadores de riesgo de MS

- Incremento de la dispersión del QT
- Variabilidad de la Frecuencia cardíaca
- Asociación significativa con la presencia de antiM2

- Mitelman J., Gimenez L, Acuña L., Tomasella M., Cicarelli F., Pugliese O., Sturgeon C., Carradori J. Anticuerpos antirreceptores a neurotransmisores y su correlación con la alteración de la dispersión del QT y de la variabilidad de la frecuencia cardíaca *Reblampa* 2006 19(3): XX-XX
- Medei E., Pedrosa R.C., Benchimol Barbosa P.R., Costa P.C., Hernández C.C., Chaves, E.A., Linhares V., Masuda M.O., Nascimento J.H., Campos de Carvalho A.C. Human antibodies with muscarinic activity modulate ventricular repolarization: Basis for electrical disturbance. *International Journal of Cardiology* 2007; 115, 373-380.
- Leonor Sterin-Borda and Enri Borda Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of Chagasic peripheral dysautonomia - *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000; 917 (1), 273-280.
- Goin J.C., Borda E., Perez Leiros C., Storino R., Sterin-Borda L. Identification of antibodies with muscarinic cholinergic activity in human Chagas disease: pathological implications. *Journal of the Autonomic Nervous System* 1994; 47:45-52.
8. Goin J.C.; Perez Leiros C.; 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 - *The FASEB Journal* 1997; 11, 77-83

Prevalencia de antiM2

ARGENTINA

**HOSPITAL ALVAREZ
CIUDAD DE BUENOS AIRES
DR. JORGE MITELMAN
SERVICIO DE CARDIOLOGIA**

Nº DE PACIENTES: 504

Indeterminados	242	React. AC Anti M ₂	31,4%
Arrítmicos	262	React. AC Anti M ₂	34,31%

**HOSPITAL DE CLINICAS
UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES
DONANTES DE SANGRE
SEROLOGIA PARA T. CRUZI
Nº DE PACIENTES 1040**

Donantes de sangre	1021	No React. AC Anti M ₂	98,2%
Donantes de sangre	19	React. AC Anti M ₂	1,8%

ARGENTINA

**INSTITUTO NACIONAL PARA INVESTIGACION
DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO
ENFERMEDAD DE CHAGAS – MARIO FATALA CHABEN
DR. ANDRES RUIZ
DRA. ANA MARIA DE RISSIO
ADULTOS**

Nº DE PACIENTES: 438 – Serología para T. cruzi reactiva

Serología para T.cruzi react.	438	React. AC Anti M ₂	35,29%
-------------------------------	-----	-------------------------------	--------

Prevalencia de antiM2

BRASIL

**HOSPITAL DE CLINICAS
UNIVERSIDAD FEDERAL DE GOIAS
DR. ALEJANDRO LUQUETTI
LABORATORIO DE CHAGAS
Nº DE PACIENTES: 543**

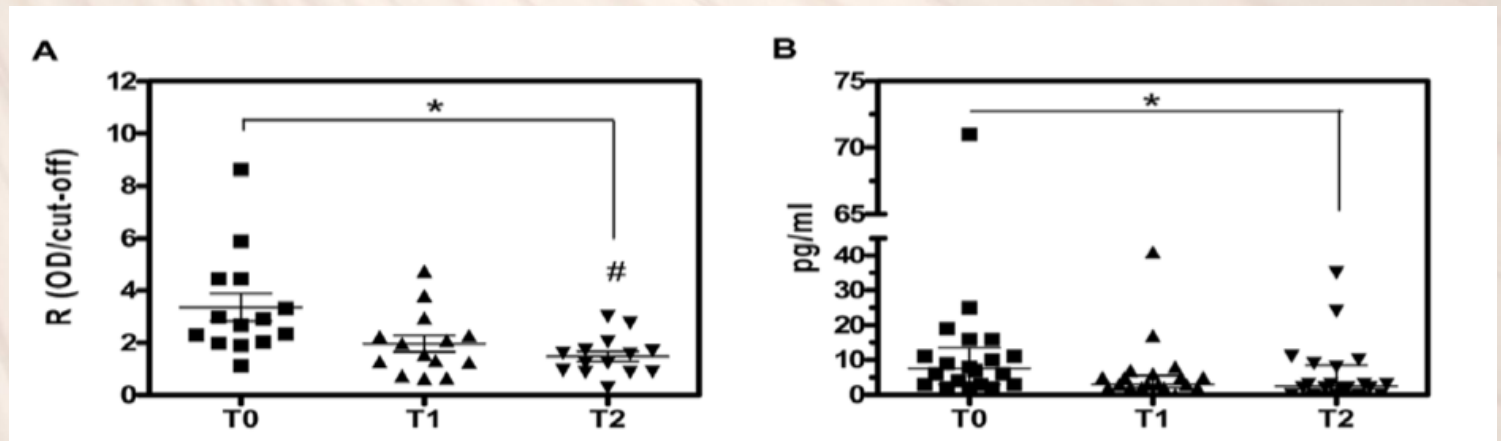
NORMALES (50 de región endémica, 7 megacolon, 3 cardiopatías no Chagas)	55	React. AC Anti M ₂	0	0%
INDETERMINADOS	80	React. AC Anti M ₂	14	17,5%
CARDIOPATIA GRAVE	157	React. AC Anti M ₂	39	24,8%
CARDIOPATIA LEVE	61	React. AC Anti M ₂	17	27,8%
MEGACOLON + MEGAESOFAGO	86	React. AC Anti M ₂	20	23,2%
CARDIOPATIA + MEGAVISERCAS	15	React. AC Anti M ₂	5	33,0%

BOLIVIA

**HOSPITAL JAPONES SANTA CRUZ
DR. JUAN JUSTINIANO
SERVICIO DE CARDIOLOGIA
Nº DE PACIENTES: 89**

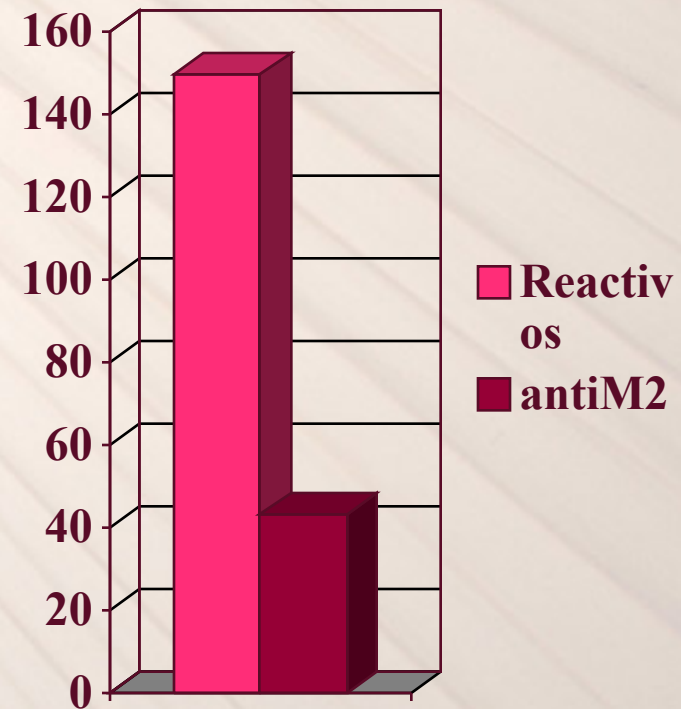
NORMALES	10	React. AC Anti M ₂	0	0%
INDETERMINADOS	50	React. AC Anti M ₂	15	30,0 %
CARDIOPATIA GRAVE	29	React. AC Anti M ₂	10	34,48%

Atc. AntiM2 y tratamiento con BZN



InSSSeP (agosto 2011)

- 150 reactivos
- 43 antiM2
 - 28,66%



Resistencia - 11 de noviembre
2011

Serología inconclusiva

Resistencia - 11 de noviembre
2011

Valor de la serología en el diagnóstico

- La serología es un dato semiológico más en el trípode
 - Epidemiología
 - Clínica
 - Serología
- La presencia de serología R confirma
- ¿La ausencia de serología R, descarta?

Serología inconclusiva

- Presencia de resultados discordantes entre distintas reacciones serológicas
- Respuesta variable ante distintos estímulos antigénicos
- Afinidad

Serología no reactiva o inconclusiva

- Int J Infect Dis. 2010 Nov;14(11):e974-7.
- **Evidence of Chagas disease in seronegative Brazilian patients with megaesophagus.**
- *Batista AM, Aguiar C, Almeida EA, Guariento ME, Wanderley JS, Costa SC.*
- *Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Faculdade de Ciências Médicas, POBox 6111, 13083-970 Campinas, Sao Paulo, Brazil.*

Serología no reactiva o inconclusiva

- **Int J Infect Dis. 2010 Nov; 14(11):e974-7.**
- **N-PCR was positive in 31 (76%) cases for which serology was negative or inconclusive.**

Serología inconclusiva

- Sobre **411.617** hemodadores en el Estado de Sao Paulo hubo **6.987 bolsas no aceptadas**. De estas el **50%** fue, porque tenían **una sola prueba reactiva**. Esto significa aproximadamente **3.500 bolsas** con sangre descartadas por serologías que hoy se califican como **inconclusivas**.
- *Celia Regina Furuchó et col, Tropical Medicine and International Health Vol 13 N° 12 pp 1527-1533 December 2008. Inconclusive results en conventional serological screening for ChagasI in blood banks: evaluation of cellular and humoral response.*

Serología inconclusiva

- Mayoritariamente debidos a tan solo la **IFI reactiva**
- Entre un **20 y un 30%** dieron al menos otra prueba serológica de alta performance también reactiva.
 - 74 inconclusivos
 - 15 y 20 se reafirmaron con una ELISA.

Serología inconclusiva

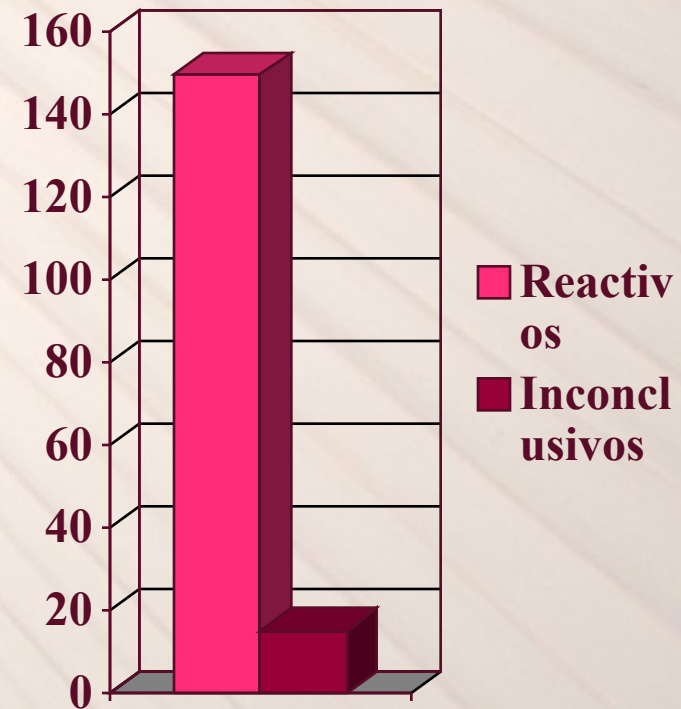
- Si se hubiesen transfundido todas las sangres con **una sola prueba reactiva**, por considerarlas negativas, se hubiese infectado a no menos de **850 personas**.

Serología inconclusiva

- Background : Screening of blood donors for Chagas' disease by using currently available serologic tests is complicated by the lack of adequate sensitivity, discordant results between tests, and the absence of a gold standard. Study Design and Methods : The study was designed to evaluate the serologic tests by using epidemiologic data relating to the risk of exposure to *Trypanosoma cruzi* in the urban centers of Brazil. The serologic results obtained from screening **411,617** voluntary blood donations in Sao Paulo during 1993 and 1994 were reviewed, as well as follow-up results on 1,267 donors who initially were repeatably reactive in at least one of three screening tests. Epidemiologic data were obtained from 321 individuals who on follow-up remained reactive in at least one test and who returned for medical counseling. Controls included 119 screen-negative blood donors and 45 blood donors who were repeatably reactive in at least one screening test but were negative on follow-up. Results : Of the individuals who reacted in three screening tests, 94.6 percent remained reactive on follow-up. Of the individuals who were repeatably reactive in only one screening test, 70.8 percent were negative in all three tests on follow-up. Most individuals who reacted in two or three tests on follow-up had epidemiologic evidence of a risk of exposure to Chagas' disease. A significant proportion (29.1%) of those who were reactive in only one test on follow-up had epidemiologic evidence of exposure to the Chagas' disease vector as compared to 14.6 percent of controls ($p = 0.007$). This suggests that some of these individuals truly were infected. **Conclusion : No single test for Chagas' disease is sufficiently sensitive to prevent transfusion transmission of the disease in the urban centers of Brazil.**
- SALLES N. A. ; SABINO E. C. ; CLIQUET M. G. ; ELUF-NETO J. ; MAYER A. ; ALMEIDA-NETO C. ; MENDONCA M. C. ; DORLIACH-LLACER P. ; CHAMONE D. F. ; SAEZ-ALQUEZAR A. Risk of exposure to Chagas' disease among seroreactive Brazilian blood donors. *Transfusion* 1996, vol. 36, nº11-12, pp. 969-973 (16 ref.)

InSSSeP (agosto 2011)

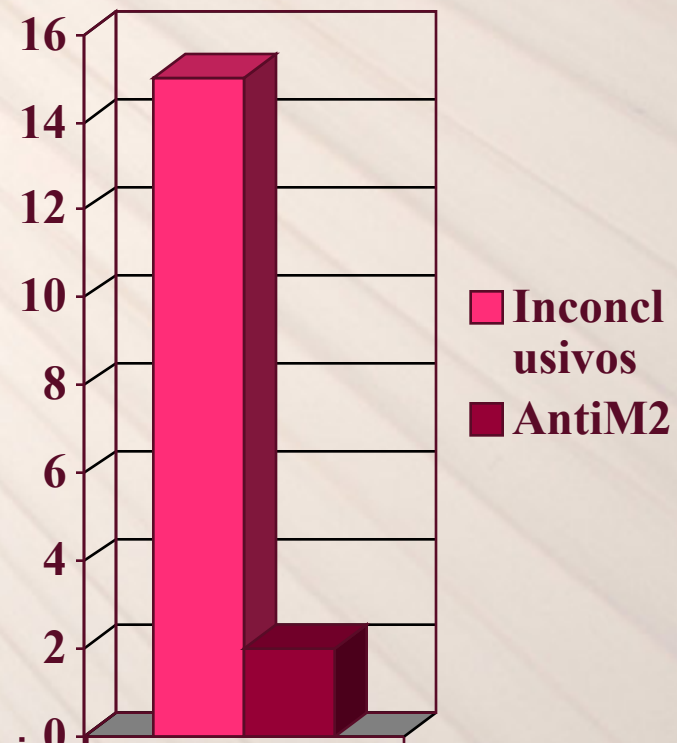
- 150 reactivos
- 15 inconclusivos
 - 10%



Resistencia - 11 de noviembre
2011

InSSSeP (agosto 2011)

- 15 inconclusivos
- 2 antiM2
 - 13,33%



Resistencia - 11 de noviembre
2011

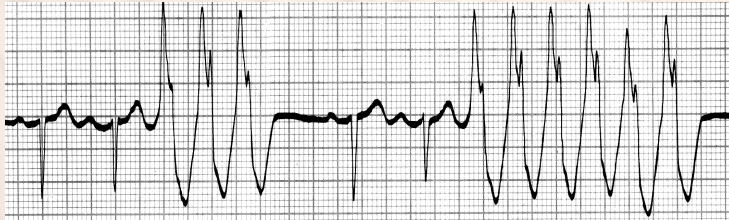
¿Forma Indeterminada?

Resistencia - 11 de noviembre
2011

***Nuevas estrategias: ¿Realidad o
utopía?***

**Consenso Internacional FAC
2010 sobre “Forma
Indeterminada”.**

Formas no dilatadas de la Miocardiopatía Chagásica Crónica



Arritmias ventriculares malignas en pacientes con serología positiva para la enfermedad de Chagas, sin disfunción ventricular

Prado Aldo; Dantur Julio; Hasbani Eduardo; Sabaj Alberto; Quintana Roberto; Aguinaga Luis.

Centro Privado de Cardiología

San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina.

<http://www.fac.org.ar/cvirtual/tlibres/tnn2415/tnn2415.htm>

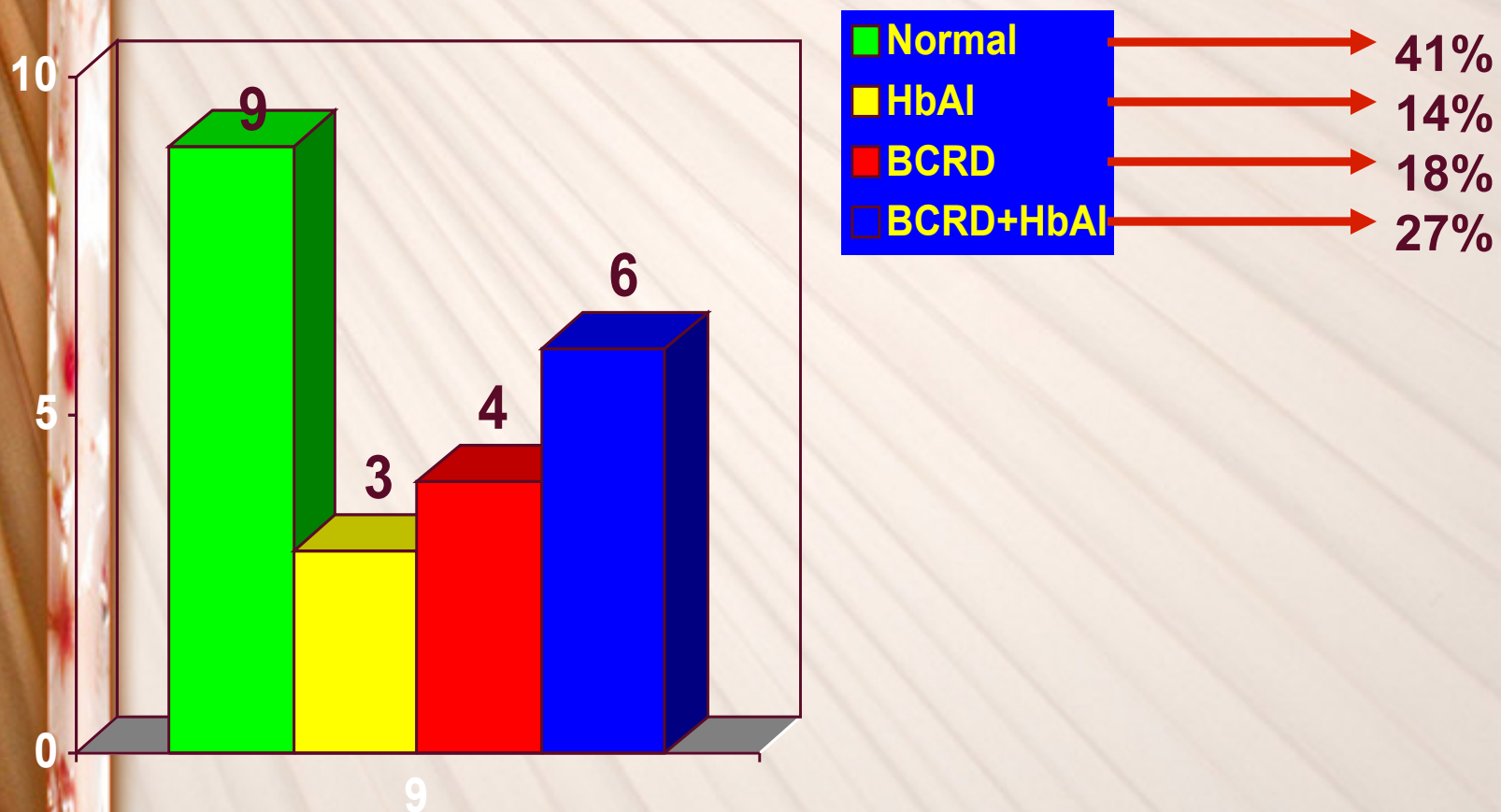
<u>Número de paciente</u>	<u>Cuadro clínico</u>	<u>Arritmia</u>
1	Muerte súbita	Taquicardia ventricular polimorfa-FV
2	Muerte súbita	Taquicardia ventricular polimorfa-FV
3	Muerte súbita	Taquicardia ventricular polimorfa-FV
4	Muerte súbita	Taquicardia ventricular polimorfa-FV
5	Síncope	Taquicardia ventricular monomorfa sostenida
6	Síncope	Taquicardia ventricular monomorfa sostenida

¿Forma indeterminada?

Absence of Conduction Disturbances in the Electrocardiogram of Chagasic Patients with Malignant Ventricular Arrhythmias in the Era of Implantable Cardioverter Defibrillators

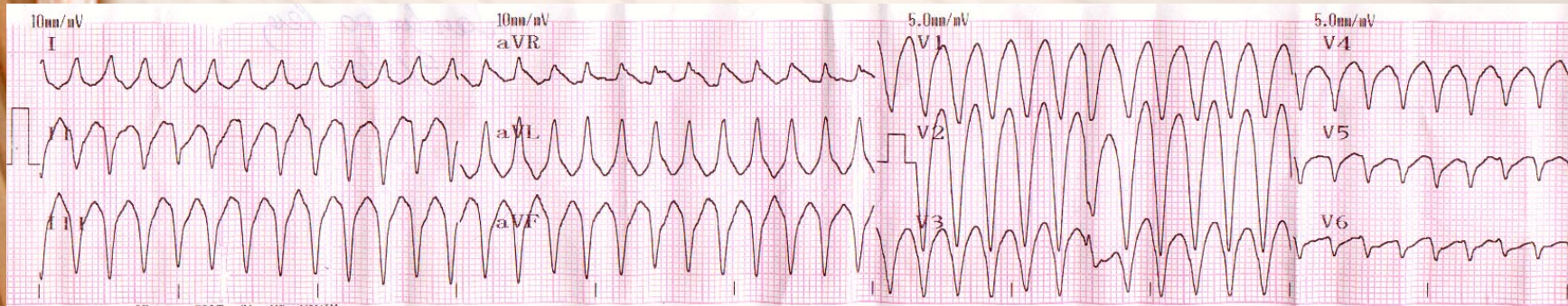
**López C, RCT; González-Zuelgaray J, MD, PhD;
Scazzuso F, MD; Goyeneche R, MD; Fernández A, MD.
Argerich Hospital. Buenos Aires, Argentina.**

ECG de 12 derivaciones

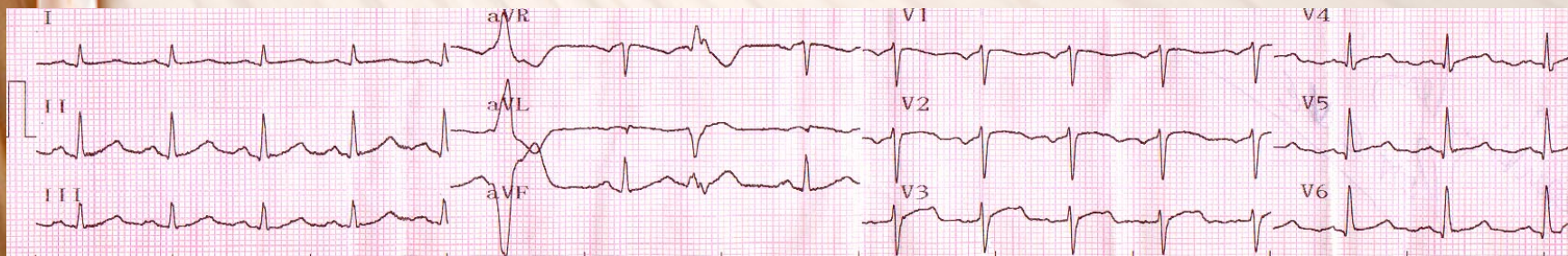


Primer evento en un paciente con ECG normal

Paciente #19 (RC, hombre, 33 a, Clase Funcional I)



•Shock room ECG-Síncope



•Post cardioversión externa 200 Joules

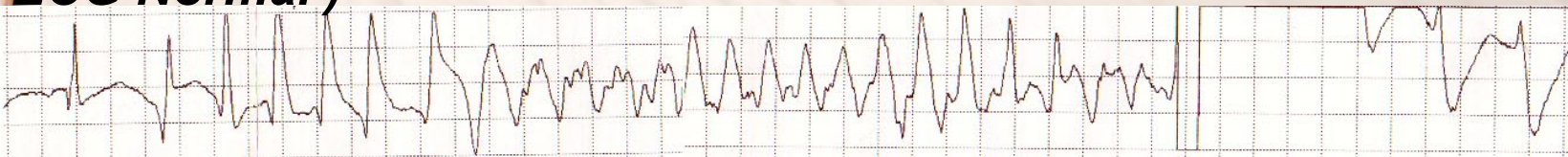
Eventos en pacientes con ECGs normales después del implante del CDI.

Paciente #12 (SV, Femenino, 47 a, Clase Funcional I, ECG Normal)



•ATP Terapia

Paciente #17(BS, Femenino, 35 a, Clase Funcional I, ECG Normal)



•Terapia de cardioversión

Femenino, 46 años , Enfermedad de Chagas. Episodio Sincopal

PERFUSIÓN SPECT FRÍO-REPOSO

F

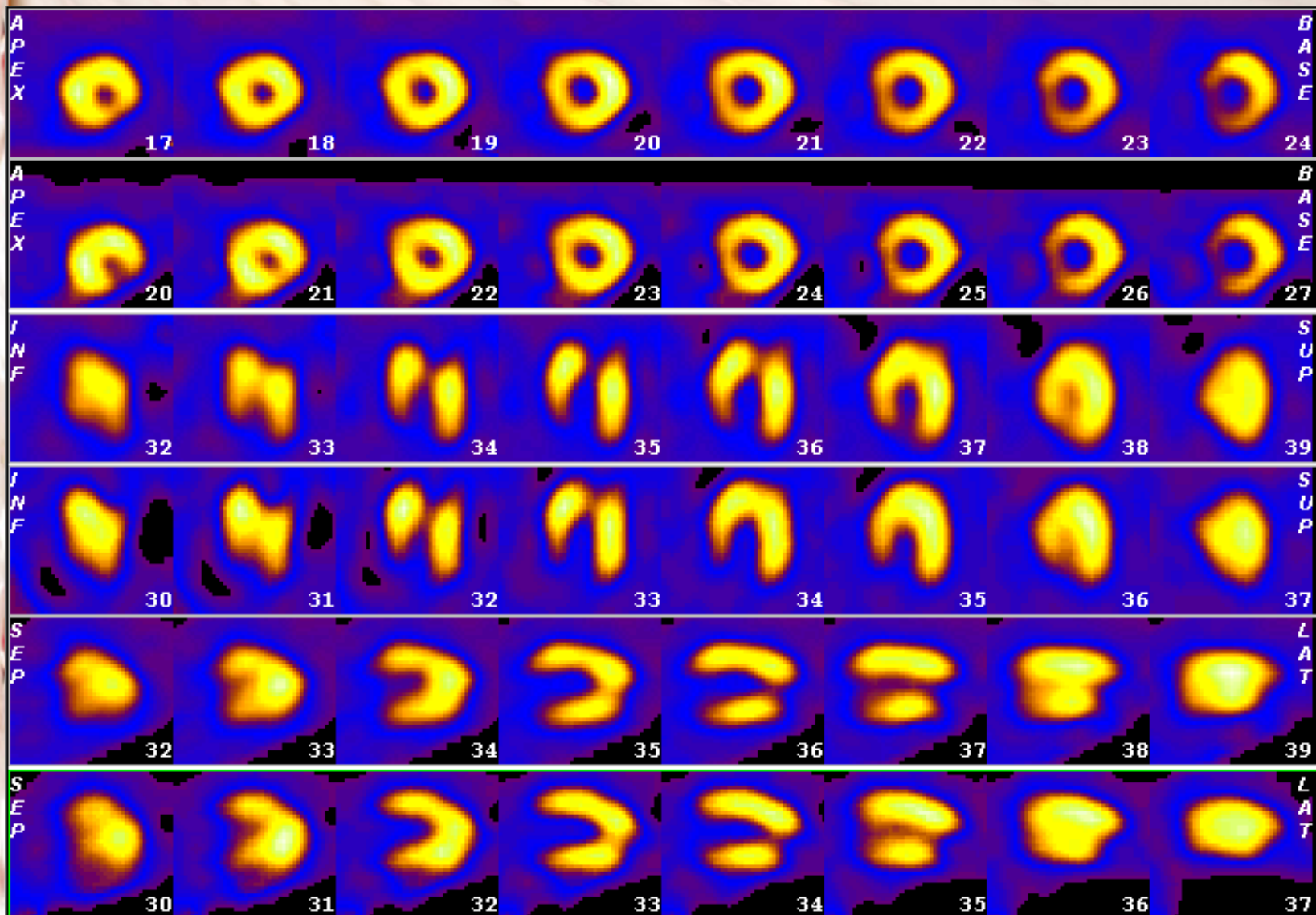
R

F

R

F

R

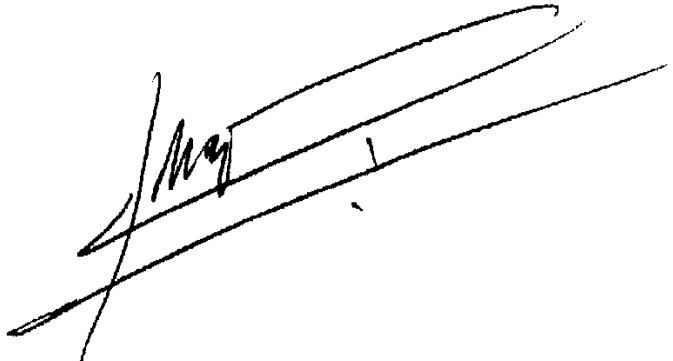


¿Forma Indeterminada?

- En la Fase crónica de la Enfermedad de Chagas, **SIEMPRE** existe afectación orgánica, principalmente cardíaca, aunque no sea evidenciable con los métodos habituales de evaluación. Por ello se hace necesario la realización de estudios de mayor complejidad.

¡Gracias por tu atención!

■ **Edgardo
Schapachnik**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Edgardo Schapachnik', written over two horizontal lines.