

Enfermedad de Chagas 2013: Nuevos paradigmas

Dr. Edgardo Schapachnik
Presidente “Asociación Carlos Chagas”



A dark wooden desk with a blue pen and a glass of water. The text is centered on the desk.

Una nueva (pero vieja) enfermedad coronaria

Rol de la disfunción endotelial

The background of the slide is a dark, rich brown wooden surface with a prominent vertical grain. In the bottom left corner, a portion of a blue pen with gold-colored accents is visible. In the top right corner, the edge of a glass containing a light-colored liquid is partially shown.

Introducción

Aspectos generales

Enfermedad de Chagas

Definición

- Ántropozoonosis de amplia distribución en el continente americano
- Agente: *Tripanosoma Cruzii* (protozoario flagelado)
- Vector: *Triatoma infestans* o vinchuca
- Condiciones socioeconómicas

Enfermedad de Chagas

Vías de contagio

- Entomológica
- Transfusional
- Transplacentaria
- Digestiva
- Accidental
- Leche materna
- Transplante de órganos

Enfermedad de Chagas

- **Ántropozoonosis de amplia distribución en el continente americano**
- La distribución de la endemia se superpone a la distribución de los reservorios de triatomídeos



Enfermedad de Chagas: endemia mundial



Enfermedad de Chagas

- Tripanosoma Cruzii



Enfermedad de Chagas

- Triatomídeo



Enfermedad de Chagas

- Condiciones socioeconómicas



Enfermedad de Chagas

Etapas

- Fase aguda
 - Aparente
 - **Inaparente**
- Fase indeterminada
- Fase crónica
 - Miocardiopatías
 - Megavísceras
 - Compromiso neurológico

A dark wooden desk with a blue pen and a glass in the background.

¿Fase o forma?

Enfermedad de Chagas

Fase Indeterminada

- Serología reactiva (2 de 3 reacciones)
- Epidemiológicamente corresponde a la mayoría de los pacientes parasitados
- **Ausencia de síntomas y signos de origen cardíaco, digestivo o neurológico**
- Puede haber *sintomatología proteiforme*
- EL CONSENSO INTERNACIONAL 2010 CONVINO ELIMINAR ESTA CATEGORIA POR INDUCIR A UN FALSO CONOCIMIENTO SOBRE LA ENFERMEDAD

Enfermedad de Chagas crónica

- **Sin patología demostrada (ex Fase Indeterminada)**
- **Con patología demostrada**

Fase crónica cardíaca con patología demostrada

- **Trastornos de conducción aislados**
- **Arritmias ventriculares aisladas**
- **Trastornos de conducción y arritmias ventriculares asociadas**
- **Aneurismas ventriculares**
- **Miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca**
- **Fenómenos tromboembólicos. Muerte súbita**

Enfermedad de Chagas

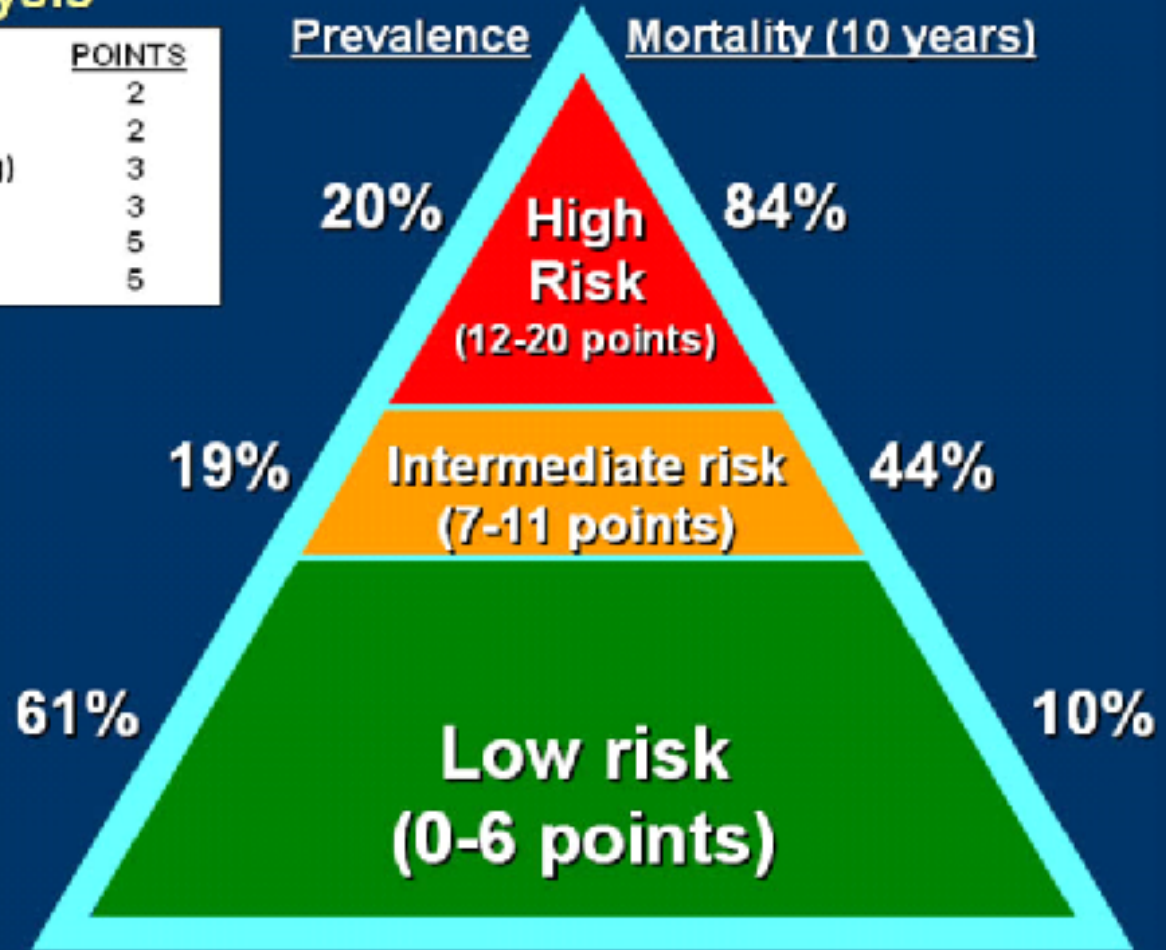
¿Fase Indeterminada?

- **¿Ausencia de síntomas y signos de origen cardíaco, digestivo o neurológico?**

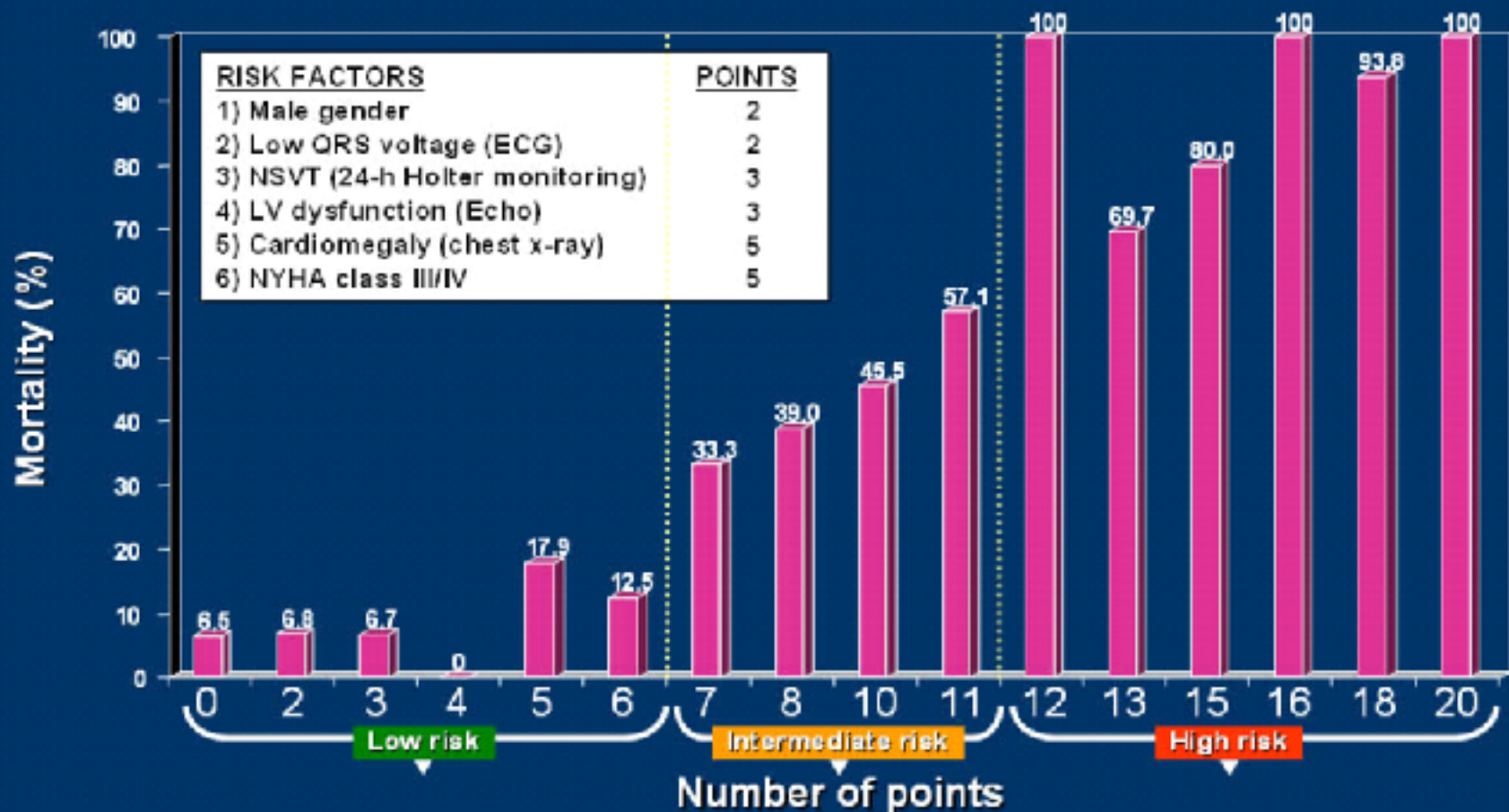
Chagas Heart Disease: Risk of Death

Multivariate analysis

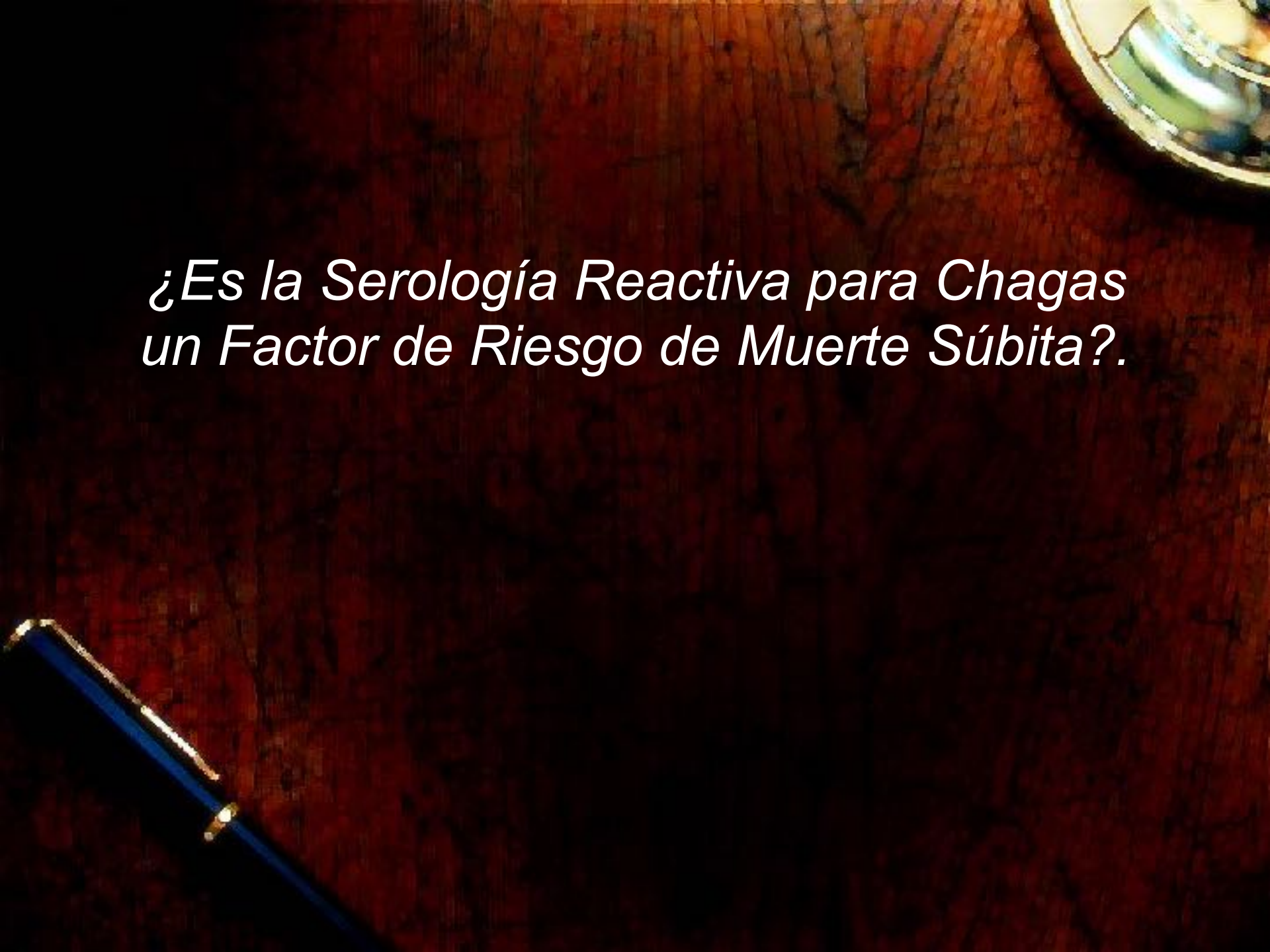
<u>RISK FACTORS</u>	<u>POINTS</u>
1) Male gender	2
2) Low QRS voltage (ECG)	2
3) NSVT (24-h Holter monitoring)	3
4) LV dysfunction (Echo)	3
5) Cardiomegaly (chest x-ray)	5
6) NYHA class III/IV	5



RASSI'score: number of points and mortality in Chagas' heart disease



N of patients	62	59	30	5	39	8	3	41	11	7	1	33	5	5	16	6
%	19	18	9	1,5	12	2,5	1,0	12	3,3	2,1	0,3	10	1,5	1,5	4,8	1,8
Mean fu (yrs)	9,7	9,2	9,1	10	9,2	8,3	7,2	7,7	7,8	6,2	2,6	6,0	4,2	2,3	2,6	0,6

The background of the slide is a dark, textured wooden surface. In the bottom left corner, a blue pen with gold-colored accents is partially visible. In the top right corner, a portion of a metallic, circular object, possibly a clock or a decorative piece, is visible.

*¿Es la Serología Reactiva para Chagas
un Factor de Riesgo de Muerte Súbita?.*

¿Es la Serología Reactiva para Chagas un Factor de Riesgo de Muerte Súbita?

- **La respuesta es SÍ y para ello debemos considerar...**
- **La Disfunción Endotelial y la disautonomía**

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.

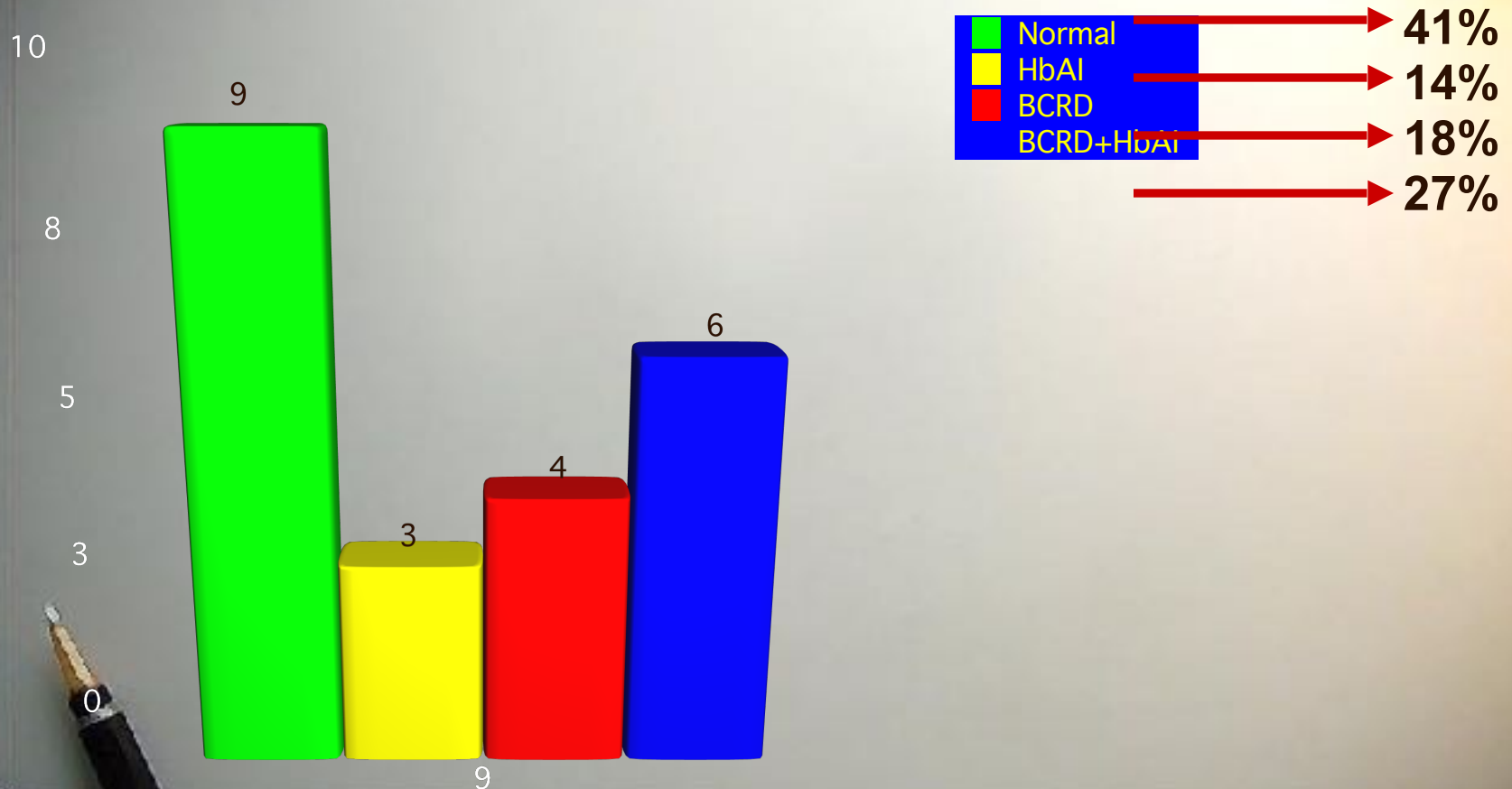
<http://www.fac.org.ar/cvirtual/tlibres/tnn2415/tnn2415.htm>

<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

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

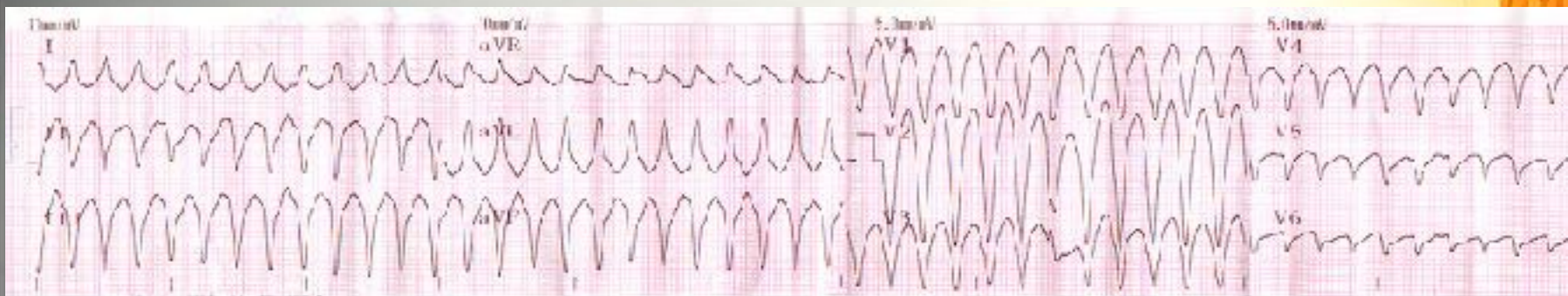
**López C, RCT; González-Zuelgaray J, MD, PhD;
Scazzuso F, MD; Goyeneche R, MD; Fernández A, MD.
Argerich Hospital. Buenos Aires, Argentina.**

ECG de 12 derivaciones

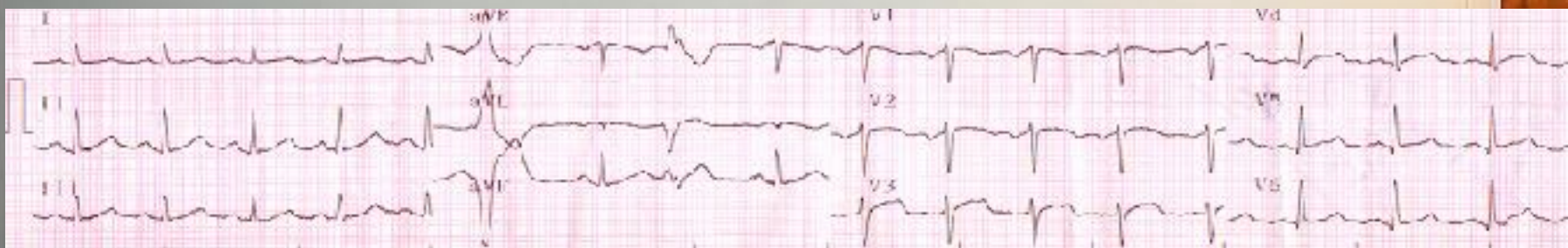


Primer evento en un paciente con ECG normal

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



•*Shock room ECG-Síncope*



•*Post cardioversión externa 200 Joules*

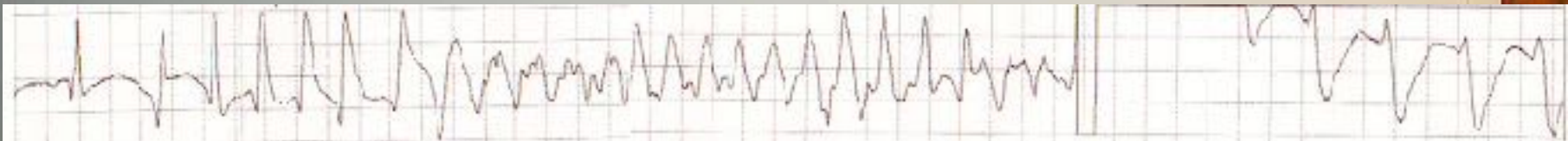
Eventos en pacientes con ECGs normales después del implante del CDI.

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

Chagas Disease Is an Independent Risk Factor for Stroke*

- We enrolled 305 patients between February 2002 and February 2003. Mean age was 53 ± 12 years (179 males). CD was the main etiology of cardiopathy (52%). History of hypertension was the most frequent cerebrovascular risk factor (47.7%). Stroke was present in 32 (10.5%) patients, more commonly in CD (15.0%) than in other cardiopathies (6.3%; $P=0.015$). **In 60 patients without evidence of systolic dysfunction (EF50%), stroke was present in 6 of 39 (15.4%) patients with CD and only 1 (4.8%) patient with other cardiopathies ($P=0.404$).** Patients with CD had a similar frequency of atrial fibrillation and history of cardioversion as non-CD patients. Apical aneurysm with thrombus was only present in patients with CD.

*Jamary Oliveira-Filho, MD, PhD; Leila C. Viana; Rodrigo M. Vieira-de-Melo; Frederico Faiçal, MD; Jorge A. Torreão, MD; Flávio A.G.A. Villar, MD Francisco J.F.B. Reis, MD. *Stroke*. 2005;36:2015

Chagas Disease: 101 Years of Solitude!

*Time for Action**

- Nonetheless, different studies have suggested that stroke may occur in the **absence of any of the risk factors discussed, independent of systolic dysfunction or presence of cardiac arrhythmias**

• *Luciana Armaganijan, MD; Carlos A. Morillo, MD, FRCPC, FACC, FESC, FHRS , Editorial. *Stroke* 2010;41;2453-2454

En ese contexto.... lo que no vemos.... “la cara oculta de la Enfermedad de Chagas”

- **¿Cuál es el rol que debemos jugar como médicos?**

¿Cuál es el rol que debemos jugar como médicos?

- Pensar **SIEMPRE** en la enfermedad
- **Ir a buscarla** y no esperar que el paciente venga a nosotros
- Chagas no es sólo sinónimo de **BCRD**

¿Cuáles más?

- Conocer la **fisiopatología** de cómo la parasitosis involucra al corazón
- Investigar en cada paciente si los **mecanismos propuestos desde el nuevo paradigma** se hallan presentes
- Intentar modificarlos de acuerdo al saber actualizado

☐ 1: [Am J Trop Med Hyg.](#) 1985 Mar;34(2):246-53.

Abnormalities of the coronary microcirculation in acute murine Chagas' disease.

[Factor SM](#), [Cho S](#), [Wittner M](#), [Tanowitz H](#).

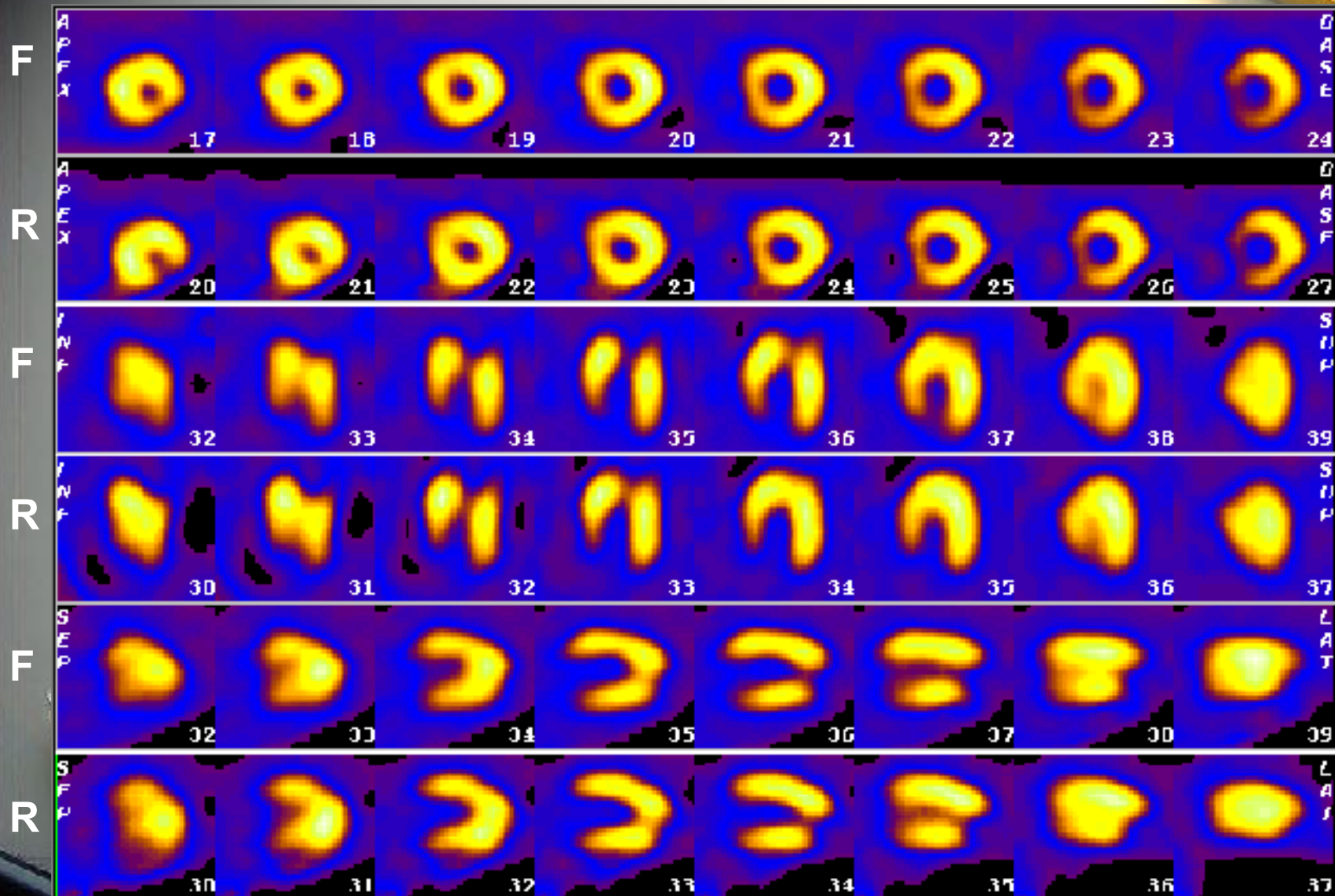
Chronic Chagasic heart disease has many features characteristic of other congestive cardiomyopathies, including ventricular and atrial chamber enlargement, hypertrophy, focal scarring, and mural thrombi. Histologically, there is often lymphocytic inflammation, spotty necrosis, and few parasites. Although immunologic mechanisms have been invoked to explain the development of myocardial degeneration, there have been suggestions that the focal alterations in the heart are secondary to abnormalities of the coronary microcirculation. Based on work from our laboratories which has demonstrated microvascular hyperreactivity in several other models of congestive cardiomyopathy, we investigated whether the cardiac microcirculation of mice acutely infected with *Trypanosoma cruzi* was also abnormal. We perfused animals at 15-17 days post-infection with silicone rubber which fills the arterioles, capillaries, and venules of the beating heart. After clearing the tissue, we observed numerous areas of focal vascular constriction, microaneurysm formation, dilatation, and proliferation of microvessels which were not present in control animals. These lesions were similar to those we have observed in other congestive cardiomyopathies. Since at this stage of infection there is minimal cardiac degeneration or fibrosis, the presence of these vascular lesions even early in Chagas' disease, may be significant for the pathogenesis of focal myocardial damage. These observations during acute infection provide additional support for the suggestions of others that the myocardial microcirculation is abnormal in Chagas' disease.

PMID: 3985268 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Alteraciones en la microcirculación

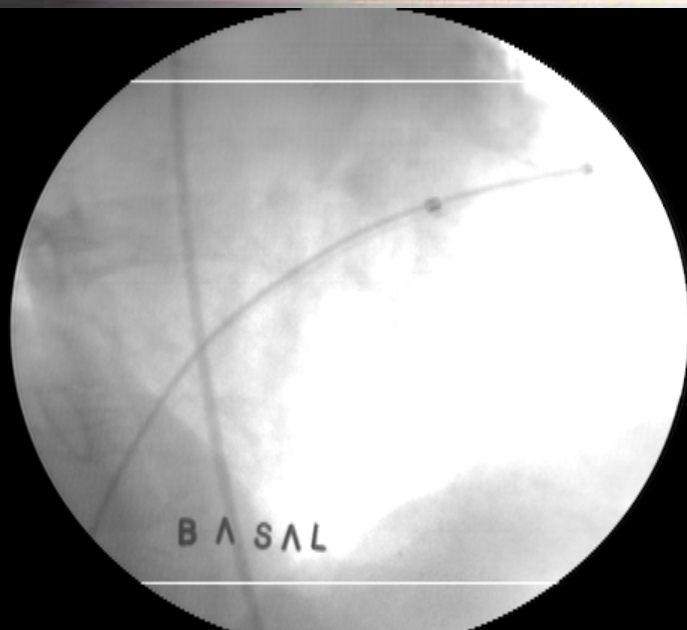
- **Estos datos apoyan la hipótesis de que el aumento la reactividad plaquetaria y la disfunción endotelial se asocian en la enfermedad de Chagas aguda y pueden causar espasmo coronario microvascular y / o la oclusión.**
- El suero de un individuo infectado presenta **muy altas concentraciones de proteína IL-6**, lo que sugiere la posible importancia de las **citoquinas secretadas por el endotelio vascular en la patogénesis de la miocardiopatía chagásica.**
- Dado que se ha detectado **hipoperfusión** en las regiones normales o con ligeros defectos del movimiento de la pared, **es probable que dichos trastornos precedan a los de la motilidad y que las alteraciones microvasculares puedan ser causales del mecanismo de daño miocárdico.**
- Estudios in vitro han implicado a la **endotelina-1 (ET-1)** como un vasomodulator potencialmente importante dado un aumento de los niveles presentes en el sobrenadante del cultivo de células endoteliales (HUVEC) de la vena umbilical humana de infectados por T. cruzi. De allí, la hipótesis de que la **ET-1 inducida por la vasoconstricción puede desempeñar un importante papel modulador en el compromiso vascular** característico de la infección por T. cruzi.
- En los pacientes con CCC, la **progresión de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo** se asoció con la presencia de **defectos de perfusión reversibles y un aumento de los defectos de perfusión en reposo.** Estos resultados apoyan la noción de que defectos de la perfusión miocárdica participan en la **patogénesis de la lesión miocárdica en la CCC.**

Femenino, 46 años , Enfermedad de Chagas. Episodio Sincopal
PERFUSIÓN SPECT FRÍO-REPOSO

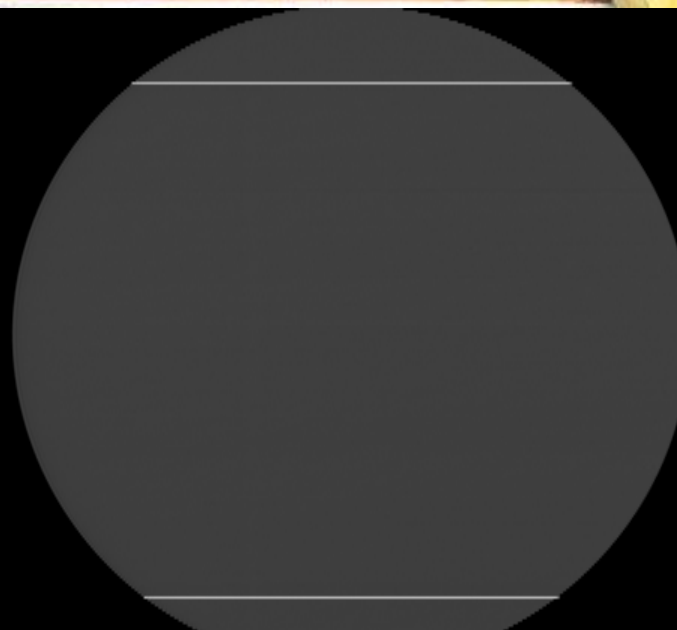


MM CINECORONARIOGRAFIA

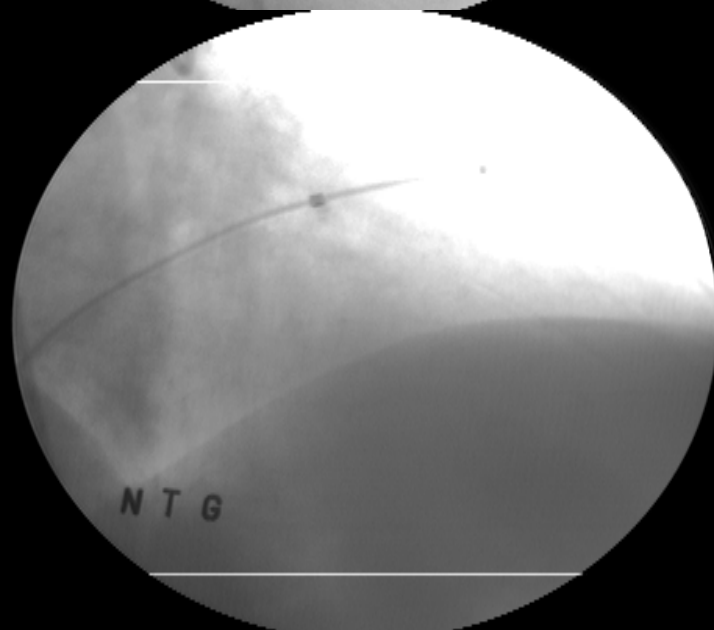
Basal



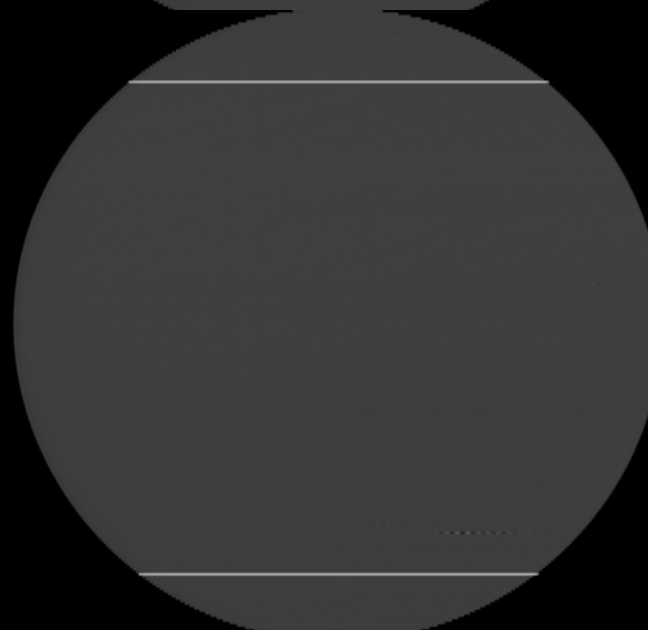
ACH



NTG



VTG



Disfunción endotelial

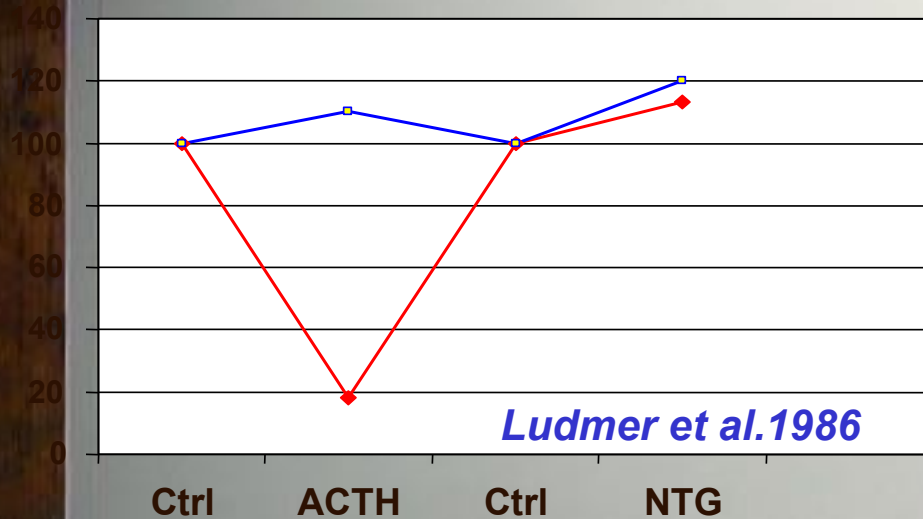
Referencias bibliográficas

- “Abnormalities of the coronary microcirculation in acute murine Chagas’ disease”. Factor S y col. Am trop Med 1985;34(2):246-53.
- “Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas’ disease”. Morris S y col. Circulation 1990; 82(6):1900-1909.
- “Studies of the coronary circulation in Chagas’ heart disease” Marin-Neto JA y col. Rev Paul Med 1995; 113(2):826-834.
- “Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas’ heart disease”. Torres F, Acquatella H y col. Am Heart J 1995; 129(5):995-1001.

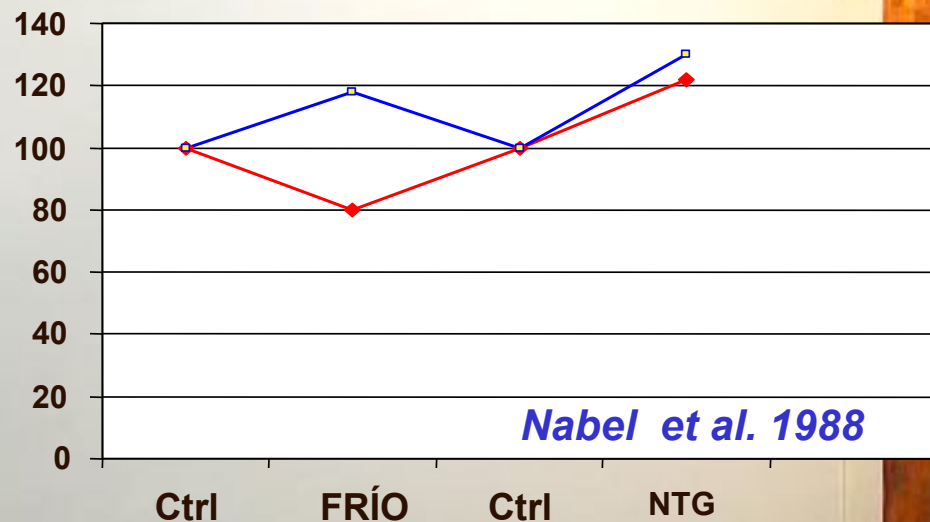


Antecedentes

Nabel y Zeiher 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.



Ludmer et al. 1986



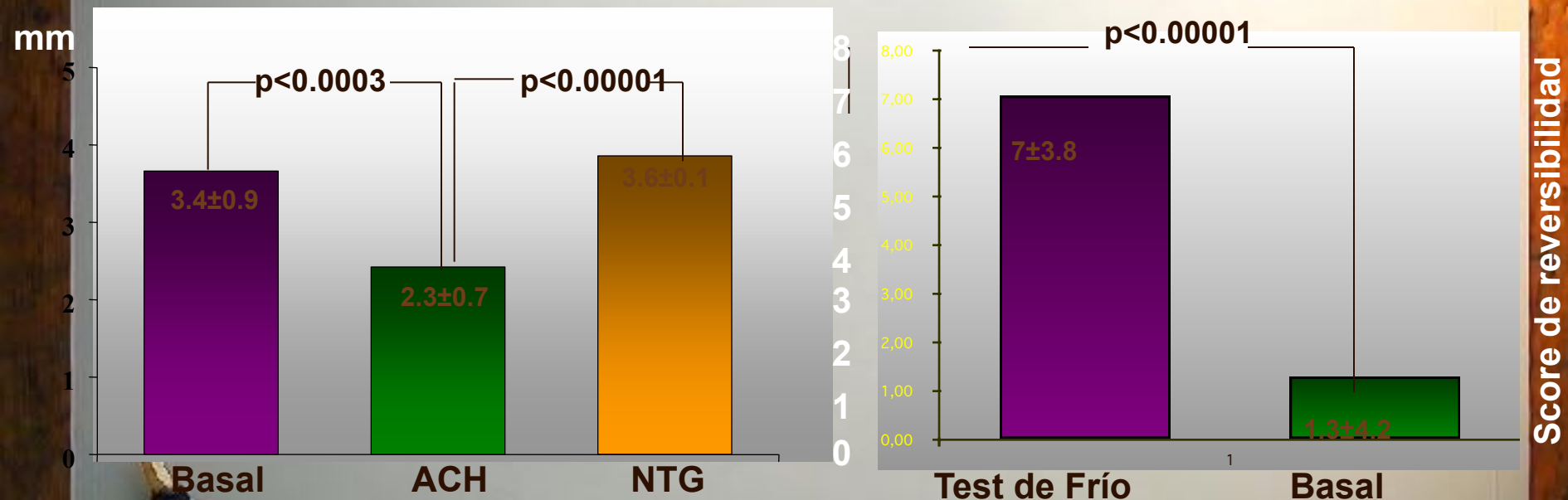
Nabel et al. 1988

Myocardial Perfusion Cold Pressor Test ^{99m}Tc MIBI-SPECT Detects Both Microvascular and Epicardial Abnormal Reactivity in Patients With Endothelial Dysfunction and Angiographically Normal Coronary Arteries With Intracoronary Acetylcholine Vasoconstriction

n=18 p

ACH intra DA

Test de Frío



Perez Baliño N, Masoli O, Redruello M y col. ACC 2003

Perfusión Miocárdica Planar y Test de Frío

OBJETIVO

- **Primario** Analizar la presencia de defectos de perfusión en pacientes Chagásicos con diferentes apremios
- **Secundario** Evaluar su relación con
 - estadios clínicos de la enfermedad
 - territorios arteriales comprometidos

RESULTADOS

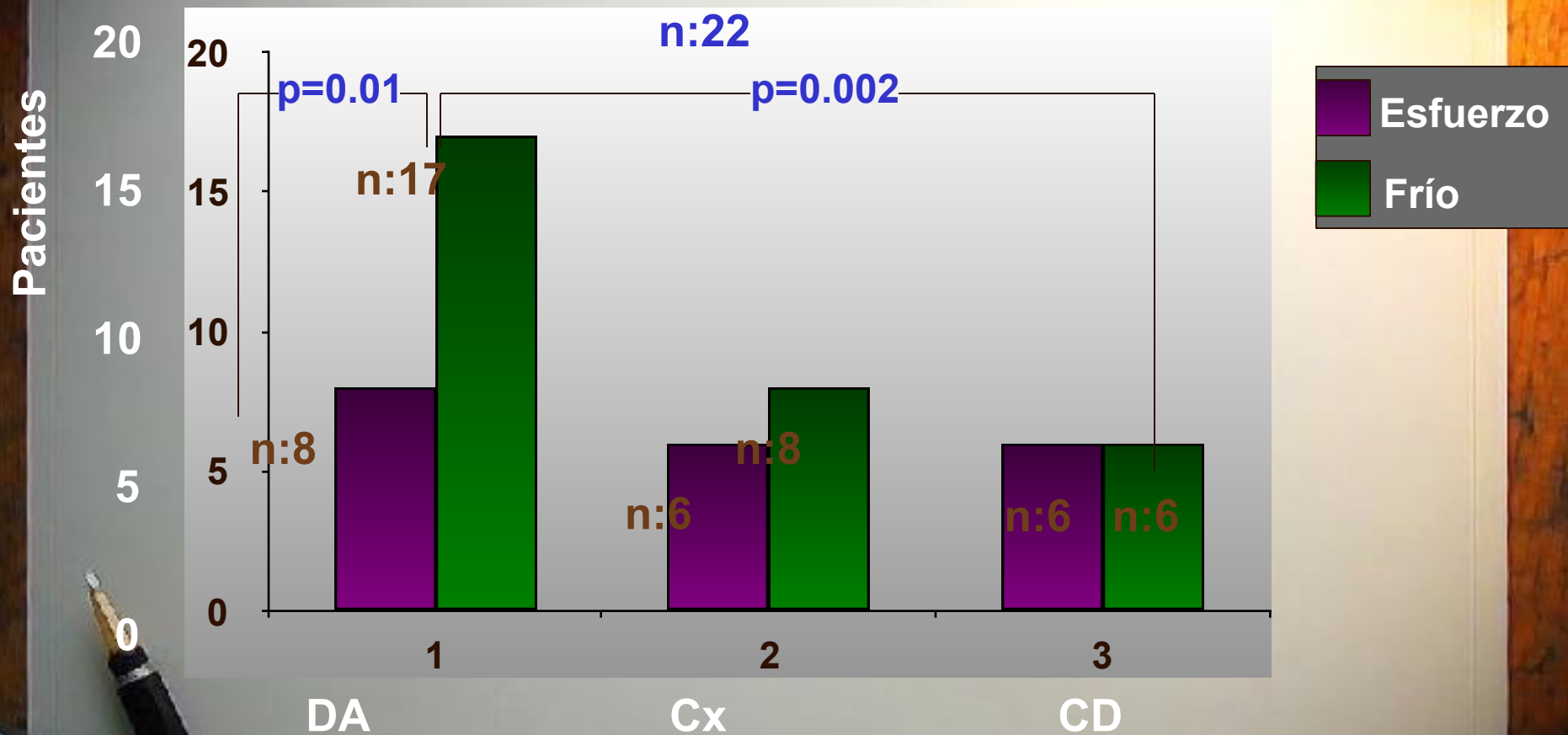
Defectos de perfusión según apremio (con ambos test)

n: 34 pacientes



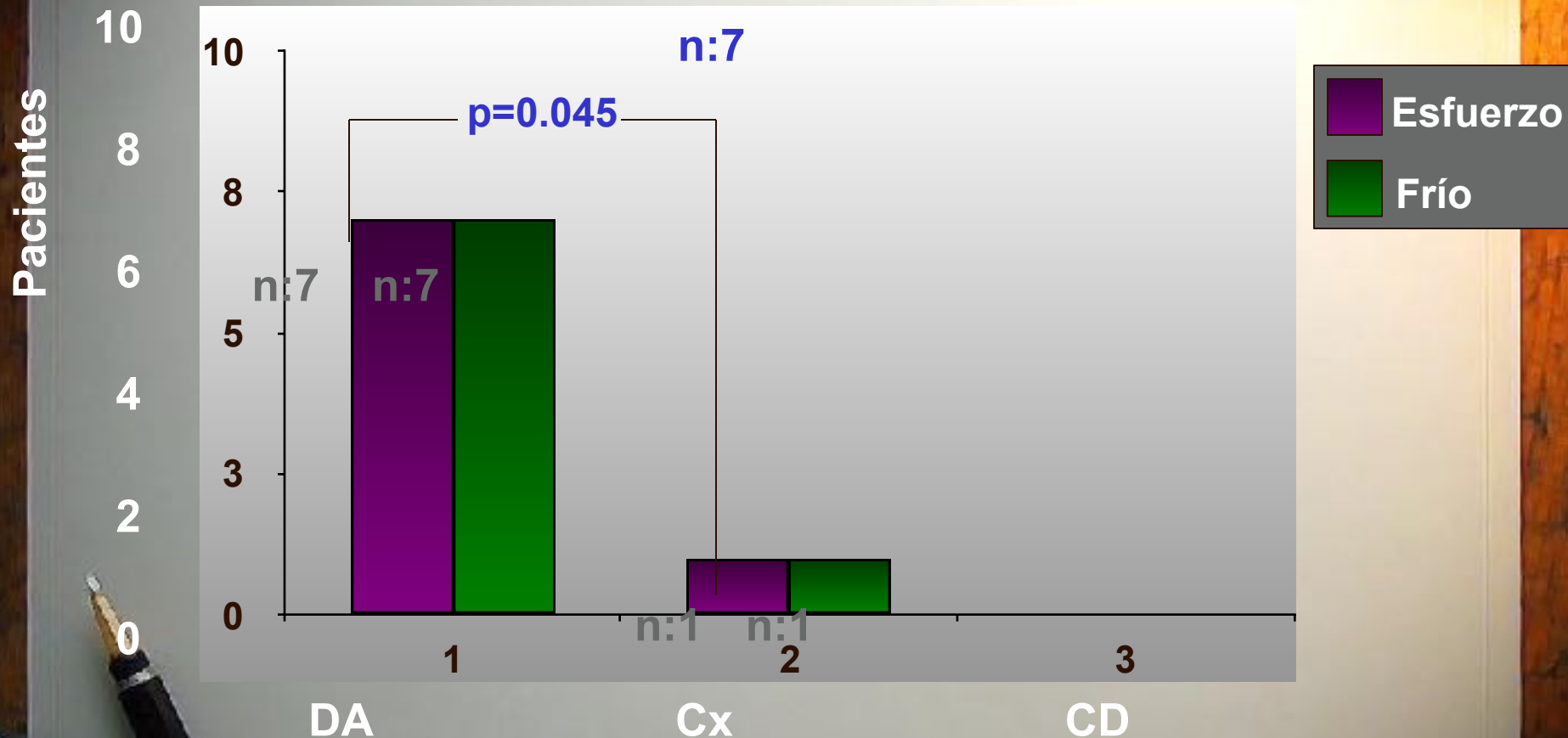
RESULTADOS

Territorios Arteriales Comprometidos en Pacientes con Isquemia



RESULTADOS

Territorios Arteriales Comprometidos en Pacientes con Defectos Fijos



CONCLUSIONES

- ✓ Se observó una elevada incidencia de perfusiones patológicas en pacientes chagásicos (85%).
- ✓ En las perfusiones patológicas predominaron los defectos reversibles (64%) , sobre los defectos fijos.
- ✓ La reversibilidad de los defectos por ambos apremios no se relacionó con la clase funcional de Kuschnir

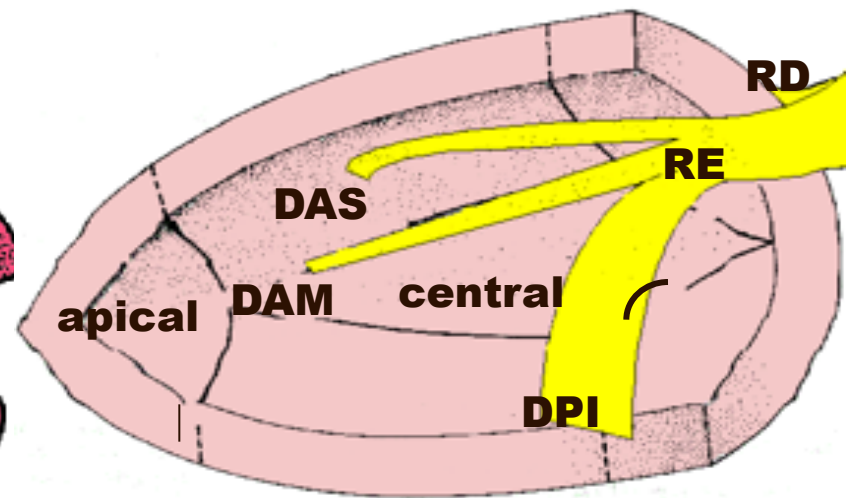
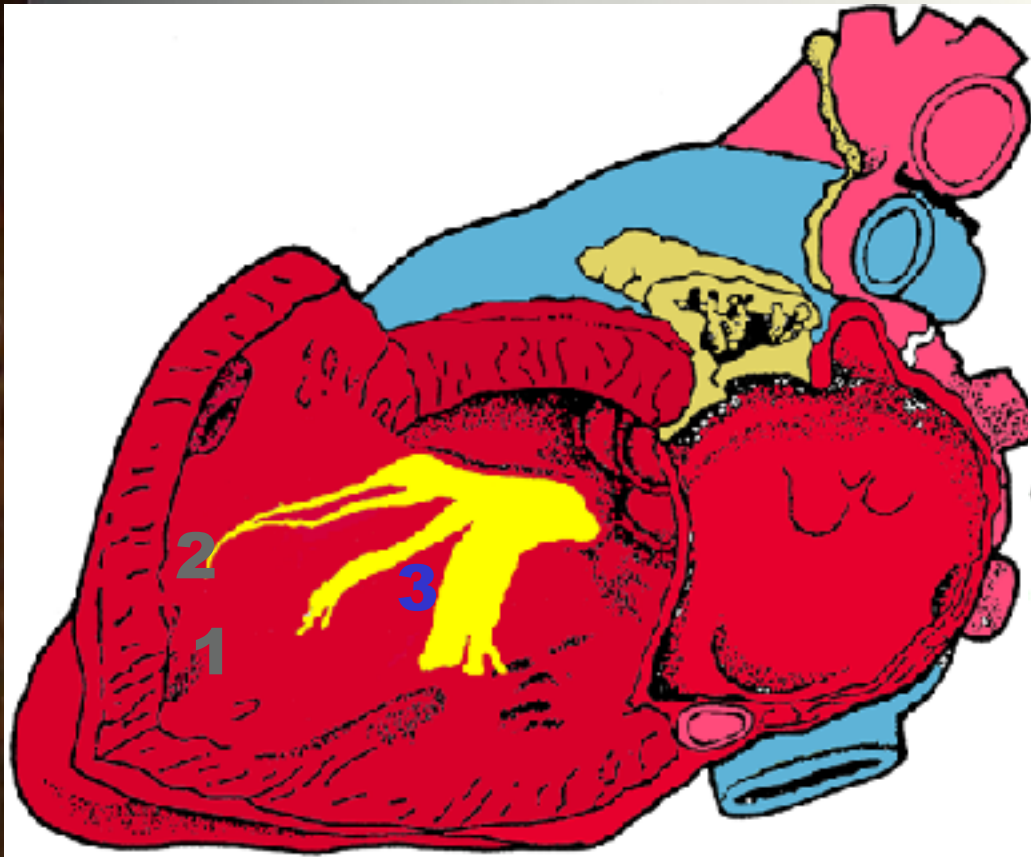
CONCLUSIONES

- El test de frío demostró más isquemia en el territorio de la arteria DA.
- El territorio de la arteria DA estuvo involucrado con más frecuencia tanto en los defectos fijos como en los reversibles.

A dark wooden desk with a blue pen and a gold clock.

**BLOQUEOS DIVISIONALES O FASCICULARES DEL SISTEMA
HIS-PURKINJE**

El sistema hisiano intraventricular izquierdo, está formado por tres divisiones:

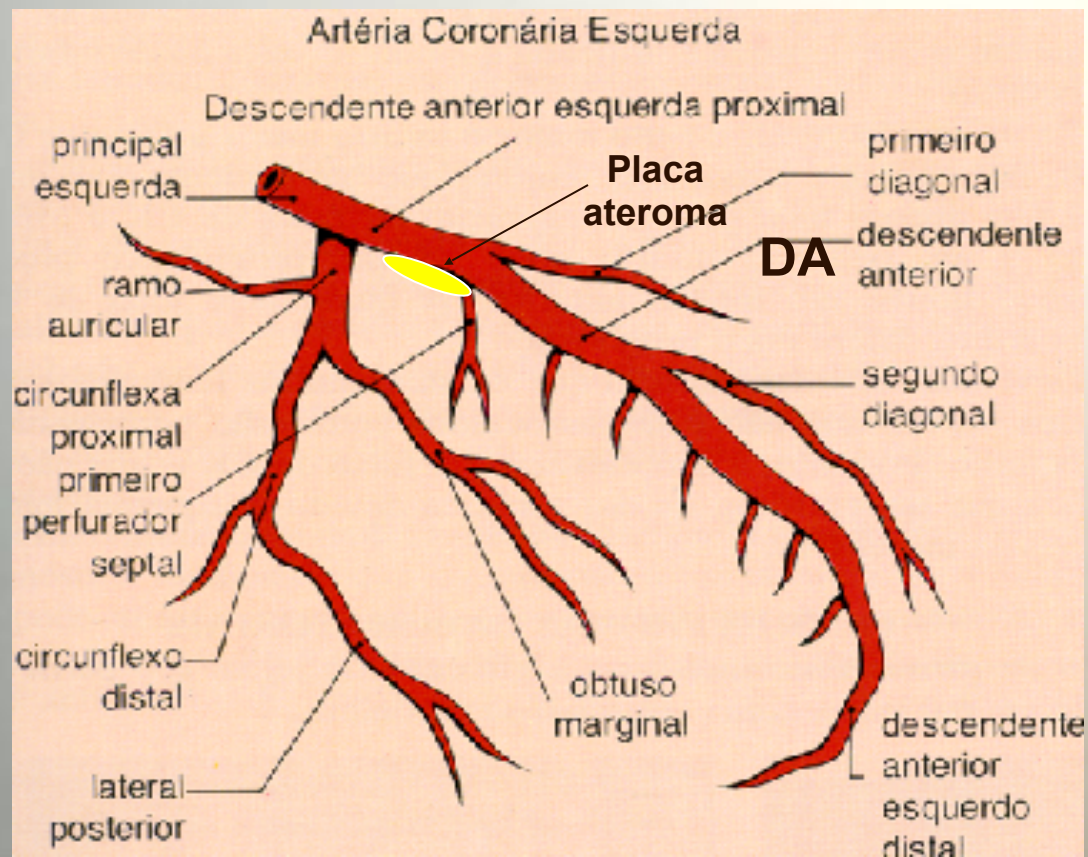


- 1) División ântero-medial o medio-septal
- 2) División ântero-superior
- 3) División pósterio-inferior

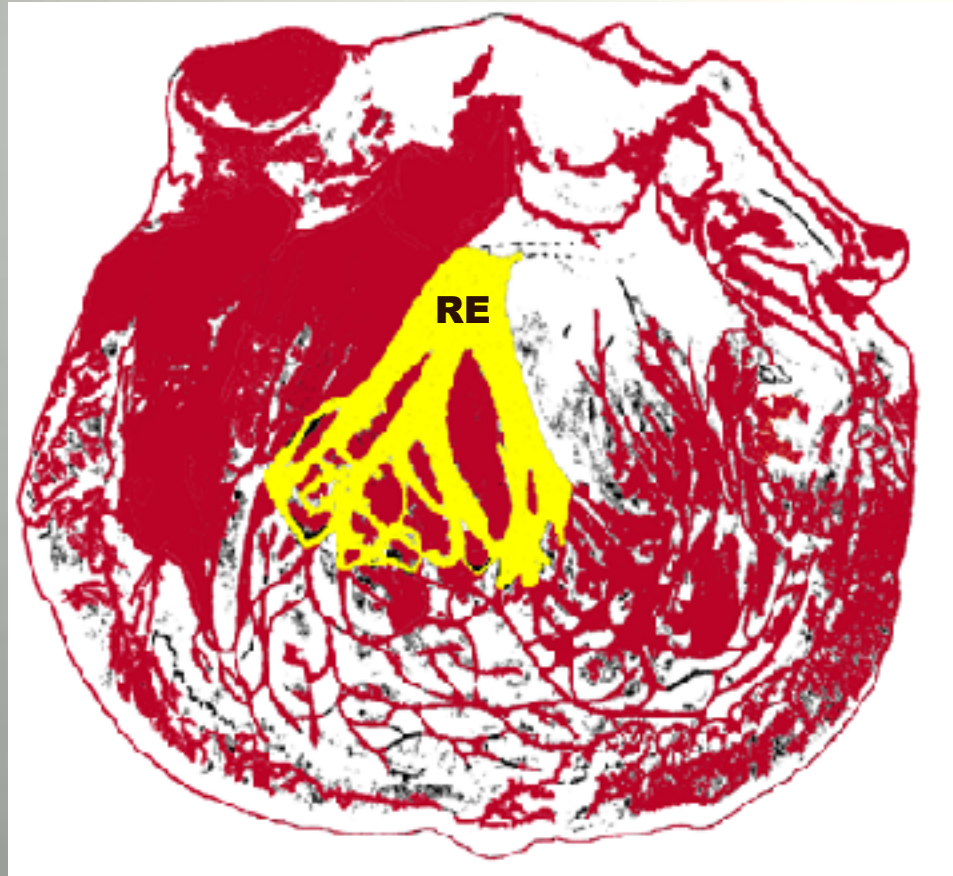
CIRCULACIÓN CORONARIA E IRRIGACIÓN DE LA RAMA IZQUIERDA DEL HAZ DE HIS

Depende en forma exclusiva del territorio de la arteria **descendente anterior** a través de sus **perforantes septales**.

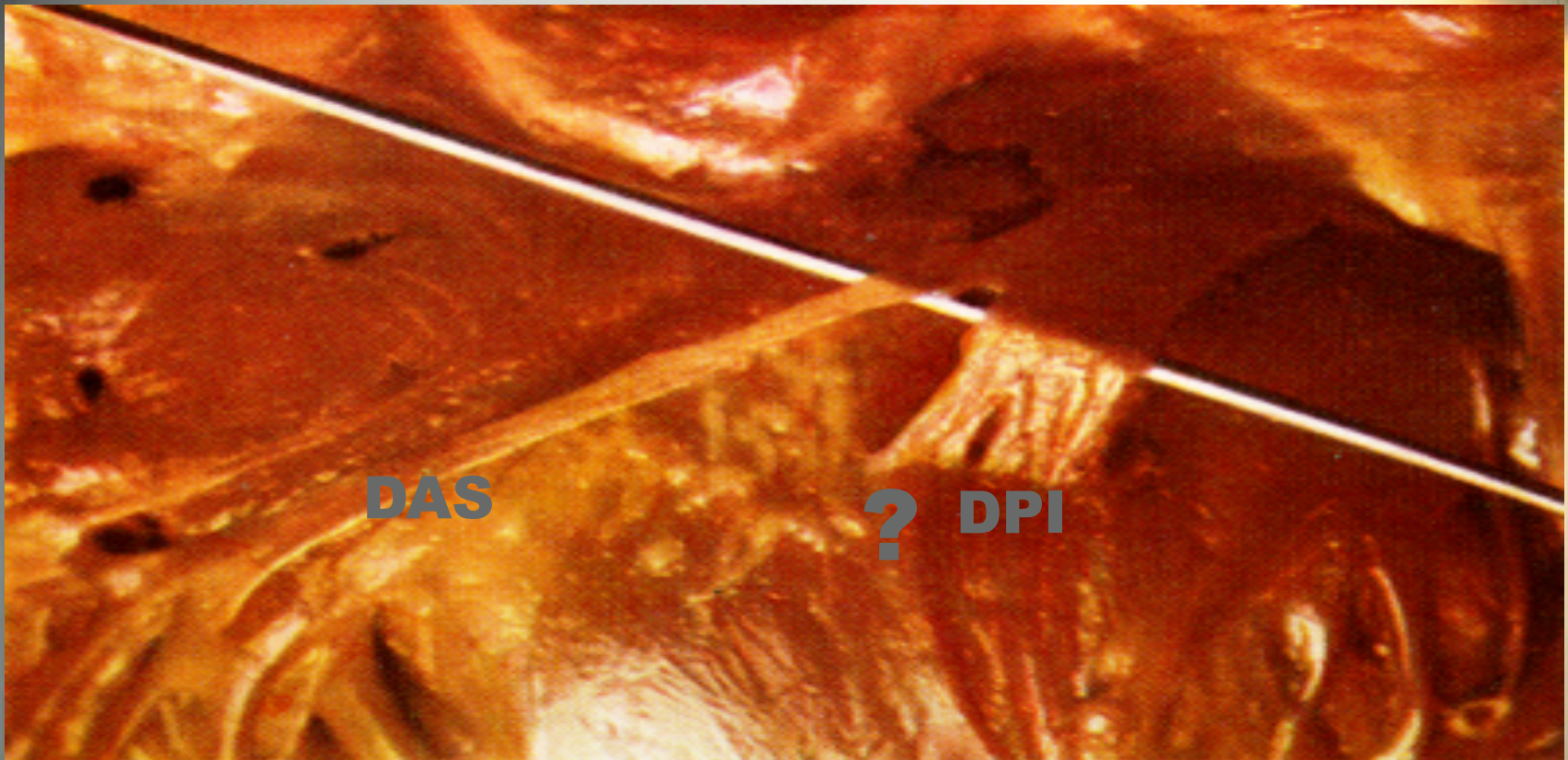
Lesiones críticas de la **DA** antes de la primera septal constituyen la principal causa de BDAM en Occidente.



**Desde el comienzo del siglo pasado (1906), Tawara ya mostraba la
naturaleza
anatômica trifascicular del sistema hisiano izquierdo.**



Fotografía tomada del libro de Mauricio B. Rosenbaum, acerca
de los Hemibloqueos



ETIOLOGÍA DEL BDAM

- 1) *Cardiopatía chagásica crónica: la más frecuente en América Latina;*
- 2) Insuficiencia coronaria: lesión crítica de la arteria descendente anterior y/o sus ramos perforantes septales antes de la primera septal;
- 3) Miocardiopatía hipertrófica no obstructiva;
- 4) Miocardiopatía hipertrófica obstructiva;
- 5) Disfunción del músculo papilar;
- 6) Diabetes mellitus;

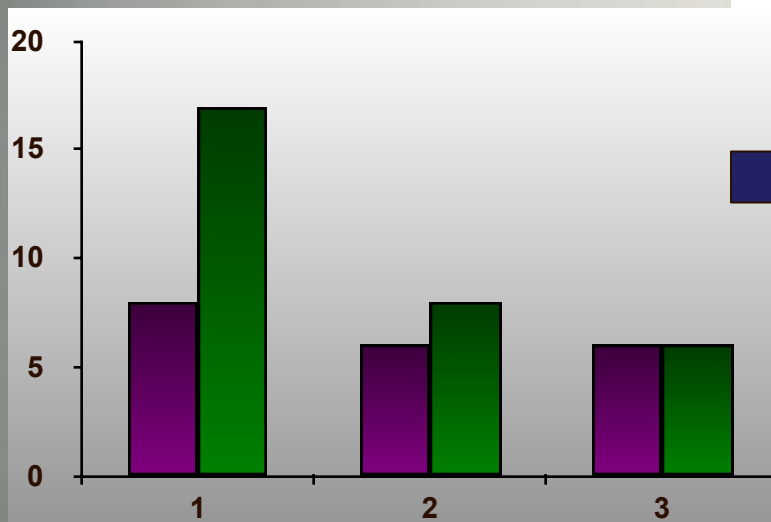
27 AÑOS, MASCULINO



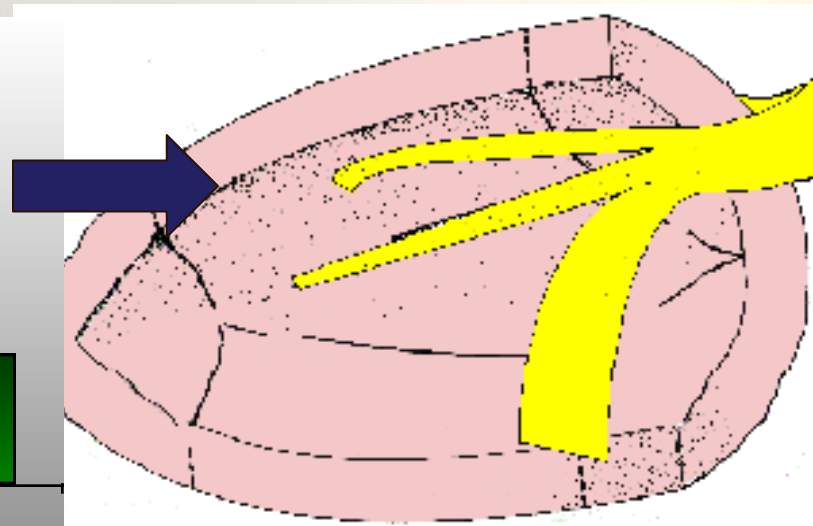
Duración del QRS normal, derivaciones del PF sin modificaciones: QRS normal, relación R/S en V_2 mayor que 2, S de V_2 menor de 5mm, RS o Rs en V_2 y V_3 R "in crescendo" de V_1 a V_3 y decreciente de V_5 a V_6 , ausencia de q en V_5 , V_6 y DI.

Conclusión: BDAM

Involved Arterial Territories in Patients with Ischemia and its relationship with Left Middle Fascicular Block



ADA



AMD

Disautonomía



Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart
Association® 
Learn and Live™

**Prognostic Value of QT Interval Parameters for Mortality Risk Stratification in
Chagas' Disease: Results of a Long-Term Follow-Up Study**

Gil Salles, Sergio Xavier, Andrea Sousa, Alejandro Hasslocher-Moreno and Claudia
Cardoso

Circulation 2003;108:305-312; originally published online Jun 30, 2003;

DOI: 10.1161/01.CIR.0000079174.13444.9C

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75214
Copyright © 2005 American Heart Association. All rights reserved. Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN:
1524-4539

J Mol Cell Cardiol 34, 1645–1654 (2002)

doi:10.1006/jmcc.2002.2114, available online at <http://www.idealibrary.com> on IDEAL®



Therapeutic Use of Muscarinic Acetylcholine Receptor Peptide to Prevent Mice Chagasic Cardiac Dysfunction

Leonor Sterin-Borda¹, Lilian Joensen², Carolina Bayo-Hanza¹,
Mónica Esteva² and Enri Borda¹

¹Pharmacology Department of School of Medicine, Pharmacology Unit of School of Dentistry, University of Buenos Aires, Argentine National Research Council and ²National Institute of Parasitology Dr Mario Fatała Chaven, Buenos Aires, Argentina

(Received 28 August 2002, accepted for publication 30 September 2002)

The FASEB Journal • Research Communication

Effects on heart rate of an anti-M2 acetylcholine receptor immune response in mice

Jean-Christophe Peter, Jean Tugler,* Pierre Eftekhari,* Damien Maurice,*
Johan Hoebeke, and Jean-Christophe Roegel*,¹

C.N.R.S, UPR 9021, IBMC, Laboratory of Immunological and Therapeutical Chemistry, Strasbourg;
and *Forenap Therapeutic Discovery, Institute of Pharmacology, School of Medicine, Strasbourg, France

Artigo Original

**Anticuerpos Antirreceptores a
Neurotransmisores y su Correlacion
con la Alteracion de la Dispersión del
QT y de la Variabilidad de la
Frecuencia Cardiaca**

J Mitelman⁽¹⁾ L.Gimenez⁽¹⁾ L. Acuña⁽¹⁾ M. Tomasella⁽²⁾ F. Cicarelli⁽²⁾ O. Pugliese⁽³⁾
C. Sturgeon⁽³⁾ J. Carradori⁽⁴⁾



ELSEVIER

International Journal of Cardiology 115 (2007) 373–380

International Journal of
Cardiology

www.elsevier.com/locate/ijcard

Human antibodies with muscarinic activity modulate ventricular repolarization: Basis for electrical disturbance

Emiliano Medei^a, Roberto C. Pedrosa^{a,b}, Paulo Roberto Benchimol Barbosa^c,
Patricia C. Costa^a, Ciria C. Hernández^a, Elen A. Chaves^a, Vivian Linhares^a,
Masako O. Masuda, Jose H. Nascimento^a, Antonio C. Campos de Carvalho^{a,*}

^a Laboratório de Eletrofisiologia Cardíaca “Antônio Paes de Carvalho”, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Brazil

^b Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil

^c Hospital Universitário Pedro Ernesto-Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brazil

Received 19 October 2005; received in revised form 12 March 2006; accepted 24 March 2006

Available online 1 August 2006

Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart
Association® 
Learn and Live™

**Prognostic Value of QT Interval Parameters for Mortality Risk Stratification in
Chagas' Disease: Results of a Long-Term Follow-Up Study**

Gil Salles, Sergio Xavier, Andrea Sousa, Alejandro Hasslocher-Moreno and Claudia
Cardoso

Circulation 2003;108:305-312; originally published online Jun 30, 2003;

DOI: 10.1161/01.CIR.0000079174.13444.9C

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75214
Copyright © 2005 American Heart Association. All rights reserved. Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN:
1524-4539

Entonces, si los hallazgos son....

- Disfunción endotelial
- Disautonomía
 - Alteraciones en la variabilidad de la FC
 - Alteraciones en la Dispersión del QTc
- Presencia de anticuerpos antimuscarínicos

¿No tendremos que actuar en consecuencia además de pensar en el T. Cruzei?

Tratamiento de la disfunción endotelial

- ¿Estatinas?
- ¿Estatinas asociadas a Niacina?
- ¿IECA?
- ¿Calcioantagonistas?
- ¿Eritropoyetina?
- ¿Antioxidantes
- ¿Sapropterina o tetrahidrobiopterina?

Tratamiento de la disautonomía

- ¿Beta bloqueantes?

¿Y con los anticuerpos anti M2?

- ¿Inmunoabsorción?

¡MUCHAS GRACIAS!

