

NUEVO PARADIGMA... NUEVAS TERAPÉUTICAS EN ENFERMEDAD DE CHAGAS CRÓNICA

**Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”
Agosto de 2010**

Terapéutica

- Parte de la medicina que enseña los preceptos y remedios para el tratamiento de las **enfermedades**.

RAE

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Concepto de “enfermo”

- Un **enfermo** es un ser humano que padece una **enfermedad**, sea **consciente o no** de su estado.

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Rol de enfermo

- Joan Riehl-Sisca* define el rol del enfermo como **«la posición que asume una persona cuando se siente enferma»**
- *Entonces, existe la posibilidad que dicha persona requiera atención médica*

*“Modelo de Interaccionismo Simbólico”, 1980

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Componentes de las enfermedades

- Concepto
- Epidemiología
- **Etiología**
- Patogenia y fisiopatología
- Cuadro clínico
 - Síntomas
 - Signos
- Pruebas complementarias

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Componentes de las enfermedades

- Diagnóstico
- Evolución
- Pronóstico
- Prevención
- **Tratamiento**
- Anatomía patológica

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Tratamiento de la Fase crónica de la Enfermedad de Chagas

- Visión estrictamente “parasitológica”
 - Nifurtimox
 - Benznidazol
 - Nuevas drogas parasiticidas
- El BENEFIT combina la visión “parasitológica” con puntos finales de morbi-mortalidad cardiológica
- Nuevo paradigma
 - No sólo toma el aspecto etiológico de la Enfermedad

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Nuevo Paradigma

- **El tratamiento ideal sería aquel que**
 - Partiendo de la fisiopatología, la patogenia y ¿la etiología? evite la aparición tardía de cardiopatías, megas y complicaciones neurológicas
 - Prevenga la Muerte Súbita
 - Elimine el parásito y en consecuencia
 - Negativice la parasitemia y la serología

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Tratamiento parasiticida

- El uso de drogas parasiticas apunta a erradicar el *T. cruzi* en todas sus formas. Desde la década del '30 se ensayaron cerca de 100 drogas, pero sólo el **benznidazol** (2-Nitroimidazol) y el **nifurtimox** (5-Nitrofurano) son empleadas en el ser humano. Ambas drogas actúan sobre el genoma del *T. cruzi*, inhiben la síntesis del ADN, del ARN y de las proteínas.

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Tratamiento parasiticida

- Los efectos secundarios a su administración en los niños son inapetencia, dificultades en el dormir, inquietud, leucopenia, plaquetopenia, reacciones alérgicas en piel, pero es excepcional que por estas causas deba suspenderse su administración. Cuando estas drogas son utilizadas en adultos, en oportunidades las reacciones adversas en piel y otros órganos suelen ser más severas e incluso graves.

Convenio INSSSEP - Asociación "Carlos Chagas"

Agosto de 2010

Criterios de curación: etapa aguda

- Debido a la peculiar modalidad evolutiva de la enfermedad de Chagas no es posible contar con **parámetros clínicos** simples para evaluar la eficacia terapéutica ya que:
 - a) En el Chagas agudo los signos y síntomas desaparecen espontáneamente. Los primeros ensayos terapéuticos tomaron los parámetros clínicos y la curva térmica como marcadores de curación (este criterio llevó a considerar erróneamente la utilidad de algunas drogas).
 - b) La mayor parte de los infectados cursan la infección en forma asintomática y sin signos clínicos manifiestos ya sea en la fase aguda como en la crónica.

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Criterios de curación: etapa aguda

- Por lo tanto son relevantes los **parámetros parasitológicos** para evaluar dicha eficacia terapéutica:
 - a) **Directos**: negativización del microhematocrito, Strout o xenodiagnóstico
 - b) **Indirectos**: negativización serológica

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Criterios de curación: etapa aguda

- El tratamiento de niños y adolescentes es muy eficaz en términos serológicos y por ende parasitológicos.
- Se puede tratar a estos pacientes contando con serología convencional y una única parasitología directa, como el microhematocrito.
- El criterio de “curación” sugerido es la negativización de la serología convencional.
- Esta puede tardar meses o años en negativizarse.
- Las otras técnicas parasitológicas y serológicas están en estudio y no son para uso masivo.

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Criterios de curación: etapa aguda

- ¿La negativización parasitológica y serológica es signo fehaciente de “curación”?

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Criterios de curación: etapa crónica

- a) En la fase crónica la lentitud en desarrollar patologías manifiestas exige estudios de muy largo alcance que no habían sido encarados aunque están actualmente en desarrollo.
- b) El efecto esperable sería la disminución del progreso de las manifestaciones cardiológicas o la no aparición de las mismas en el seguimiento alejado.

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Tratamiento parasiticida en la Fase Crónica

- No hay evidencia fundada en ECR de que el tratamiento parasiticida disminuya la aparición de desenlaces clínicos (insuficiencia cardíaca, megavísceras) o mortalidad en la fase crónica de la enfermedad de Chagas. Los ECR demuestran reducción significativa de algunos puntos finales relacionados con la carga parasitaria (seroconversión negativa o disminución de la tasa de xenodiagnósticos positivos).

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Tratamiento parasiticida en la Fase Crónica

- Algunos estudios observacionales con seguimientos mayores a cinco años que han registrado mortalidad y otros desenlaces clínicos muestran una reducción no significativa de estos puntos finales, aunque con un número de eventos registrados aún muy bajo. Estos resultados no sustentan una recomendación de este tratamiento para prevenir la aparición de enfermedad clínica, pero generan expectativa por la realización de ECR en donde se registren desenlaces clínicos.

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Metaanálisis con benznidazol (2009)

- En resumen, existe mucha incertidumbre sobre la eficacia del tratamiento con benznidazol en la fase crónica tardía de la Enfermedad de Chagas. Esta incertidumbre es aún mayor en los individuos asintomáticos o en aquellos mayores de 50 años, donde el balance entre los beneficios y los riesgos no parece tan favorable: por un lado la toxicidad es mayor, y por otro, si no han presentado síntomas probablemente no lo hagan tras más de 30 años de latencia. Aunque en general los datos apuntan a un beneficio del tratamiento con benznidazol, éste podría ser marginal.
- Por lo tanto, como se describe arriba, no contamos con información sobre desenlaces clínicos en los ECR producidos hasta ahora.

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Nuevas drogas

- **Inhibidores específicos (triazoles) de la biosíntesis de ergosterol (actúan al nivel del enzima C14 demetilasa de esteroles)**
- **Inhibidores de proteasas específicas del paráito (cruzipaína)**
- **bisfosfonatos, inhibidores de la enzima farnesildifosfato sintetasa.**
- inhibidores de la tripanotión reductasa,
- hipoxantina-guanina fosforibosil-transferasa,
- prenil- transferasa de proteinas
- inhibidores de la biosíntesis de ergosterol que actuan a nivel de escualeno sintetasa y oxidoescualeno ciclaza

Nuevas drogas: Posaconazol

- Entre los Inhibidores específicos (triazoles) de la biosíntesis de ergosterol que actúan al nivel del enzima C14 demetilasa de esteroles, se destaca el

POSACONAZOL

- potente y selectiva actividad intínseca contra el parásito
- propiedades farmacocinéticas muy apropiadas para esta indicación (grandes volúmenes de distribución y largos períodos de eliminación)

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Sin embargo....



Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Como derivado triazólico....

- El posaconazol puede prolongar el QTc
- La investigación de su uso clínico deberá tener muy en cuenta que los pacientes chagásicos, por el hecho de serlo presentan **disautonomía**, con posibilidades ciertas de que existan **prolongaciones en la dispersión del QT**

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Inhibidores la escualeno sintetasa (SQS)

- Nuevos agentes hipocolesterolémicos, que tendrían significativas ventajas sobre las estatinas
- SQS cataliza el primer paso específico para la síntesis de esteroles
- Esta enzima ha sido recientemente validada químicamente con un blanco quimioterapéutico en *T. cruzi*

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Inhibidores del metabolismo del pirofosfato

- N-alquil-bisfosfonatos, inhibidores específicos de la FPPS (farnesil-difosfato sintetasa) que son ampliamente usados actualmente en el manejo de problemas de resorción ósea como la osteoporosis y la enfermedad de Paget (Rodan and Martin, 2000), tienen tambien una potente y selectiva acción contra el *T. Cruzi*.

Estudio BENEFIT

(Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis)

- La hipótesis es que se logre modificar el curso clínico de la M.Ch.Cr. Eliminando el T. Cruzi
- Estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, placebo-control en pacientes con signos evidentes de cardiopatía

Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Avezum A Jr, Mattos AC, Rassi A, Morillo CA, Sosa-Estani S, Yusuf S; BENEFIT Investigators. The BENEFIT trial: testing the hypothesis that trypanocidal therapy is beneficial for patients with chronic Chagas heart disease. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 Jul;104 Suppl 1:319-24.

Estudio BENEFIT

(Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis)

- Estudio piloto con el objetivo de constatar si el tratamiento reduce la carga parasitaria a través de la medición de la PCR, su tolerancia y toxicidad
- Estudio principal. Objetivo primario: reducción de la morbimortalidad

Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Avezum A Jr, Mattos AC, Rassi A, Morillo CA, Sosa-Estani S, Yusuf S; BENEFIT Investigators. The BENEFIT trial: testing the hypothesis that trypanocidal therapy is beneficial for patients with chronic Chagas heart disease. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 Jul;104 Suppl 1:319-24.

Patogenia

- patogenia.
- (De *pato-* y *-genia*).
- 1. f. Parte de la patología que estudia cómo se engendran estados morbosos.
- Real Academia Española

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Fisiopatología

- fisiopatología.
- (De fisio- y patología).
- 1. f. Med. Estudio de la relación entre las funciones del organismo y sus posibles alteraciones.
- Real Academia Española

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Nuevo Paradigma

- **El tratamiento ideal sería aquel que**
 - Partiendo de la fisiopatología, la patogenia y ¿la etiología? evite la aparición tardía de cardiopatías, megas y complicaciones neurológicas
 - Prevenga la Muerte Súbita
 - Elimine el parásito y en consecuencia
 - Negativice la parasitemia y la serología

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

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. Cruzi?

Disfunción endotelial

- 9. 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.
- 10. Cossio PM, Laguens RP, Kreutzer 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.
- 11. 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.
- 12. 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.
- 13. Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. *Am Heart J.* 1990 Jul; 120(1):233-6

Disfunción endotelial

- 14. Rossi MA. Pathogenesis of chronic Chagas' myocarditis. Sao Paulo Med J. 1995 Mar-Apr;113(2):750-6.
- 15. 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.
- 16. 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
- 17. 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.
- 18. Marin-Neto JA, Sim[?]s 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.

Convenio INSSSEP - Asociación "Carlos Chagas"

Agosto de 2010

Disfunción endotelial

- 19. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. Circulation. 2007 Mar 6;115(9):1109-23.
- 20. Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simoes 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.
- 21. 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
- 22. 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.
- 23. Sunnemark D, Frostegard 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

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Disfunción endotelial

- 24. 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.
- 25. 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.
- 26. Andrade ZA. Immunopathology of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999;94 Suppl 1:71-80.
- 27. Pinto NX, Torres-Hillera MA, Mendoza E, Le[?]-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.
- 28. 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.

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Disfunción endotelial

- 29. 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.
- 30. Redruello M, Masoli O, Perez Baliño N y col . Perfusion Miocárdica Planar y Test de Frío en Enfermedad de Chagas XXVIII Congreso SAC 2001
- 31. 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 chagáicos con función ventricular izquierda conservada. Jornadas regionales SAC Corrientes 2003

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Cuatro cámaras

Músculos papilares



Sec Cine True-fisp eje corto

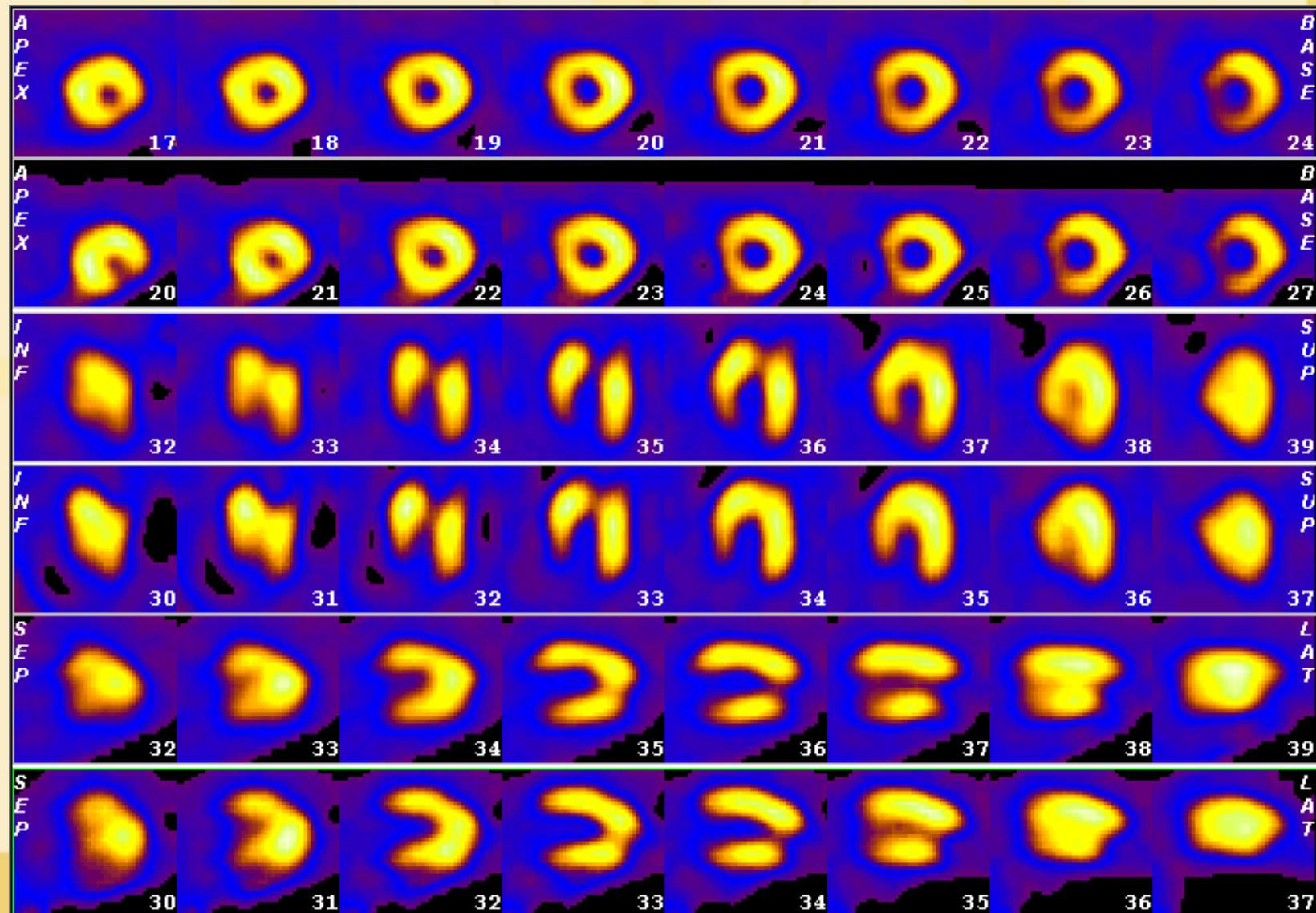
Post Gadolinio



MM

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

F



R

F

R

F

R

B
A
S
E

B
A
S
E

S
U
P

S
U
P

L
A
T

L
A
T

MM

CINECORONARIOGRAFÍA

Basal

ACH

NTG

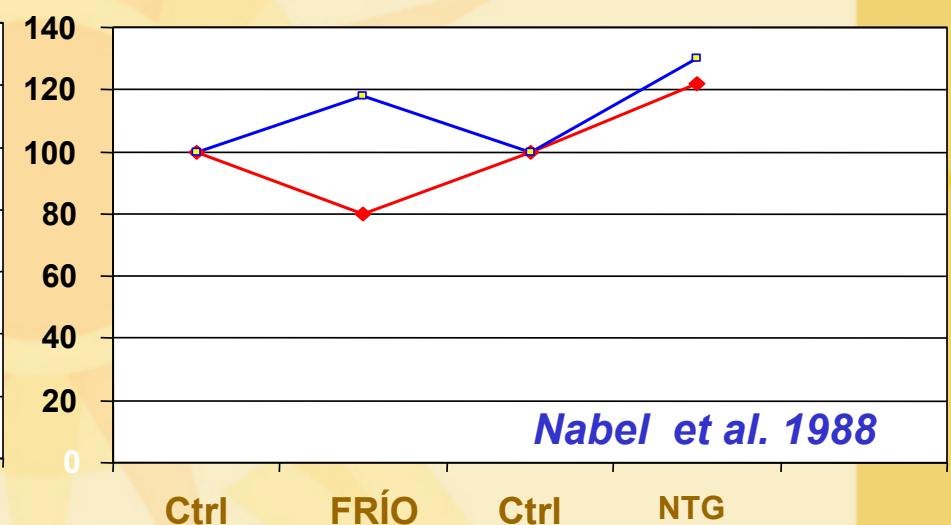
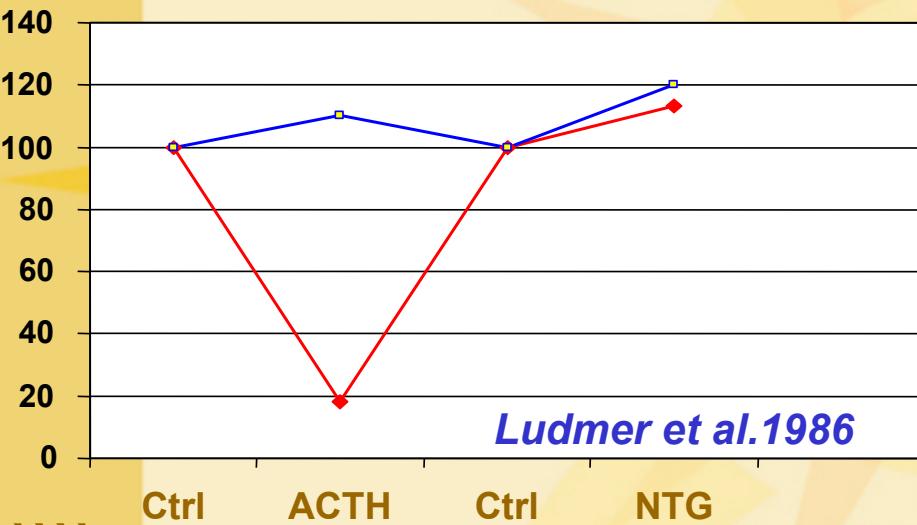
VTG

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

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.



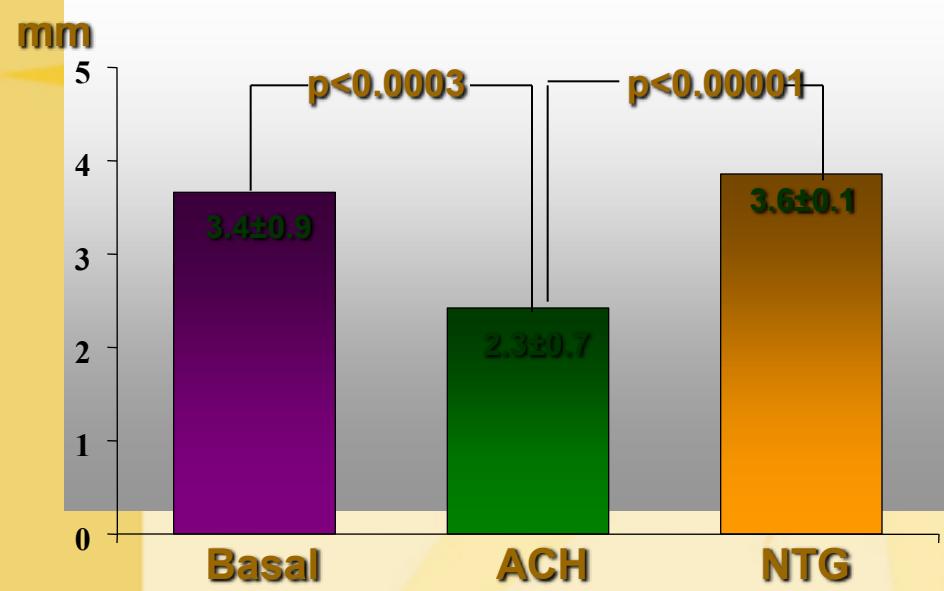
Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

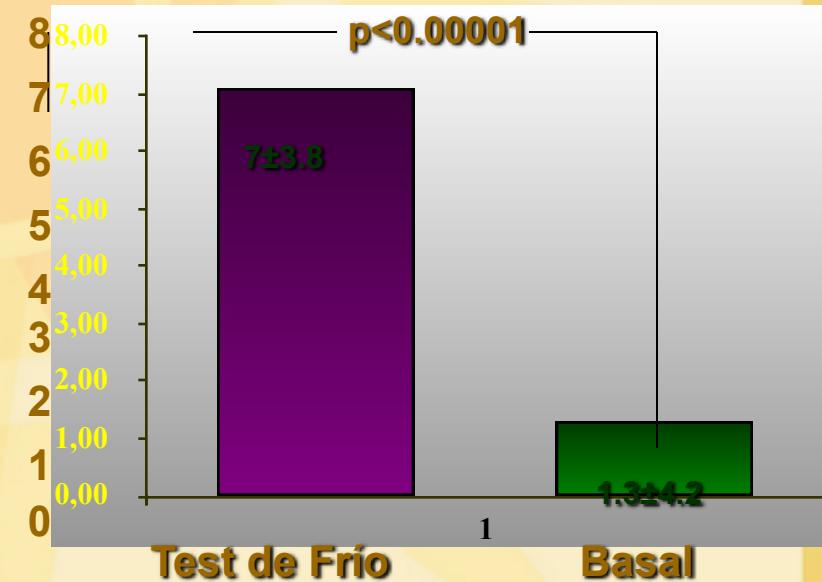
Myocardial Perfusion Cold Pressor Test ^{99m}Tc MIBI-SPECT Detects Both Microvascular and Epicardial Abnormal Reactivity in Patients With Endothelial Dysfunction and Angiographically Normal Coronary Arteries With Intracoronary Acetylcholine Vasoconstriction

n=18 p

ACH intra DA



Test de Frio



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



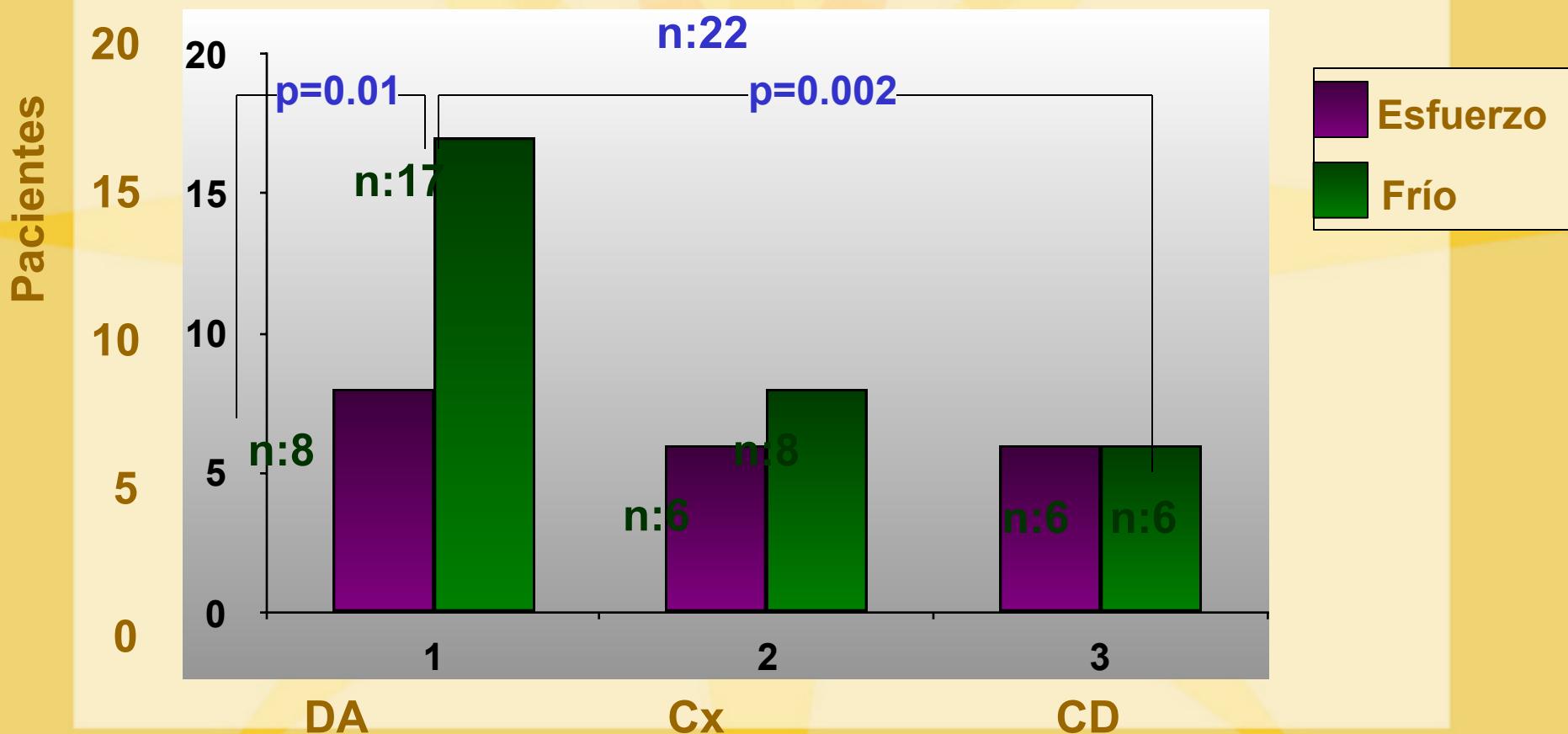
Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Redruello M, y col . XXVIII SAC 2001

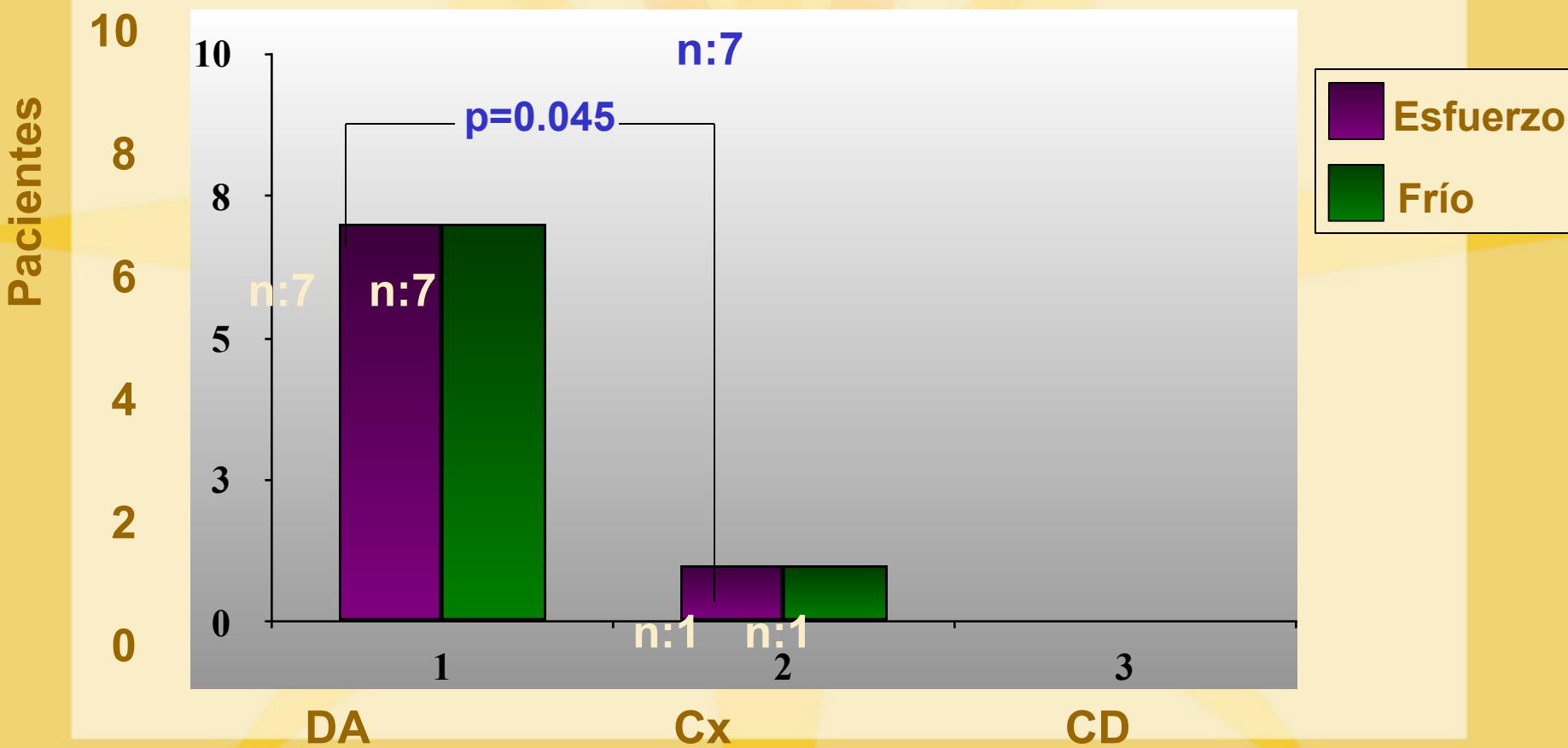
RESULTADOS

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

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Redruello M y col . XXVIII SAC 2001

Agosto de 2010

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.

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Redruello M y col . XXVIII SAC 2001

Agosto de 2010

Análisis de la perfusión miocárdica SPECT y detección de vasoreactividad con esfuerzo y test de frío en pacientes chagásicos con función ventricular izquierda conservada



OBJETIVO

Evaluar los patrones de perfusión miocárdica en reposo, esfuerzo y test de frío en pacientes chagásicos con función ventricular normal

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos
Chagas”
Redruello M, Masoli O, Perez Baliño N y col SAC Corrientes 2003
Agosto de 2010

MÉTODO

Estudio prospectivo, consecutivo

n : 25p

{ Estadio crónico de enfermedad de Chagas
Función ventricular izquierda normal por VTG en reposo



Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos
Chagas”

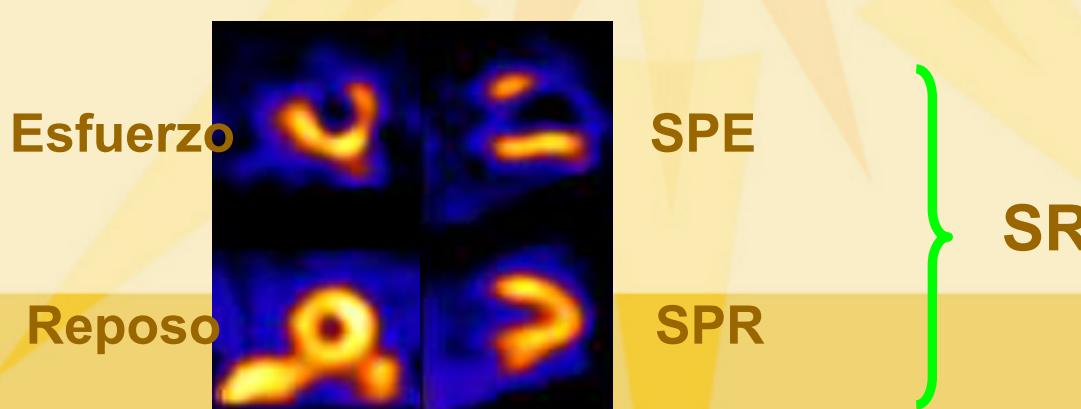
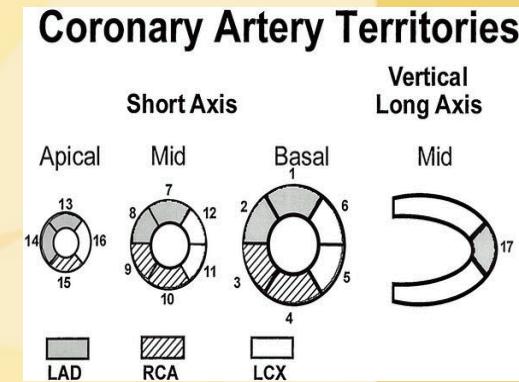
Redruello M, Masoli O, Perez Baliño N y col SAC Corrientes 2003
Agosto de 2010

Cuantificación de la perfusión

Score de perfusión en un modelo de 17 segmentos

- Score by segment {
- 4: normal
 - 3: hipoperfusión leve
 - 2: hipoperfusión moderada
 - 1: hipoperfusión severa
 - 0: aperfusión

- **Score de perfusión de esfuerzo (SPE)**
sumatoria de los defectos de perfusión de esfuerzo
 - **Score de perfusión de reposo (SPR)**
sumatoria de los defectos de perfusión de reposo
 - **Score de reversibilidad (SR)**
- $SR = SPE - SPR$



RESULTADOS

Edad: 45 ± 12 años

17 mujeres

FEVI: $53.6\% \pm 8.6$

$P < 0.0001$



SPF: 1.32 ± 2.46

$P < 0.04$



SPE: 1.28 ± 2.86

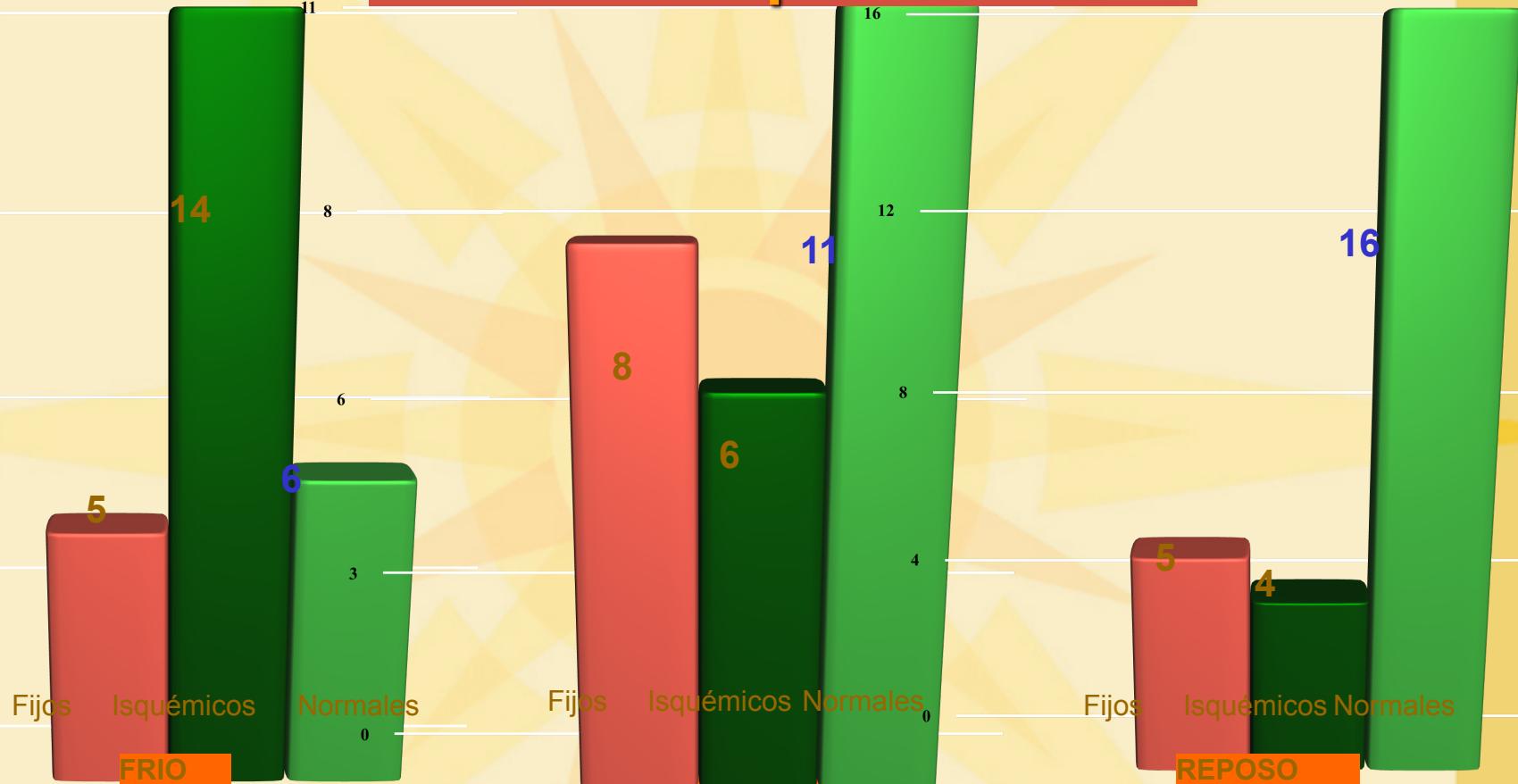
$P < 0.02$



SPF - SPE: $1.32 \pm 2.46 - 1.28 \pm 2.86$

RESULTADOS

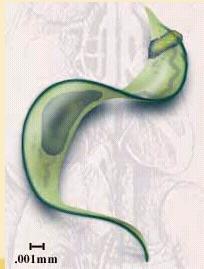
Defectos de perfusión



Redruello M, Masoli O, Perez Baliño N y col SAC Corrientes 2003

Objective

To assess regional myocardial perfusion abnormalities with ^{99m}Tc sestamibi SPECT cold pressor test in chronic Chagas`disease using abnormal response intracoronary acetylcholine as endothelial dysfunction gold standard.

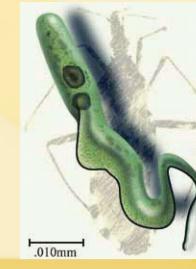


Convenio IN



ociación "Carlos

Agosto de 2010



Method

n: 9 patients

- Age 42.6 ± 12 years (4 males)
- Chronic stage of Chagas`disease : 5 indeterminate, 4 heart lesion
- Normal coronary arteries.
- Vasomotor response to intracoronary increasing doses of ACH and to a single dose of NTG were assessed digital quantitative angiography.
- Regional myocardial perfusion ^{99m}Tc -sestamibi SPECT imaging was evaluated at rest and after Cold Pressor Test by a semi quantitative score analysis in an 18-segments model.

Semi quantitative score analysis

Regional myocardial perfusion in an 18 segment model

Score by segment	{	0: normal
		1: mild hypoperfusion
		2: moderate hypoperfusion
		3: severe hypoperfusion
		4: nonperfusión
		5: occlusion (NPO)

- **Summed Stress Score (SSS)**
sumatory of the stress perfusion defects
 - **Summed Rest Score (SSR)**
sumatory of the rest perfusion defects
 - **Summed Difference Score (SDS)**  $SDS = SSS - SSR$



Resultados

Respuesta intracoronaria a la acetilcolina y prueba presora al frío de la perfusión miocárdica regional

n=9 p

Diámetro de arteria descendente anterior izquierda



Puntaje de la diferencia de las adiciones



QCVC, Octubre de 2007

Redruello M, Masoli O, Perez Baliño N, Sarmiento R ICNC 6 Florencia 2003

Conclusions

Cold pressor test ^{99m}Tc sestamibi SPECT induced regional myocardial defects in this group of patients in the chronic phase of Chagas' disease and abnormal vasoconstrictive response to intracoronary ACH, suggesting that Endothelial Dysfunction play a role in the pathophysiology of the disease.

Convenio INSSSEP - Asociación "Carlos Chagas"

Agosto de 2010

Disautonomía y Atc anti M2

- 32. 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.
- 33. Köberle F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. Adv Parasitol. 1968;6:63-116.
- 34. 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.
- 35. 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.
- 36. 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.

Disautonomía y Atc anti M2

- 37. 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
- 38. 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.
- 39. 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.
- 40. 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.
- 41. Marin Neto JA, Gallo L Jr, Manço 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.

Disautonomía y Atc anti M2

- 42. Caeiro TF, Palmero HA, Iosa D. Baroreceptor reflex in Chagas disease. Medicina (B Aires). 1980;40 Suppl 1:27-32.
- 43. Palmero HA, Caeiro TF, Iosa DJ. Distinctive features of the cardiomyopathy in Chagas disease. Medicina (B Aires). 1980;40 Suppl 1:234-6.
- 44. 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.
- 45. 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
- 46. 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.

Disautonomía y Atc anti M2

- 47. 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.
- 48. 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.
- 49. 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.
- 50. 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.
- 51. 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.

Disautonomía y Atc anti M2

- 52. 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.
- 53. 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.
- 54. 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.
- 55. 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.
- 56. 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.

Disautonomía y Atc anti M2

- 57. 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.
- 58. Malliani A, Pagani M, Lombardi F. Neurovegetative regulation and cardiovascular diseases. Ann Ital Med Int. 1991 Oct-Dec;6(4 Pt 2):460-9.
- 59. 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.
- 60. 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.
- 61. Idiaquez J. Parasympathetic denervation of the iris in Chagas' disease. Clin Auton Res. 1992 Aug;2(4):277-9.

Disautonomía y Atc anti M2

- 62. 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.
- 63. 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.
- 64. 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.
- 65. Borda ES, Sterin-Borda L. Antiadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1996 May;54(2):149-56.
- 66. 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.

Tratamiento de la disfunción endotelial

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

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

Tratamiento de la disautonomía

- ¿Beta bloqueantes?

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

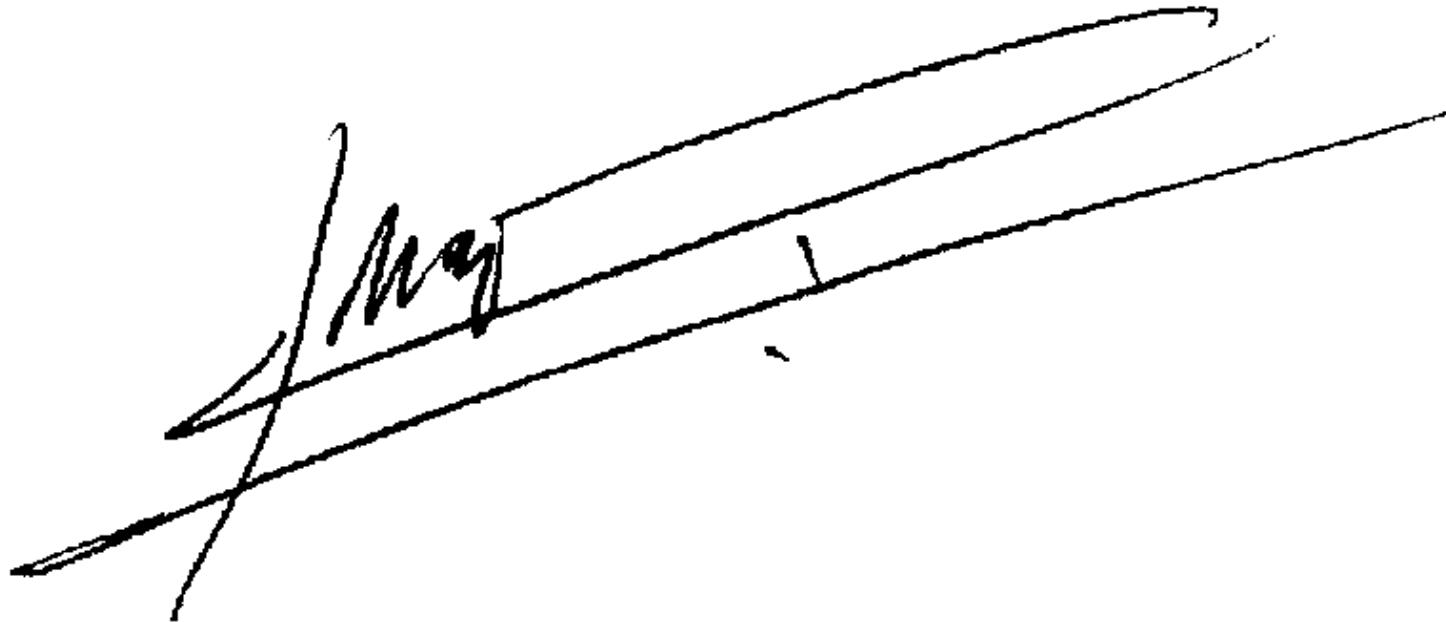
¿Y con los anticuerpos anti M2?

- ¿Inmunoabsorción?

Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos Chagas”

Agosto de 2010

¡GRACIAS!



Convenio INSSSEP - Asociación “Carlos
Chagas”

Agosto de 2010