

En Memoria del Prof. Dr Jorge Yanovsky

Diagnostico y tratamiento periodo crónico sin patología demostrada. Consolidación de avances

Instituto Centenario

Jefe de Servicio de Cardiología

I.U.C.S. Facultad de Ciencias de la Salud

Fundación H.A. Barceló

Prof. Titular-Director Grupo de Investigación

Universidad Concepción del Uruguay,ER- Docente Investigador

Prof. Curso Posgrado Facultad Medicina-Universidad Catolica

Consejo de enfermedad de Chagas SIAC- Director

Prof. Dr Jorge E Mitelman

EN 1990 la OMS informó que se estimaba en las Américas la existencia de 1.800.000 de infectados por Tripanosoma Cruzi.

En el 2007 la misma organización estimó en 7.800.000 los infectados

En el 2014 se transmitió que el número de infectados era de 5.700.000

Es decir en 25 años desaparecieron 12.300.000 infectados

Estas cifras indicarían 500.000 muertes por año

La enfermedad de Chagas es la principal causa de miocarditis infecciosa en todo el mundo y se asocia a elevadas mortalidad y morbilidad, que comportan una importante carga de salud pública.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad más frecuentes son la insuficiencia cardiaca congestiva, las tromboembolias y la muerte súbita cardiaca.

La muerte súbita cardiaca es la causa de muerte más frecuente (un 55-65% de los pacientes), seguida de la insuficiencia cardiaca congestiva y la tromboembolia.

En general, la muerte súbita predomina entre los pacientes con afecciones miocárdicas menos extensas, mientras que la muerte por insuficiencia de bombeo es ligeramente más común entre los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda grave o insuficiencia cardiaca congestiva

Dra Marcia Barbosa

Enfermedad de Chagas

- En un estudio sobre 224 pacientes chagasicos de María Pérez Nunes y Marcia Barbosa en un seguimiento de 39 meses la tasa de mortalidad fue de 11,96 % al año. La etiología Chagas se asoció independientemente a un mal pronóstico. 2010 Rev Esp. de cardiol;63(7) 788-97
- El estudio ICD-Labor de implantes de cardiodesfibriladores muestra que de 456 casos, 123 (el 27 %) era de etiología chagásica.
- El registro CONTAC latinoamericano de terapia de resincronización (ICC refractaria asociada a trastornos de conducción) de 203 procedimientos realizados, el 21 % era de origen chagásico.
- Según el grupo GETIA de trasplante cardíaco, de 495 trasplantes el 4,25 % era de etiología chagastica, con una sobrevida a 6 años del 80,6 %.

Benefit: 503 muertes en 2854 pacientes = 17,62% en 5 años (3,52% por año)

El director de la Iniciativa de Chagas en el Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal), Joaquim Gascón, el estudio BENFIT, en el XII Taller de Chagas que se celebró en Barcelona el 3 de marzo, es una **llamada de alerta para acelerar**

El diagnóstico, tratamiento e investigación para la enfermedad de Chagas.

17-18% de los pacientes tanto del grupo tratado como del grupo placebo murieron en un periodo de cinco años, lo cual significa que unas 200.000 pacientes morirán de cardiomiopatía en los próximos cinco años. Esta cifra es comparable al número de mujeres en EEUU que morirán de cáncer de mama en el mismo período,

Pinto Dias JC.Kloetzel K. The prognostic value of the electrocardiographic feature of chronic Chagas' disease. Rev.Inst Med Trop Sao Paulo 1968,

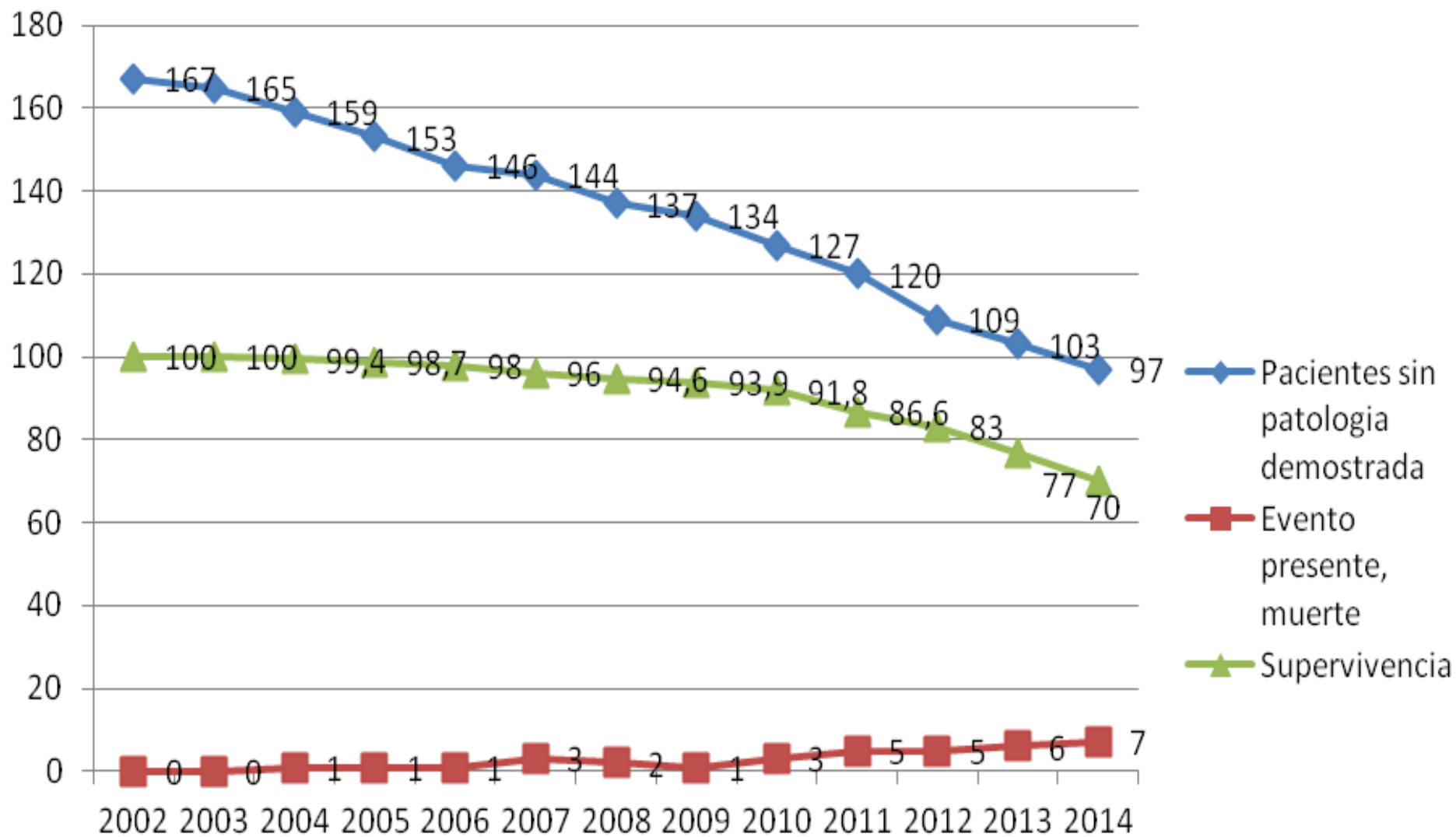
10:158-62

- La muerte de los pacientes con infección por *T. cruzi* se produce, para el 70 al 80% de los casos, con una edad menor a 50 años, mientras que en la población general el 58% de las muertes están por encima de 50 años. Entre los fallecidos el 27,8% tenían ECG normal.

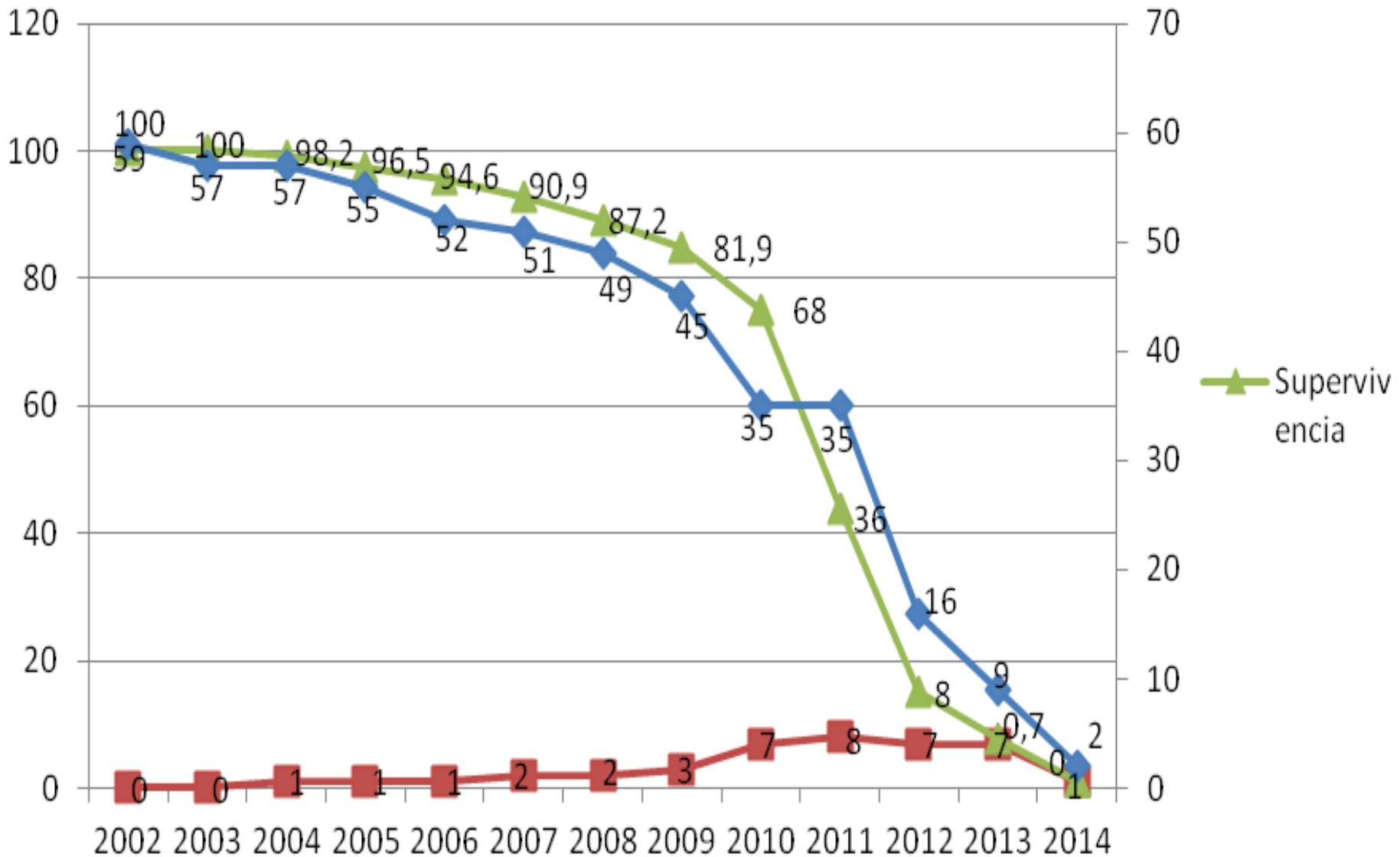
Supervivencia total de la serie. n = 167

Crónicos sin patología demostrada.

13 años el 21 % de fallecimientos



Supervivencia en pacientes con arritmias y/o insuficiencia
cardíaca (cardiopatías). n = 59
13 años 67 % de fallecimientos



CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

AGUDO:	VECTORIAL	CONGÉNITO	TRANSFUSIONAL
CRONICOS	SIN EVIDENCIA	DE PATOLOGIA DEMOSTRABLE	
CARDIOPATÍA:	A SIN DILATACIÓN	B CON DILATACIÓN	
	ARRITMIAS: SUPRA Y VENTRICULARES	INSUFICIENCIA CARDÍACA	

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

AGUDO:	VECTORIAL	CONGÉNITO	TRANSFUSIONAL
CRONICOS	SIN EVIDENCIA	DE PATOLOGIA DEMOSTRABLE	
CARDIOPATÍA:	A SIN DILATACIÓN	B CON DILATACIÓN	TRATAMIENTO
	ARRITMIAS: SUPRA Y VENTRICULARES	INSUFICIENCIA CARDÍACA	

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

CRONICO SIN PATOLOGIA DEMOSTRABLE			

Reunión Expertos TDR/OPS BS.AS 2005

- La ausencia de cambios electrocardiográficos , descartaría la cardiomiopatía chagásica crónica en la mayoría de los casos con infección crónica (buena especificidad).No obstante el uso de otras herramientas diagnósticas revelarían hallazgos anormales en aproximadamente 20 a 30 % de los pacientes asintomático con ECG normal: Esta tasa de anomalías de magnitud similar a la de los pacientes que desarrollan enfermedad clínica representa un desafío al valor de la clasificación convencional

Score de riesgo

- **El presente score (de desenlace clínico) no fue utilizado para determinar muerte súbita sino para evaluar con nuevas herramientas, un conjunto de factores de riesgo asociados que permitirían detectar pacientes críticos que desarrollasen complicaciones posibilitando la utilización de nuevas estrategias terapéuticas.**

Score de riesgo

- Es el abordaje de la enfermedad con herramientas y estrategias diferentes en base a la investigación.
- Permite clasificar en pacientes con baja y alta exposición.
- Los de alto riesgo son los que potencian las diferentes variables.
- Criterios diagnósticos.
- Implicancias clínicas
- La toma de decisiones clínicas depende de la identificación de marcadores de mal pronóstico.

CONSOLIDACION DE AVANCES

Score Integrado para detectar precozmente alteraciones que conducirían al desarrollo de complicaciones cardiacas en pacientes crónicos sin patología demostrada. (Mitelman-Gimenez)

Exploración del sistema nervioso autónomo	Anticuerpos anti receptores muscarínicos	3	Clase I/n e C
	Ergometría	3	Clase I/n e C
	Presurometria-Non Dipper		
	Indice ambulatorio de rigidez arteria	3	Clase II a, n e B
	Variabilidad de la frecuencia cardiaca.	2	Clase I/n e C
	Análisis de la Dispersión del QT	2	Clase II b/n e C
Exploración del endotelio:	Trombomodulina soluble	3	Clase I/n e C
	Eco Doppler braquial	3	Clase I/n e C
Evaluación del sustrato anatómico miocárdico	Ecocardiograma Bidimensional-Doppler	4	Clase I/n e C
	Electrocardiograma de señal promediada	2	Clase III b/n e B
	Marcadores de fibrosis	3	Clase II b/ n e C
Score de riesgo	Leve	1-9	
	Moderado	10-18	
	Severo	19- 25	

SCORE DE RIESGO EN PACIENTE CRONICO SIN PATOLOGIA EVIDENCIABLE (Mitelman-Gimenez)

Exploración del sistema nervioso autónomo	Anticuerpos Anti receptores muscarinicos	3	Clase I Nivel de evidencia C
	Ergometria	3	Clase I Nivel de evidencia C
	Presurometria-Indice ambulatorio de rigidez arteria – non dipper	2	Clase II Nivel de evidencia C
	Variabilidad de la frecuencia cardiaca	2	Clase I Nivel de evidencia C
	Análisis de la Dispersión del QT	2	Clase II b Nivel de evidencia C
Exploración del endotelio:	Trombomodulina soluble	3	Clase I Nivel de evidencia C
	Eco Doppler braquial	3	Clase I Nivel de evidencia C
Evaluación del sustrato anatómico miocárdico	Ecocardiograma Bidimencional Doppler	4	Clase I Nivel de evidencia C
	Electrocardiograma de señal promediada	2	Clase II b Nivel de evidencia B
	Marcadores de fibrosis	3	Clase II b Nivel de evidencia C
Score de riesgo	Leve	1-9	
	Moderado	10-18	
	Severo	19- 25	

PERIODO CRONICO SIN PATOLOGIA DEMOSTRADA METODOLOGIA DEL ESTUDIO

Serología para Chagas	Clase I/nivel de evidencia A
Electrocardiograma	Clase I/nivel de evidencia A
Telerradiografía tórax frente	Clase I/nivel de evidencia A

CONSOLIDACION DE AVANCES

Score Integrado para detectar precozmente alteraciones que conducirían al desarrollo de complicaciones cardiacas en pacientes crónicos sin patología demostrada.

Análisis de riesgo (Mitelman-Gimenez)

Tratamiento
Parasiticida ???
BENEFIT
Randomized
Trial of
Benznidazole
for Chronic
Chagas'
Cardiomyopathy

Exploración del sistema nervioso autónomo	Anticuerpos anti receptores muscarínicos	3	Clase I/n e C
	Ergometría	3	Clase I/n e C
	Presurometria-Non Dipper		
	Indice ambulatorio de rigidez arteria	3	Clase II a, n e B
	Variabilidad de la frecuencia cardiaca.	2	Clase I/n e C
	Análisis de la Dispersión del QT	2	Clase II b/n e C
Exploración del endotelio:	Trombomodulina soluble	3	Clase I/n e C
	Eco Doppler braquial	3	Clase I/n e C
Evaluación del sustrato anatómico miocárdico	Ecocardiograma Bidimensional-Doppler	4	Clase I/n e C
	Electrocardiograma de señal promediada	2	Clase III b/n e B
	Marcadores de fibrosis	3	Clase II b/ n e C
Score de riesgo	Leve	1-9	
	Moderado	10-18	
	Severo	19- 25	

Immunoabsorción β bloqueantes

β Bloqueantes
Atenolol 25-50 mg
Metoprolol 25-100

Simpaticomimético
Midodrine 2,5-5 mg c/4 hs

Quinapril
Simvastatina
Bloqueantes cálcicos

Lisinopril
Losartan

Tratamiento con Benznidazol

- En la actualidad, la disponibilidad de benznidazol, el tratamiento de primera línea para la enfermedad de Chagas, está asegurada. La eficacia del tratamiento en niños es de alrededor de 90% y existe una creciente evidencia de los beneficios de la droga para los pacientes crónicos. Países como Argentina, que han actualizado sus protocolos para hacer frente a la enfermedad, sugieren el tratamiento a todos los pacientes infectados.
- Silvia Gold, President, Mundo Sano Foundation
Global Alliance for the Treatment of Chagas Disease: Thinking About the Patients
[April 2014]

Comparación de mortalidad durante seguimiento por 5 años en sujetos con
Enfermedad de Chagas crónica con y sin tratamiento con Benznidazol
Franco Cataliotti y Harry Acquatella (1982-1987)

Seguimiento 5 años

775 serológicamente positivos

539 asintomáticos y 236 sintomáticos

74 asintomáticos tratados con Benznidazol

10 sintomáticos NYHA II a IV con Benznidazol

Mortalidad del 2,7% similar al no tratado.

Tratamiento parasiticida

- En las cuales concluí en la enfermedad de Chagas deberíamos enfatizar mas la percepción clínica de evolutividad y buscar indicadores dinámicos de mejoría principalmente en las afecciones de tipo cardiológico, aun mas que los criterios parasitologicos. Estos últimos podrían resultar aun cuando fueran exitosos, no suficientemente consistentes respecto de la evolutividad clinica. Es sabido que el parasito juega un papel causal en el desarrollo de la cardiopatía pero la evidencia de que dicha medicación parasiticida previene la progresión continua siendo a mi criterio frágil y que debe encararse el tratamiento de las lesiones subclinicas endoteliales, micro vasculares y disautonomicas con otras terapeuticas. La cura serológica no indica cura clínica.
- .Rev (Argent Cardiol Vol. 76 N°4 2008

BENZNIDAZOL

RESPUESTA INMUNE

En los niños de 5 a 15 años difiere de la de los adultos
(Chagas crónico) asintomático.

Respuesta polifuncional a monofuncional
(sistema inmune exhausto??)

PLOS NEGL TROP DIS 2013 Albareda, Laucella y otros

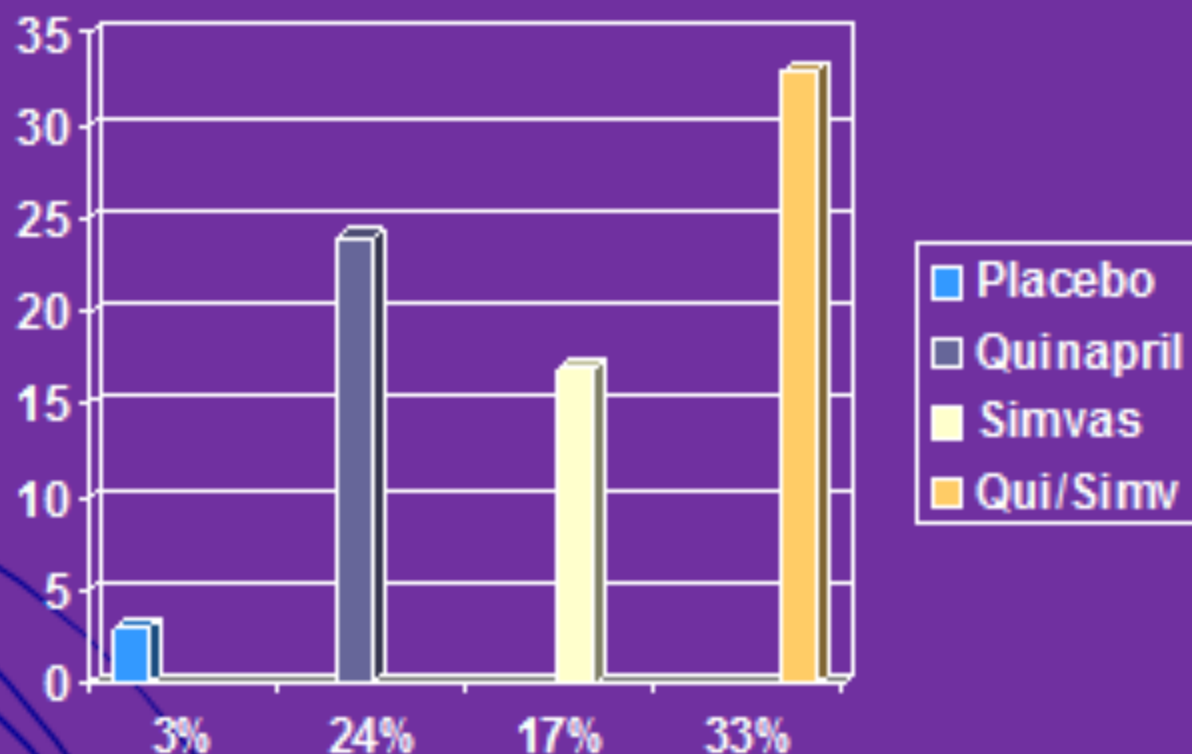
Base Racional e Plano de Estudo Prospectivo para Avaliar o Efeito de Terapêutica Antiplaquetária e Vasodilatadora Microcirculatória em Pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica e Distúrbios Microvasculares Coronários

Leon Gustavo dos Reis Macedo, Daniel Conterno Lemos, Igor Matos Lago, Geraldo Luiz de Figueiredo, Moysés de Oliveira Lima Filho, André Schmidt, Marcus Vinicius Simões, Benedito Carlos Maciel, J. Antonio Marin-Neto

Rev Bras Cardiol Invasiva.2012;20(1):82-8

There is evidence based on experimental models studies in infections by *Trypanosoma cruzi*, as well as histopathologic studies in individuals with Chagas heart disease, suggesting that ischemia plays a role in the pathogenesis of myocardial lesions in the chronic phase of the disease. These ischemic disorders are caused by microcirculatory dysregulation. Atypical angina is a common symptom in patients in the chronic phase of Chagas heart disease.

Porcentaje de pacientes tratados con IECA y estatinas con incremento de la respuesta vasodilatadora post isquemica medido por Doppler Braquial



De los 185 que completaron los 6 meses de seguimiento y tratamiento no hubo diferencias por edad ni por sexo).

La respuesta en el Doppler braquial fue significativa en los grupos tratados $P < 0,05$.

Conclusiones

- Los IECA como grupo ofrecen un efecto beneficioso sobre la DMF.
- Las estatinas son fármacos eficaces para prevenir enfermedades cardiovasculares, por sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras.
- Existen numerosas publicaciones que demuestran la eficacia de las estatinas en la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

RIESGO CARDIO VASCULAR SE MULTIPLICA



TRATAMIENTO SIMULTANEO : PARASITICIDA
FARMACOS
INMUNOMODULADORES- ANTIINFLAMATORIOS

CONCLUSIONES

- **La infección por sí sola constituye una situación de riesgo. Una vez instalada su magnitud no es inferior de otras situaciones como por ejemplo la del síndrome metabólico.**
- **VIGILANCIA ACTIVA .**
- **Mas que el control evolutivo del parasitismo, el control de los marcadores clínicos precoces.**

**Muchas
Gracias !**