

# **Universidad abierta Interamericana**

Facultad de medicina y ciencias de la salud

CARRERA DE ESPECIALIZACION EN  
CARDIOLOGÍA



## **Tema: Disautonomía en enfermedad de Chagas**

**Autor: Dra Lizbona, Verónica Raquel**

**Tutor: Dr Villecco, Sebastián**

**Título a otorgar: Especialización en cardiología**

**Abril 2013**

## **INDICE DE CONTENIDOS :**

- I. Resumen
- II. La enfermedad de chagas:
  - A- Patogenia
  - B- Diagnóstico
  - C- Cuadro clínico
  - D- Fisiopatología
- III. El sistema nervioso autónomo
  - A- Fisiología
  - B- Pruebas funcionales
- IV. Fenómenos disautonómicos en infectados
- V. Presencia de anticuerpos antimuscarínicos m2 y anti  $\beta$ 2 en el desarrollo de disautonomía
- VI. Muerte súbita y disautonomía en enfermedad de chagas: ¿Existen predictores?
- VII. Conclusiones
- VIII. Bibliografía
- IX. Tablas y figuras

## I. Resumen

La enfermedad de chagas o tripanosomiasis americana es provocada por un protozoo flagelado, *el Tripanosoma Cruzi* (T Cruzi), descubierto por Carlos Chagas en 1909 en Minas Gerais, Brasil, denominado así en honor a su maestro Osvaldo Cruz. La enfermedad de chagas es endémica en América Latina y se extiende desde el sur de México hasta la Argentina y Chile (1-2)

La población en la Argentina es de 40.091.359 donde se calcula un número de infectados de alrededor de 2,5 millones, 306.000 de los cuales son menores de 15 años. Del total de pacientes afectados, aproximadamente 625.000 presentarán alteraciones cardíacas de distinto grado a lo largo de su vida. En zonas endémicas, no tratadas con insecticidas, la mayor incidencia de la enfermedad de Chagas se produce antes de los 14 años, sobre todo en menores de 5 años. La transmisión vectorial es responsable de alrededor del 90% de los casos de Chagas mientras que la transmisión congénita, representa el 10% de los casos (4). Se estima cerca de 20 muertes por día debido a esta afección (2-3)

El sistema nervioso autónomo es uno de los blancos principales de esta parasitosis en sujetos con cardiomiopatía, la cual ha sido estudiada con amplitud y constituyen un modelo de disautonomía progresiva cardíaca. En el mecanismo por el cual se producen las alteraciones autonómicas se encuentran implicados anticuerpos contra receptores del sistema tanto simpático como parasimpático (5) conduciendo lo que se ha dado en llamar cardioneuropatía chagásica.

La asociación entre la presencia de estos anticuerpos en pacientes chagásicos y los síntomas de disautonomía podrían utilizarse como marcadores tempranos de disfunción autonómica cardíaca y si bien ciertas líneas de investigación han priorizado la búsqueda de los mismos aún no existe evidencia sólida de esta hipótesis (6).

Palabras claves: Enfermedad de chagas, Disautonomía, Anticuerpos antimuscarínicos, Anticuerpos anti receptor  $\beta_2$

## II. La enfermedad de Chagas

### A- Patogenia

Es una afección parasitaria hística y hemática, cuyo agente etiológico es el *Trypanosoma cruzi* (*T cruzi*), protozoo flagelado de la familia *Trypanosomatidae* y transmitida por unas 120 especies de Triatominos, conocidos en nuestro país como vinchucas; viven tanto en el ambiente extra como intradomiciliario del hombre; los más comunes son: *Triatoma infestans*, principal vector desde la línea ecuatorial hacia el Sur, y *Rhodnius prolixus* y *Triatoma dimidiata* al norte de la línea ecuatorial. Son hemípteros, estrictamente hematófagos pudiendo ingerir una cantidad de sangre hasta 8 a 9 veces su propio peso. Es mayor la capacidad de ingestión de las hembras que la de los machos. La picadura es indolora y se efectúa principalmente en la noche. Durante la ingestión se producen deyecciones del vector y por medio del rascado ingresa el parásito al torrente sanguíneo en su forma infectante, el tripomastigote metacíclico. Una vez que ingresa al organismo en forma de tripomastigote es fagocitado por los macrófagos en cuyo citoplasma sufre la transformación hacia amastigote llamado, por tanto, intracelular. Nuevamente vuelven a un estadio de tripomastigote, se rompe la célula y llegan a la circulación sanguínea y linfática para luego ingresar a diferentes órganos en los cuales de nuevo se transforman en amastigotes. Esta etapa coincide con la fase aguda de la enfermedad que dura 10 a 15 días aproximadamente cuya principal característica es la parasitemia elevada. El vector se infecta al picar y succionar la sangre de los huéspedes definitivos con tripomastigotes sanguíneos, que sufre transformación en el tubo digestivo hacia epimastigote en su porción media y hacia tripomastigotes metacíclicos en la porción final; estos son los infectantes para el huésped vertebrado. Al ingerir los tripomastigotes el vector se torna infectante en el transcurso de 20 días y permanece infectante toda su vida, que es de un año aproximadamente.

Después de la fase aguda ocurre una respuesta inmune que provoca disminución de la parasitemia y mantiene la infección en algunos focos selectivos. Este período va desde el final de la fase aguda hasta la aparición de los primeros síntomas de la fase crónica. Era el llamado latente o indeterminado, ahora conocido como crónico sin patología demostrable (7), de acuerdo con la clasificación de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), con una duración media de 10 años. En esta fase el paciente es asintomático a pesar de las alteraciones que se presentan en los plexos parasimpáticos del corazón y del tubo digestivo. Hay poca parasitemia y parásitos en tejidos. Los hallazgos patológicos descritos son difíciles de evaluar. La fase Crónica

propriadamente dicha se caracteriza por una reducida parasitemia y lesiones típicas en corazón y tubo digestivo. Siguiendo a la SAC en el 2011 se denominó esta última fase, crónica con patología demostrable y se la subdividió en neurológica, digestiva o con cardiopatía tanto tipo A: con algún grado de cardiopatía, o tipo B: con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca

## B- Diagnóstico

De acuerdo a su estadio se podrá realizar el diagnóstico mediante demostración directa del parásito, por pruebas en sangre o tejidos o indirectas, estas con mayor sensibilidad. Dentro de las primeras encontramos al método de gota fresca o gruesa, donde se efectúa la búsqueda en el sedimento o utilizando microhematocrito heparinado donde al centrifugarlos se busca la capa límite entre los hematíes y el plasma. Es la preferida en niños. En los tejidos, se buscarán por biopsias, con su forma de amastigotes

El xenodiagnóstico, como ejemplo de prueba indirecta es el más sensible para el chagas agudo, llegando al 100 %. Utiliza ninfas del triatoma libres de infección que se colocan en contacto con el paciente y se buscan los eventuales parásitos en sus heces. No se utiliza de rutina. Otro método más sencillo y con similar sensibilidad es el hemocultivo, pudiéndose realizar en diversos laboratorios bacteriológicos.

Actualmente laboratorios especializados realizan como método de elección la técnica de amplificación de ADN del parásito por medio de PCR (Reacción en cadena por ADN polimerasa). Esta asegura sensibilidad superior a cualquier otra técnica.

La observación microscópica de formas de *T. cruzi*, o alguno de sus elementos amplificados, con cualquiera de los elementos parasitológicos descritos, deberá considerarse diagnóstico de certeza de infección por este protozoo. Salvo en el caso de los pacientes inmunocomprometidos o menores de 9 meses que requieren de dos resultados para PCR positivos consecutivos para confirmarla.

Durante el chagas crónico se hace más difícil encontrar parásitos por lo que se utilizan métodos serológicos

Las técnicas más utilizadas son Inmunofluorencia indirecta (IFI), Enzimoimmunoensayo (ELISA) y aglutinación Directa (HAD), indirecta (HAI) y Western blot (inmunoelctrotransferencia)

Los métodos serológicos mencionados, tienen alta sensibilidad y especificidad en inmunocompetentes. En la etapa aguda es necesario repetir un examen serológico negativo, puesto que es posible que no se detecten los anticuerpos específicos IgG antes de los 15 días de producido el ingreso de *T. cruzi* al organismo. Pasado el período agudo, el resultado de muestras positivas con dos métodos indirectos se considera diagnóstico.

#### C- Cuadro clínico.

Generalmente es asintomático, y más frecuente en personas jóvenes con síntomas y signos transitorios. El período de incubación es de 4 a 10 días y se extiende por 2 a 4 meses. Alrededor del 1 a 2% de las personas infectadas se pesquisan en esta etapa. Los pacientes sintomáticos presentan: fiebre, signos clínicos de puerta de entrada, edema, adenopatías satélites, hepatomegalia y esplenomegalia. La fiebre es frecuente e irregular, pero puede ser continua y alta. Se acompaña de anorexia, astenia, mialgias, cefalea y ocasionalmente artralgias. El cuadro febril suele persistir por un período de 2 a 4 semanas

Los signos de puerta de entrada o chagomas de inoculación son lesiones cutáneas más frecuentes en la cara y extremidades; característico, aunque infrecuente, es el chagoma de la región ocular llamado signo de Romaña-Mazza, que se presenta como edema bipalpebral, unilateral, de color rosado violáceo claro, indoloro y duro pueden durar hasta 15 días. En este período, el compromiso cardíaco se presenta como una miocarditis que se expresa con taquicardia e hipotensión y a veces existe ritmo de galope. Algunos casos pueden llegar a la insuficiencia cardíaca congestiva. El electrocardiograma puede evidenciar taquicardia sinusal y alteraciones de la onda T. Se presenta hepatomegalia en el 40% de los casos y compromiso meningoencefálico, que es más frecuente en niños menores, siendo éste un índice de gravedad. La enfermedad de Chagas aguda es de curso habitualmente benigno en inmunocompetentes. (24)

El mal llamado Período crónico indeterminado se caracteriza por la ausencia de síntomas cardíacos, digestivos y otros. Los pacientes están infectados pero los exámenes de laboratorio rutinarios son normales. Un 30% de estos pacientes mantiene esta forma durante toda su vida.

Después de este periodo un 20-30% de los casos desarrolla signos y síntomas de una miocardiopatía dilatada que evoluciona lentamente (20-30 años) a formas de severidad variable caracterizadas, en etapas más avanzadas por insuficiencia cardíaca global, tromboembolismo y arritmias. Se observa por lo general agrandamiento global

del corazón con la particularidad de encontrar aneurismas apicales en un alto porcentaje (40-50%) con trombos intracavitarios.

En cuanto a las lesiones que se revelan en la estructura y el funcionamiento del sistema nervioso autónomo con las consecuentes manifestaciones disautonómicas, han llevado a caracterizar a la enfermedad de Chagas como una cardioneuropatía (25), término acuñado por Daniel losa en 1994 debido a la injerencia neuronal en la fisiopatología de la enfermedad. Se caracterizan por su gravedad y representan la principal causa de muerte de estos enfermos. Los síntomas más frecuentes son palpitaciones y disnea de esfuerzo con evolución como he referido, a la insuficiencia cardíaca. Las arritmias son frecuentes y variadas, todos signos de mal pronóstico.

El bloqueo AV, más el bloqueo completo de rama derecha, con o sin hemibloqueo anterior izquierdo (asociación del 40%), son sugerentes de esta patología. Puede haber bloqueo AV completo, fibrilación auricular, bloqueo completo de rama izquierda, y extrasístoles ventriculares.

La alta prevalencia del bloqueo de rama derecha y hemibloqueo anterior tiene su explicación en la mayor vulnerabilidad de la rama derecha y de la división anterior de la rama izquierda con respecto a los restantes segmentos del sistema de conducción (26-27). Los estudios histológicos del sistema especializado muestran mediante cortes seriados del corazón en pacientes que padecían una miocarditis crónica chagásica típica, lesiones severas e interruptivas caracterizadas por fibrosis, escleroatrofia, lipomatosis de sustitución y vacuolización de los distintos segmentos del tejido especializado.. No es infrecuente encontrar en el ECG alteraciones en la repolarización y ondas Q sugestivas de necrosis miocárdica en casos avanzados (28-29). En conjunto estas alteraciones pueden simular perfectamente la patente secular de IAM.

La enfermedad de chagas es la causa más frecuente de megacolon. El megaesófago, que con frecuencia se asocia a megacolon lo hace en un 35 al 50% y es más frecuente en Brasil. Se da por afectación de los plexos mientéricos y es más frecuente en personas jóvenes. La dilatación de las vías biliares puede llevar a la producción de dispepsias y digestiones lentas. La colecistitis y la litiasis son sus complicaciones principales. La dilatación bronquial reduce la capacidad respiratoria conduciendo a una insuficiencia ventilatoria obstructiva.

D- Fisiopatología:

El interés por la contribución del sistema nervioso autónomo en la enfermedad de chagas apareció a comienzos del siglo pasado y tomó cuerpo definitivo a partir de las investigaciones de Köberle y su grupo quienes fueron los primeros que correlacionaron la presencia de megaesófago con la destrucción neuronal del plexo mientérico de ese órgano en estudio de autopsia (3-7-8)

No existe aún una explicación suficientemente concluyente acerca de la despoblación neuronal pero se plantean esencialmente tres mecanismos:

Por un lado, destrucción por acción directa del parásito o de alguno de sus componentes al lisarse, por una probable toxina neurotrópica (la “neurotoxina” descrita por Köberle) liberada cuando adopta la forma de amastigote, daño directo al endotelio vascular por mimetismo molecular y por último y si se quiere, el más complejo, una actividad inmunológica anormal generada por mecanismos autoinmunitarios (9)

La respuesta inmune ante la infección es un fenómeno complejo. Inicialmente, se produce una estimulación policlonal temprana que coincide con el pico de parasitemia. La respuesta inmune específica que se evidencia en primera instancia con la producción de anticuerpos mediada por Linfocitos B, primero IgM y luego IgG, se asocia al control de esta parasitemia.

Las distintas subpoblaciones de linfocitos T efectoras se diferencian por el perfil de citoquinas que se observan en la respuesta efectora (10). Las de tipo 1 se encuentran mediada por citoquinas inflamatorias efectoras contra patógenos intracelulares y tumores tales como Interferón gamma, IL-2, TNF  $\alpha$  y  $\beta$ , IL 3, IL12, GM-CSF y las de tipo 2, mediada por citocinas que estimulan Linfocitos B para generar anticuerpos contra agentes patógenos extracelulares, tales como: IL 4, IL 5, IL 6, IL 13, IL 10, TNF  $\beta$ , promoviendo además la producción de anticuerpos fijadores de complemento y aumentando la opsonización y fagocitosis de parásitos por los macrófagos.

La respuesta frente a la infección aguda es efectiva, pero también se produce una inmunomodulación o tolerancia inmunológica al inhibirse ambas respuestas mutuamente, estableciendo un equilibrio entre ambas. Esta tolerancia no eliminaría la infección pero permitiría la supervivencia del huésped. (11)

Sin embargo, a pesar de que se pudo evidenciar tanto la presencia de anticuerpos como la presencia de linfocitos T que responden a antígenos del parásito, este persiste en el hospedero por toda su vida, lo que plantea que el *T. cruzi* ha desarrollado mecanismos para evadir la respuesta inmune y al menos una parte de los



tripanosomas liberados, cuando se rompe la célula infectada, son capaces de evadir estos mecanismos efectores y mantener la infección en el hospedero (11-12-13)

Esta respuesta mediada por células es diferente en los diferentes grupos de pacientes, siendo lo más significativo que los que poseen evidencia de patología se asocian a elementos que deben inducir inflamación mientras que los que no la presentan predominan los elementos que regulan la respuesta inflamatoria tales como la IL 10. Se reportó también que la frecuencia de linfocitos reguladores CD4+ CD25+ high fue mayor en pacientes en la fase indeterminada que en los pacientes con cardiomiopatía (14).

La cardiomegalia, afección muy frecuente en estos pacientes es otro punto a desarrollar. En el análisis histopatológico se observa una miocarditis difusa con intenso daño tisular y muy escasa presencia de T Cruzi lo que refuerza la teoría de la patogenia autoinmune. Se han descrito anticuerpos antimiosina en los pacientes con lesión cardíaca severa. Esta se genera por el mimetismo entre la cadena pesada de miosina cardíaca humana y la cadena B13 de T cruzi. (15). También han sido detectados en suero de pacientes con infección chagásica anticuerpos que reaccionan contra células endocárdicas (E), intersticio (I), y vasos (V), de allí el nombre de Anticuerpos anti EVI (16).

Por cuanto al mecanismo de lesión endotelial se desconoce su mecanismo exacto; se ha postulado tanto una respuesta anómala frente a citoquinas inflamatorias que alterarían la producción de Oxido nítrico (ON) el que podría tener una acción vinculante con la patogénesis chagásica (16-17) como la secreción de una neuraminidasa que le permite remover los grupos de ácido siálico de los fosfoesfingolípidos de membrana (los cuales normalmente facilitan el flujo sanguíneo) aumentando la resistencia al flujo y alterando el estado normal de la microcirculación. (18). Cualquiera sea el mecanismo original, provocada la alteración endotelial, aumentaría la reactividad plaquetaria y la interacción plaqueta-célula endotelial, modificaciones en las proteínas estructurales, disturbios bioquímicos en la transducción de señales, con cambios en la proliferación y función celular y respuestas inflamatorias (20). Una vez establecida la lesión en la microcirculación, la isquemia produciría miocitólisis, reemplazando el tejido cardíaco por fibrosis. La agregación plaquetaria, la micro trombosis y el contacto entre linfocitos y células endoteliales contribuirían a la progresión de la enfermedad. (21). El endotelio ante alteraciones funcionales como las descritas anteriormente pone en juego los mecanismos de tromboresistencia, interviniendo entre otros factores el de Von Willebrand, (proteína

producida por la célula endotelial y los megacariocitos en condiciones fisiológicas) el cual resultaría un marcador de perturbación endotelial, permitiendo con su aumento la detección anticipada de este fenómeno (22).

Una mención aparte merece la respuesta inmune contra ciertos fragmentos peptídicos que conforman los receptores  $\beta$  adrenérgicos y muscarínicos donde con su interacción se desencadenan alteraciones moleculares que llevan a la lesión cardiaca (23) lo cual será explicado oportunamente más adelante

### **III. El sistema nervioso autónomo**

#### **A- Fisiología**

El sistema nervioso autónomo o vegetativo presenta 2 dos divisiones principales: el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema nervioso parasimpático (SNP). Las vías eefectoras de los ambos constan, típicamente, de una cadena de dos neuronas. Una neurona preganglionar, cuyo soma se localiza en el sistema nervioso central y una neurona posganglionar, cuyo soma está en un ganglio autonómico y que a su vez inerva los órganos diana, que son a grandes rasgos, el músculo cardíaco, el músculo liso de todos los órganos y las glándulas exócrinas y endócrinas.

Las neuronas preganglionares simpáticas tienen sus cuerpos en la médula espinal, entre los segmentos T1 y L2. Las neuronas preganglionares del sistema parasimpático tienen su soma en núcleos del tronco encefálico y en la médula espinal sacra, por lo que recibe la designación craneosacra. Del tronco distribuyen sus fibras periféricamente por nervios craneales: El *nervio vago* es el responsable de más del 75% de la actividad del SNP incluyendo en su inervación a órganos como corazón, pulmón, estomago, intestino delgado, hígado y páncreas entre otros.

Las terminales de las fibras postganglionares del SNS liberan noradrenalina (NA), con excepción de las glándulas salivales. Sus receptores se denominan adrenérgicos y se dividen en  $\alpha$ ,  $\beta$  y dopaminérgicos. De ellos hare referencia solo a los  $\beta$ , que se dividen en dos subtipos principales:  $\beta_1$ , fundamentalmente postsináptico, se encuentra en el miocardio, en el nodo sinoauricular y sistema de conducción ventricular y son estimulados tanto por la adrenalina como por la noradrenalina y con su estimulación provoca un efecto crono e inotrópico positivo, y  $\beta_2$  presinápticos y postsinápticos; los presinápticos actúan vía feed-back positivo aumentando la liberación de más noradrenalina y los postsinápticos se encuentran en el músculo liso de los vasos

sanguíneos, piel, bronquios, útero, gastrointestinal, entre otros y su estímulo provoca la relajación del mismo.

Las fibras del nervio vago pertenecen al SNP y se sitúan en el núcleo ambiguo del tronco donde por medio de terminales nerviosas llegan al corazón.

Sus receptores se denominan colinérgicos y se dividen en muscarínicos y nicotínicos. La estimulación de los receptores muscarínicos ocasiona bradicardia, inotropismo negativo, broncoconstricción, miosis, salivación, hipermotilidad gastrointestinal y aumento de la secreción gástrica. La atropina es el prototipo de bloqueante muscarínico.

Los receptores nicotínicos se encuentran en las sinapsis entre las neuronas pre y postganglionares tanto del sistema simpático como del parasimpático. Así, las sustancias que estimulan los receptores nicotínicos, excitan las fibras postganglionares de ambos sistemas (30).

El arco reflejo es el mecanismo por el cual el corazón y los vasos responden a los diferentes estímulos. Incluye a los corpúsculos barorreceptores que responden al estiramiento (situados tanto en los vasos como en el corazón, principalmente seno carotideo y arco aórtico), los pares craneales IX (glossofaríngeo) y X (neumogástrico o vago), el centro vasomotor del bulbo, la vía eferente simpática y parasimpática y los receptores de los mismos vasos y el corazón, que participa tanto con sus fibras musculares como por el sistema excitoconductor

Ante los cambios de presión de los vasos o del corazón los pares craneales IX (carotideos) y X (aórticos) conducen dicha información al centro vasomotor bulbar. Según las necesidades del sistema responderá por sus correspondientes vías eferentes con taquicardia y vasoconstricción periférica o bradicardia y vasodilatación. El nervio vago es la vía eferente que llega al nódulo sinusal donde su estímulo genera bradicardia. Su inhibición genera taquicardia al dejar sin contrarrestar el efecto de las fibras simpáticas eferentes que inducen aumento de la frecuencia cardíaca (FC) y vasoconstricción. La inhibición de estas últimas producen vasodilatación periférica.

B- Pruebas funcionales:

Las pruebas de función autonómica tienen por objetivo investigar la función del sistema nervioso autónomo. Son múltiples y de variada complejidad, algunos reservados para investigación y otros más simples, factibles de ser realizados e interpretados por el clínico cualquiera sea su lugar de trabajo y mediante los cuales se

podrán extraer valiosas conclusiones acerca del compromiso global del sistema nervioso autónomo en el aparato cardiovascular.

La evaluación autonómica depende de la indemnidad de los arcos reflejos, la actividad nerviosa eferente y la respuesta del órgano final.

Describiré solamente las más útiles por su sencilla ejecución y fácil interpretación y sus resultados anormales en pacientes chagásicos:

#### *Maniobra Postural activa- ortostatismo*

En condiciones normales, al pasar de la posición de acostado a la posición de pie, este estímulo provoca aumento de la frecuencia cardíaca (FC) por disminución del retorno venoso con leve descenso de la presión sistólica y ligero aumento de la diastólica (31). Las respuestas posturales de la frecuencia cardíaca, presión arterial (TA), dependen de la indemnidad de la neurona postganglionar simpática (catecolaminas) (32,33). Marin Neto et al estudiaron los reflejos posturales en la enfermedad de chagas crónica y ya en 1975 encontraron que las anomalías en la tensión arterial (34). Lo que se observa es ascenso de la presión diastólica significativamente menor con FC inferior respecto a los controles lo que evidencia una alteración de la respuesta simpática al estrés postural.

*Prueba de la hiperventilación:* Se estudian los cambios de TA y FC durante y después de hacer respirar tan profundamente y con tanta frecuencia como fuera posible al paciente durante 15 segundos (35). En este reflejo se verifica el funcionamiento del centro vasomotor bulbar, de la vía eferente simpática y del órgano terminal. Se dispone así de una maniobra enteramente simpática eferente. En condiciones normales la TA diastólica y la FC aumentan con mínimo o nulo descenso de la sistólica; su recuperación se observa 20 segundos después de concluida la maniobra. Se han realizado trabajos con hiperventilación en pacientes chagásicos donde luego de interrumpida la maniobra la recuperación se demora más allá de este tiempo interpretándose que en los chagásicos existiría un compromiso simpático de las arteriolas.

#### *Maniobra de Valsalva*

Es la que posee más sensibilidad y especificidad (100 y 92% respectivamente) (36). Se valoran los cambios de la FC y la TA mientras se realiza una inspiración profunda (fase 1) y luego una espiración forzada con la glotis cerrada durante 15 segundos (fase 2), para finalizar con una brusca espiración (fase 3) seguida de una respiración normal (fase 4). Las fases 2 compresiva y 4 descompresiva son las más importantes

para evaluar el SNA. La fase 2 determina al final una caída de la presión arterial con taquicardia refleja que sirve para evaluar la actividad simpática. La fase 4 de recuperación, descompresiva u *overshooting* causa un brusco ascenso de la presión arterial con bradicardia reactiva que se usa para medir la vía parasimpática. Basado en algunos resultados en los pacientes chagásicos se encuentra alterada tanto la fase simpática como la parasimpática (37).

En la fase compresiva se observa menor taquicardia que los sujetos normales así como en la fase descompresiva todos los pacientes chagásicos muestran menor bradicardia que los controles.

#### *Prueba del agua fría*

Al sumergir la mano en agua a 4 °C se producen estímulos dolorosos que son transportados por las haces medulares laterales. Si la vía simpática está intacta, la respuesta eferente induce un ascenso de la presión arterial sistólica y diastólica. En sujetos con bloqueo autonómico de los receptores dicho ascenso no se verifica; en aquellos que sufren denervación hay una respuesta exagerada (38). Esto se correlaciona con las fases crónica sin y con patología respectivamente.

#### **IV. Fenómenos disautonómicos en infectados:**

En el contexto de la cardioneuropatía (25), podemos describir los signos de disfunción autonómica con que se asocian, como las asincronías en la repolarización ventricular y las anomalías en la variabilidad de la frecuencia en los estudios electrocardiográficos de 24 hs (holter). En el holter además de la bradicardia, suele evidenciarse otros datos de disfunción sinusal, tales como número total de latidos disminuido, pausas secundarias a paros sinusales, bloqueo sino-auricular de diverso grado. No es infrecuente la presencia de ritmos de escape consecutivos a la baja frecuencia sinusal. En casos avanzados puede observarse también una marcada disminución de la respuesta cronotrópica generándose un histograma de frecuencia cardiaca "plano" con frecuencia cardiaca persistentemente baja, sin modificarse aún en horas de actividad. A diferencia de lo que se observa en las enfermedades del nódulo sinusal de otras etiologías, en la cardiomiopatía chagásica el componente taquiarrítmico auricular es raro o infrecuente (39)

La prueba de esfuerzo puede ser de utilidad para comprobar la incompetencia cronotrópica. Sin embargo este es un dato tardío y un examen negativo no invalida la sospecha diagnóstica.

El estudio electrofisiológico (EEF) suele emplearse siempre que con la evaluación no invasiva no se llegue al diagnóstico de disfunción del nodo sinusal, cuando no puede atribuirse claramente los síntomas a la bradicardia o cuando se desea evaluar la reserva de conducción AV (punto de Weckenbach y medida del intervalo HV) con vistas a implantar un marcapasos auricular. Los hallazgos positivos suelen ser el tiempo de recuperación del nodo sinusal y su valor corregido prolongados.

En pacientes con enfermedad de Chagas que llegan al EEF por síncope, es fundamental el conocimiento de la función ventricular y del tipo de arritmia en el Holter, si la hubiere, por la probabilidad de que las arritmias ventriculares sean la real causa de los síntomas.

Las anormalidades parasimpáticas de la cardiomiopatía chagásica se caracterizan principalmente por la disminución progresiva e irreversible de los reflejos cardiovagales sobre el nódulo sinusal (40). Entre los acontecimientos intracelulares que desencadena la unión de la IgG chagásica con los receptores colinérgicos miocárdicos se encuentran identificadas alteraciones progresivas de la rama parasimpática del sistema nervioso autónomo. Es así como se ha demostrado una reducción progresiva de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con cardiomiopatía chagásica durante el curso clínico de la enfermedad (41)

Tanto la variabilidad de la FC como la dispersión del intervalo QT han sido una anomalía tan frecuentemente encontrada en los pacientes chagásicos (cerca del 90-95%) que han sido utilizados como blanco de las investigaciones de Mitelman, Gimenez et al como manifestaciones tempranas de la enfermedad y marcadores tempranos de disautonomía.

Siguiendo con la teoría del Dr. Losa, las manifestaciones clínicas variarían en función de la intensidad del bloqueo de los receptores neuromusculovasculares hasta la denervación parcial o total en los pacientes crónicos. Así el abanico de manifestaciones clínicas podrían abarcar tres estadios de acuerdo al estadio de la enfermedad (clasificación tomada del Consejo Argentino de Enfermedad de Chagas): Chagas I (EChI): serología positiva, asintomáticos, ECG y telerradiografía normales; Chagas II (EChII): serología positiva, sintomáticos con palpitaciones, ECG anormal por bloqueo completo de rama derecha, hemibloqueo anterior izquierdo o arritmias, con telerradiografía de tórax normal y Chagas III (EChIII): serología positiva, con signos y síntomas de ICC, ECG anormal, cardiomegalia en la telerradiografía de tórax. El primero se refiere a los pacientes oligosintomáticos cuyo bloqueo neuronal es lento, por lo tanto se presentará con disminución de la actividad parasimpática e

hiperactividad simpática relativa. Sólo se evidenciará, si se es exhaustivo, tensiones arteriales diastólicas y sistólicas menores que las de la población general y si hay bradicardia sinusal, falta de ascenso de la tensión diastólica en la maniobra postural y en la maniobra de valsalva, menor taquicardia y bradicardia durante las fases compresiva y descompresiva respectivamente (42). En el segundo estadio intermedio, ya se ponen de manifiesto los resultados anormales de pruebas referentes al reflejo barrorreceptor. Estos pacientes refieren a menudo palpitaciones, cansancio, astenia muscular, litiasis biliar y síntomas digestivos agregados a los disautonómicos como mareos e hipotensión postural (43). Morillo, C et al documentaron recientemente aumentos en la actividad simpática en los lechos vasculares venosos lo cual sugiere que existe un estado hiperadrenérgico los estadios tempranos de la enfermedad. El último grupo, el de los pacientes más comprometidos, se agregaran síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) con cardiomegalia global e hipoactividad simpática. Esta reducción de la actividad característica de este grupo hace que la ICC chagásica sea una forma única frente a todas las miocardiopatías dilatadas que cursan con taquicardia, sudoración, piel pálida y fría y niveles elevados de noradrenalina. Por el contrario, los pacientes chagásicos crónicos con ICC se caracterizan por la ausencia de ansiedad y de transpiración y por la bradicardia y noradrenalina plasmática en concentraciones bajas (43-44).

## **V. Presencia de anticuerpos anti receptor m2 y anti $\beta$ 2 en el desarrollo de disautonomía**

Existe, como ya se ha comentado una asociación significativa entre los anticuerpos antirreceptores muscarínicos M2 y adrenérgicos  $\beta$ 2 generados por la respuesta inmune del huésped y la presencia de alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y dispersión del QT como marcadores de disfunción autonómica.

Ambos receptores están conformados por siete dominios transmembrana ligados a proteínas G con sitio vulnerable ubicado en la segunda y tercer porción transmembranal, "blanco" utilizado por los anticuerpos debido a su mayor hidrosolubilidad.

Mientras que los receptores  $\beta$  adrenérgicos son responsables del efecto inicial inotrópico y cronotrópico positivo al inducir la producción de AMPc, el receptor muscarínico de acetilcolina está vinculado negativamente a la adenil ciclasa produciendo un efecto contrario negativo.

Las alteraciones en la función simpática y parasimpática que se observan durante la evolución de la cardiomiopatía chagásica están determinadas por un aumento precoz e inicial del tono simpático asociado a una denervación cardiovagal progresiva con bradicardia extrema (45), relacionada con alteraciones inmunológicas específicas.

Ha sido expuesto anteriormente que para obtener una respuesta inmune humoral contra una proteína (en este caso un fragmento inmunogénico de los receptores  $\beta_2$  y M2) es necesario que un fragmento del péptido sea presentado de una célula T a una célula T helper que reaccionará con liberación de citoquinas que estimulen a las células B. Estas generarán anticuerpos que reconocerán un determinante antigénico sobre el propio receptor de transmembrana.

La existencia de fracciones de IgG circulantes en pacientes con enfermedad de Chagas que se unen a estos receptores desencadenan cambios en la traducción intracelular que altera la fisiología normal del órgano blanco.

La estimulación  $\beta$  adrenérgica del miocardio es dependiente de la actividad Na/K<sup>+</sup>/ATPasa. Se ha documentado que la IgG acelera el aumento de la contractilidad auricular y alteración de los potenciales de acción a través de la inhibición de dicha enzima, con aumento de la concentración de Calcio (46). La inhibición progresiva e irreversible por estos mecanismos autoinmunes lleva a alteraciones hemodinámicas de la célula con retención de sodio y agua y la consecuente lesión celular (47).

En estadios tardíos de la enfermedad, la IgG chagásica desensibiliza los receptores adrenérgicos y reduce su reactividad a la noradrenalina endógena por internalización de receptores.

En cuanto a los Anticuerpos anti receptor colinérgico muscarínico del miocardio (48), la IgG chagásica se comporta como un inhibidor no competitivo del receptor de membrana en las fibras miocárdicas reduciendo los puntos de unión disponibles sin afectar la afinidad al receptor. Como consecuencia de la reacción de la IgG chagásica contra el tercer dominio intracelular del receptor colinérgico muscarínico se produce un bloqueo progresivo de receptores con desensibilización e internación de los mismos que conlleva la denervación autonómica total. Por otra parte, la fijación de estos anticuerpos puede tener importantes consecuencias funcionales, ya que no sólo se limitan a afectar la reserva inotrópica y cronotrópica del corazón, sino también la efectividad de los agonistas como agentes terapéuticos.



A nivel molecular, como consecuencia de la reacción de la IgG chagásica con el receptor colinérgico muscarínico, se produce la traducción de una señal intracelular que desencadena un efecto sobre el tejido miocárdico (48). Estas se pueden sintetizar principalmente en 4 acciones:

- 1) Reducción de la contractilidad relacionada con aumento de la permeabilidad al potasio y reducción de la corriente lenta de entrada de calcio y sodio,
- 2) una reducción de la formación de AMP cíclico acoplado con una reducción de la proteína Gi que inhibe a la adenil ciclasa,
- 3) un aumento de GMPc por estimulación directa del sistema guanil ciclasa (49,50).
- 4) una probable activación del recambio del fosfoinositido por IgG, fenómeno responsable de la activación de la Oxido nítrico sintetasa quien, al producir ON con sus consecuentes radicales libres, desencadenan toxicidad celular (51).

En los estudios de Mitelman-Gimenez et al (52) se verifico que entre el 90 al 95% de los pacientes infectados presentaron signos electrocardiográficos con anomalías atribuibles a mecanismos inducidos por disautonomía lo que llevo a señalar que si bien la presencia y la acción de los anticuerpos no es una condición suficiente para instalar disautonomía, podría admitirse en cambio que por la alta asociación entre ambos ellos si constituyen una condición necesaria. Un enfoque reverso de esto permitiría afirmar que, toda vez que se verifique una anomalía cardiaca, por ejemplo de la de la dispersión del QT o de la SDNN (Desvío standard de la variabilidad de la frecuencia) con la prueba de ACs anti receptores autonómicos positiva, el paciente padece de una disautonomía cardíaca. Esta afirmación representa un llamado de atención, habida cuenta que la pérdida del control automático que ejerce el sistema nervioso autónomo sobre la sincronía de todos los eventos cardíacos puede representar la antesala de arritmias severas que pueden desencadenar incluso la muerte súbita. Se estima que en un 95% de los casos, los pacientes con dispersión del QT sin otros signos cardiológicos tienen asociados anticuerpos antimuscarínicos concluyendo entonces que los anticuerpos anti receptor muscarínico podrían servir como marcadores tempranos de la disfunción autonómica del corazón. (53-54)

## **VI. Muerte súbita y disautonomía en enfermedad de chagas: ¿Existen predictores?**

La Muerte Súbita es la causa de la defunción en el 3,7% de la población chagásica. (55). Ocurre generalmente entre los 30 y 50 años de edad (56) y a

diferencia de los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, en los pacientes con cardiopatía chagásica ocurre entre las 12 del mediodía y las 6 de la tarde (57).

La confirmación de un mecanismo exacto es difícil y compleja y de hecho aun no se ha dilucidado con exactitud cuáles son los mecanismos que la producen. Puede ocurrir excepcionalmente como resultado de la ruptura de un aneurisma apical del ventrículo izquierdo, el resultado de una embolia pulmonar o de un accidente cardioembólico masivo pero estas condiciones son infrecuentes. Por lo tanto, la mayoría de los casos de muerte súbita en pacientes con enfermedad de Chagas es secundaria a un fenómeno arrítmico dependiente de una bradi o taquiarritmia.

El mecanismo subyacente para el desarrollo de episodios de taquiarritmias ventriculares en pacientes con enfermedad de Chagas, se relaciona con mecanismos de macro o microreentrada, asociados a alteraciones de la contracción segmentaria, aneurismas apicales secundarios a fibrosis extensa, inflamación miocárdica, miocitólisis y cambios en el sistema nervioso autonómico

Las disautonomías participan, como ya se ha relatado, en la génesis de ciertas arritmias. La disfunción parasimpática incluye a los anticuerpos anti m2 cuya relación significativa con alteraciones en variabilidad de la frecuencia cardiaca y en la función cardiovagal son las que conllevan a las bradicardias extremas. La disfunción simpática por otro lado no sólo es secundaria a la disfunción parasimpática sino también poseen disfunciones primarias. En conclusión, tanto el aumento inicial del tono simpático por agonismo del receptor, como la denervación cardiovagal progresiva explica porque la muerte súbita es una de las primeras manifestaciones clínicas en los estadios tempranos de la enfermedad.

Las lesiones halladas en los nervios cardiacos en pacientes en fase crónica también podrían predisponer a la génesis arrítmica. El nodo sinusal se ve afectado a largo plazo, observándose infiltrado inflamatorio crónico de células mononucleadas y reemplazo de tejido normal por fibrosis con cicatrización.

Pueden encontrarse bloqueo aurículo-ventricular avanzado y disfunción del nodo sinusal hasta en 12% de los pacientes chagásicos asintomáticos o moderadamente sintomáticos (58). En la era previa a la implantación del marcapasos se encontró muerte súbita hasta en 86% de pacientes con bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado (59). En la actualidad con la implantación de marcapasos, el bloqueo AV de

tercer grado excepcionalmente puede ser causa de muerte súbita en pacientes con enfermedad de Chagas.

Las arritmias ventriculares son hoy por hoy, la causa más frecuente de muerte súbita, en pacientes chagásicos: La taquicardia ventricular sostenida (62% del total de las taquiarritmias) es la que más se observa y trata como lo demuestran estudios de pacientes chagásicos portadores de cardiodesfibrilador. Le siguen la taquicardia ventricular polimórfica (incluyendo la torsión de puntas) con el 13%, y la fibrilación ventricular con el 8%. El 17% restante corresponde a cuadros de bradicardia de distinto tipo (60)

La potencial severidad de la arritmia se relaciona con la extensión y severidad de la enfermedad miocárdica. Los sitios de origen de la taquicardia ventricular están típicamente en el ventrículo izquierdo o en el septum, pero pueden ser múltiples y frecuentemente se localiza en las áreas donde existen alteraciones de la motilidad.

De todas formas, hoy se consensúa que los pacientes con disfunción ventricular o discinesias parietales asociadas con síncope no aclarado con TV/FV inducible en el estudio electrofisiológico, independientemente de la tolerancia hemodinámica, tienen indicación de colocación de CDI como prevención primaria de arritmias ventriculares y su consecuente muerte súbita. En el registro latinoamericano CONTAK (60), que abarca tanto colocación de CDI como CDI más resincronizador, el porcentaje de colocación en pacientes chagásicos alcanzó el 22.1% del total de implantes realizados en los países de Latinoamérica participantes. En la publicación de Dubner y col (61) a su vez, se reporta que la segunda indicación de implante de CDI correspondió a la enfermedad de Chagas con un 26.1% del total, en un estudio que abarcó 770 pacientes de 7 países de Latino América. Finalmente, el ICD Registry (62) que reúne datos de 12 países latinoamericanos incluyendo pacientes con indicación primaria y secundaria, reporta un 32% de implantes en pacientes chagásicos.

Sin embargo como no todos los pacientes chagásicos mueren súbitamente, se maneja que deberían haber otros factores funcionales que se adicionarían a estos.

En un trabajo publicado en *Circulation* en el año 2007, Rassi y col (63) analizan un total de 12 estudios acerca de predictores de riesgo en enfermedad de Chagas. En el año 2001 Rassi Jr. et al plantea que “varios autores (64-73) han tratado de identificar los factores de alto riesgo” que predisponen a estos pacientes a este evento catastrófico. Tales variables como presíncope y síncope, disfunción ventricular y falla cardíaca, arritmias ventriculares sostenidas y no sostenidas, bradiarritmias severas

(disfunción del nodo sinusal y bloqueos AV avanzados), y paro cardíaco previo predisponen a riesgo de muerte súbita y han sido clasificados en mayores o menores, sin valor pronóstico y en investigación, como son la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la dispersión del QT como expresión de alteración en la repolarización ventricular en un valor superior a 65 mseg (ver Tabla 2).

Otros investigadores en cambio, han subrayado la relación existente entre el tiempo de implante y el primer choque, así como el número total de choques ocurridos durante un cierto lapso, como elementos predictores de mortalidad entre los pacientes chagásicos (74-75).

El rol eventual de la disautonomía en la facilitación de arritmias ventriculares hasta ahora no ha podido ser demostrada cabalmente y aún es materia de investigación.

## VII. Conclusiones

La miocardiopatía chagásica constituye una de las endemias más frecuentes y extendidas de América Latina con 2,5 millones de pacientes infectados en Argentina

En su forma más grave, un 20-30 % de los casos, desarrolla una miocardiopatía dilatada con severidad variable de acuerdo a la presencia de insuficiencia cardíaca global, tromboembolismo o arritmias, 3 causas principales de muerte súbita

La existencia de anticuerpos anti  $\beta$  y anti receptores colinérgicos muscarínicos lleva a un bloqueo progresivo de neurotransmisores con denervación simpática y parasimpática

La presencia de disfunción autonómica se observa principalmente en anomalías en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y dispersión del intervalo QT.

El objetivo propuesto en lo inmediato es en pacientes asintomáticos (que por sí mismos no demandarían atención médica rigurosa o que clínicamente serían controlados con menor detenimiento), iniciar un estudio cardiológico minucioso cuando se revele la presencia de anticuerpos contra receptores a neurotransmisores positivos.

Aun resta confirmar ciertos interrogantes acerca de la influencia de la disfunción autonómica en la historia natural de la enfermedad así como su eventual papel como factor de riesgo adicional e independiente, su intervención como papel en la muerte súbita, su papel en el determinismo de la arritmogénesis o en el desencadenamiento de la insuficiencia cardíaca

Siguiendo líneas de investigación que involucran el papel de los autoanticuerpos con la disfunción autonómica, adquiriría gran relevancia la búsqueda de terapéuticas que procurasen el bloqueo de los sitios de unión o así como la sustracción o neutralización de los mismos de la circulación.

El tratamiento etiológico en la miocardiopatía chagásica establecida, se está examinando científicamente en la actualidad en el proyecto Benznidazol Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) que involucra pruebas a ciego, doble ciego, con placebo, del tratamiento con benznidazol, en más de 3000 pacientes con cardiomiopatía chagásica, en 35 centros de América Latina

## VIII. Bibliografía

- 1- Mitelman J, Gimenez L. Miocardiopatía chagásica, Un enfoque actual (buenos aires) 2007; 10:185
- 2- Elizari MV. La miocardiopatía Chagásica. Medicina (buenos aires) 1999; 59:2
- 3- Mitelman J, Gimenez L. Enfermedad de Chagas-Mazza en las grandes ciudades. Buenos Aires, Argentina: 2008. 1:7.
- 4- Plan federal de salud de la república argentina para el periodo 2010-2016. Boletín oficial, 2009
- 5- Sterin-Borda L, Borda E. Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of chagasic peripheral dysautonomia. Ann NY Acad Sci 2000; 917: 273-80
- 6- Gimenez L, Mitelman J, Borda S, Borda E. Anticuerpos antirreceptores autonómicos, alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y arritmias en sujetos con enfermedad de Chagas, Rev Argent Cardiol 2003; 71: 109-113
- 7- Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza, revista argentina de cardiología / vol 79 nº 6 / noviembre-diciembre 2011
- 8- Koberle F, Nador E. Etiología e patogenia do megaesofago no Brasil. Rev Paul Med, 1955,47:543.548.
- 9- Caeiro T. Alteración del sistema nervioso autónomo. Enfermedad de Chagas Eds. Storino R, Milei J. Doyma Argentina S.A., Buenos Aires, 1994., pp: 321-329.
- 10- Fainboim, Geffner. Introducción a la inmunología humana. 6ªed. Buenos Aires 16:390-406
- 11- Storino R, Milei J. Enfermedad de chagas 1994. Mosby/Doyma. Buenos Aires
- 12- Tarleton, R. L.,M.J. Grusby, et al. (2000).Increased susceptibility of Stat4-deficient and enhanced resistance in Stat6-deficient mice to infection with Trypanosoma cruzi. J Immunol 165(3): 1520-5.
- 13- Martin, D. L. and R. L. Tarleton (2005). Antigen-specific T cells maintain an effector memory phenotype during persistent Trypanosoma cruzi infection. J Immunol 174 (3): 1594-601.
- 14- Sathler-Avelar et al. 2005. Chagasic patients with indeterminate clinical form of the disease have high frequencies of circulating CD3+CD16-CD56+ natural killer T cells and CD4+CD25High regulatory T lymphocytes.
- 15- Acquatella H. estado actual de la enfermedad de chagas en Venezuela y de su manejo terapéutico. Gac med Caracas 2003; 113 (2): 136: 156
- 16- Cossio, P. et.al.: Chagasic cardiopathy: antibodies reacting with plasma membrane of striated muscle and endotelial cells. Circulation. 50,6:1 252, 1974.

- 17- Balligand JL, Kelly RA, Mardsden PA, Smith TW, Michel T. Control of cardiac muscle cell function by an endogenous nitric oxide signaling system. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1993; 90:347-351.
- 18- Rotnoff O, Forbes C. Disorders of hemostasis. Von Willebrand' disease. *Am J Haem.*1996;6:1-32.
- 19- Todeschini, A.R., Dias, W.B., Girard, M.F., Wieruszeski, J.M., Mendonça-Previato, L., Previato, J.O. 2004. Enzymatically inactive trans-sialidase from *Trypanosoma cruzi* binds sialyl and  $\beta$ -galactopyranosyl residues in a sequential ordered mechanism. *J. Biol. Chem.* 279: 5323-5328.
- 20- Gavin J, Maxwell L, Edgar S. Microvascular Involvement in Cardiac Pathology. *J Moll Cell Cardiol.*1998; 30:2531-2540.
- 21- Rotnoff O, Forbes C. Disorders of hemostasis. Von Willebrand' disease. *Am J Haem.*1996;6:1-32.
- 22- Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ y col. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994; 89:1580-1586.
- 23- Borda E, Sterin-Borda L. 1996. Anti adrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 154: 149-156.
- 24- Braunwald E Harrison. *Principios de Medicina Interna.* Mc graw-hill 15ed 2002 216:1435-1436
- 25- Iosa D. Cardioneuropatia chagásica crónica .Patogenia y tratamiento. La enf de chagas y el sistema nervioso. OPS 1994.6 : 109-159.
- 26- Rosenbaum MB, Elizari MV, Lázzari JO. *Los Hemibloqueos.* Buenos Aires: Paidós 1968, pp 43-91.
- 27- Rosenbaum MB, Elizari MV, Lazzari JO. *The Hemiblocks. New Concepts of Intraventricular Conduction Based on Human Anatomical, Physiological and Clinical Studies.* Tampa: Tampa Tracings 1970, pp. 97-137.
- 28- Rosenbaum MB. Chagasic Myocardiopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 1964; 7: 199-225.
- 29- Rosenbaum MB, Alvarez AJ. The electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J* 1955; 50: 492-527.
- 30- Berne, RM and Levy, MN, *Physiology*, 4th ed., Mosby
- 31- Iosa D., Palmero H., Caeiro T.: Effects of Chagas disease on arterial blood pressure. *Am. Heart J.* 1979; 97: 38-44.
- 32- Iosa D., Palmero H. Caeiro T.: Disfunción del sistema nervioso autónomo en la enfermedad de Chagas crónica. *Rev. Argent. Cardiol.*1979; 47:152-159
- 33- Auger, S; Gómez G, Dionisio D; Oliva M; Goín Jc. Influencia de la presencia de anticuerpos antimuscarínicos M2 en el desarrollo de disautonomía y enfermedad

cardiovascular en pacientes chagásicos. XXXVI Congreso Argentino de Cardiología. Buenos Aires: 2010;

34- Marín Neto JA, Gallo L. (jr), Manco JC, Rassi A, Amorin DS. Postural reflexes in chronic Chagas' heart disease. Heart rate and arterial pressure responses. *Cardiology*. 1975; 60: 342-357

35- Iosa D., Caeiro T., Palmero H.: Hyperventilation test in chronic Chagas disease. *J Auton. Nerv. Syst.* 1980; 2: 87-92

36- Caeiro T., Iosa D., Bos J., Palmero H.: Respuesta a la maniobra de Valsalva en pacientes con enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires)* 1978; 39:19-24.

37- Palmero H., Caeiro T., Iosa D.: Distinctive abnormal responses to tilting test in chronic Chagas' disease. *Klin Wochensh* 1980; 58:1307-1313.

38- Iosa D.; Palmero H., Caeiro T., Estudio del sistema nervioso simpático en la enfermedad de Chagas crónica. *Medicina B Aires (Abst)* 1978;38:767.

39- Elizari MV, Chiale PA. Cardiac Arrhythmias in Chagas' disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4 (5): 596-608.

40- 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; 22: 29-

41- Mitelman J, Gimenez L et al, Alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y arritmias en sujetos con enfermedad de Chagas. *Rev Argent Cardiol* 2003; 71:109-113.

42- Joensen L, Borda E, Kohout T, Perry S, García G, Sterin L. *Trypanosoma cruzi* antigen that interacts with the  $\beta_1$ -adrenergic receptor and modifies myocardial contractile activity. *Mol Biochem Parasitol*. 2003;127:169-77

43- Goin JC, Perez C, Borda E, Sterin BL. Interaction of human chagasic IgG with the second extracellular loop of the human heart muscarinic acetylcholine receptor: functional and pathological implications. *FASED J*. 1997;10:77-83.

44- Ribeiro AL, Giménez LE, Hernández CC, de Carvalho AC, Teixeira MM, Guedes VC, et al. Early occurrence of anti-muscarinic autoantibodies and abnormal vagal modulation in Chagas disease. *Inter J Cardiol*. 2007; 117:59-63.

45- Goin JC, Borda ES, Auger S, Storino R, Sterin-Borda L. Cardiac M2 muscarinic cholinergic activation by human chagas autoantibodies: association with bradycardia. *Heart* 1999; 82: 273-8.

46- Pascual J, Borda ES, Sterin-Borda L. 1987. Chagasic IgG modifies the activity of sarcolemmal ATPases through a  $\beta$  adrenergic mechanisms. *Life Sci* 40: 313-319.

47- Sterin-Borda L, Perez Leiros C, Goin JC et al . Participation of nitric oxide signaling system in the cardiac muscarinic cholinergic effect of human chagasic IgG. *J Mol Cell cardiol* 1997; 29: 1851-1865



- 48- Hoebeke, J. Autoinmunidad contra receptores cardiovasculares : implicaciones estructurales y funcionales. Rev arg de cardiol, mayo-junio 1995, vol . 63, n°3.
- 49- Sterin-Borda L, Perez Leiros C, Wald M, Cremaschi G, Borda, ES. 1988. Antibodies to  $\beta_1$  and  $\beta_2$  adrenoceptors in Chagas' disease. Clin exp Immunol 74: 349-354.
- 50- Sterin-Borda L, Borda E. Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of chagasic peripheral dysautonomia. Ann NY Acad Sci 2000; 917: 273-280
- 51- Sterin-Borda L, Perez Leiros C, Goin JC, Cremaschi G, Genaro A, Vila Echague A, Borda E. 1997. Participation of nitric oxide signaling system in the cardiac muscarinic cholinergic effect of human chagasic IgG. J Mol Cell Cardiol 29: 1851-1865.
- 52- Mitelman J, Gimenez L et al, Anticuerpos antirreceptores a neurotransmisores y su correlación con la alteración de la dispersión del QT y de la frecuencia cardiaca. Reblampa 2006. 19 (3):408-415
- 53- Cossio PM, Diez C, Szarfman A, Kreutzer E, Candiolo B, Arana RM. Chagasic cardiopathy. Demonstration of a serum gamma globulin factor which reacts with endocardium and vascular structures. Circulation 1974;49:13-21.
- 54- Borda E, Pascual J, Cossio P, De La Vega M, Arana R, Sterin Borda L. A circulating IgG in Chagas. disease which binds to betaadrenoceptors of myocardium and modulates their activity. Clin Exp Immunol 1984;57:679-86.
- 55- Prata A. et al. Características de muerte súbita como no esperada en la enfermedad de Chagas. Rev. Bras. Med. Trop. 1986.
- 56- Bestetti RB, Freitas OC, Muccillo G, Oliveira JSM. Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with Chagas' disease. Eur Heart J 1993; 14:1610-14.
- 57- Lopes ER, Cunha LFLR, Santos TAM, et al. Variações circadianas diárias e semanais na morte súbita da Doença de Chagas. Arq Bras Cardiol 1993; 61: 345-8
- 58- Rassi Jr A, Rassi AG, Rassi SG, Rassi Jr L, Rassi A. Arritmias ventriculares na doença de Chagas. Particularidades diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. Arq Bras Cardiol 1995; 65: 377-87.
- 59- Rassi A, Rassi SG, Rassi A. Morte súbita na doença de Chagas. Arq Bras Cardiol 2001; 76: 75-85.
- 60- Registro Contak latinoamericano: experiencia en la argentina. Rev Fed Arg Cardiol 2003; 32: 61-65
- 61- Dubner S. A Latin American Registry of Implantable Cardioverter Defibrillators: The ICD-LABOR Study. Ann Noninvasive Electrocardiology 2005;10 (4):420-428.

- 62- José L Ramos, Claudio Muratore et al. Prevención primaria y secundaria de muerte súbita en el ICD Registry Latin America Laboratorio de Arritmias, UNAM. Medtronic Latinoamérica
- 63- A. Rassi Jr., A. Rassi, S.G. Rassi, Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies, *Circulation*, 115:1101-1108, (2007)
- 64- A. Rassi Jr., A. Rassi, W.C. Little, S.S. Xavier, S.G. Rassi et al., Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas heart disease, *New England Journal of Medicine*, 355(8):799, (2006)
- 65- Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Durán D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol* 1994; 43: 27-38.
- 66- Silva RMFL. Valor preditivo das variáveis clínicas e eletrofisiológicas nos pacientes com cardiopatia chagásica crônica e taquicardia ventricular não-sustentada – Análise terapêutica – (Tese). São Paulo: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, 1997: 147p.
- 67- Garzon SAC, Lorga AM, Jacob JLB, et al. Predictors of mortality in chronic Chagas heart disease – long-term follow-up of 987 subjects for up to 22 years. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(suppl C): 107C.
- 68- Rassi Jr A, Waktare JEP, Rassi SG, et al. Chagas heart disease: long term prognostic significance of nonsustained ventricular tachycardia and left ventricular dysfunction. *PACE* 1999; 22 (Part II): 862. Dias JCP, Kloetzel K. The prognostic value of the electrocardiographic features of chronic Chagas'disease. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1968; 10: 158-62.
- 69- Rassi A. Curva atuarial da taquicardia ventricular sustentada na cardiopatia chagásica crônica. In: *Anais do IV Simpósio Brasileiro de Arritmias Cardíacas*. Recife 1987: 129.
- 70- Santana O. Arritmia ventricular e evolução clínica de pacientes na fase crônica da doença de Chagas (Dissertação de Mestrado). Salvador: Universidade Federal da Bahia, 1987: 50p.
- 71- Carrasco HA. Factores pronósticos en la evolución de la cardiopatia chagastica cronica. *Rev Fed Arg Cardiol* 1988; 17: 247-50.
- 72- Rassi Jr A, Rassi AG, Rassi SG, Rassi Jr L, Rassi A. Relação entre sintomas, disfunção ventricular e arritmia ventricular na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59 (supl II): 182. Mady C, Cardoso RHA, Pereira-Barretto AC, Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90: 3098-102.

- 73- Bestetti RB, Dalbo CMR, Freitas OC, Teno LAC, Castilho OT, Oliveira JSM. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology* 1994; 84: 261-7.
- 74- Rabinovich R, Muratore C, Iglesias R, et al. Time to first shock in implantable cardioverter defibrillator (ICD) patients with Chagas cardiomyopathy. *PACE* 1999; 22:202-205.
- 75- Cardinali-Neto A, Greco OT, Bestetti RB. Automatic implantable cardioverter defibrillator in Chagas' heart disease patients with malignant ventricular arrhythmias. *PACE* 2006; 29:467-470.

## IX- Tablas y figuras

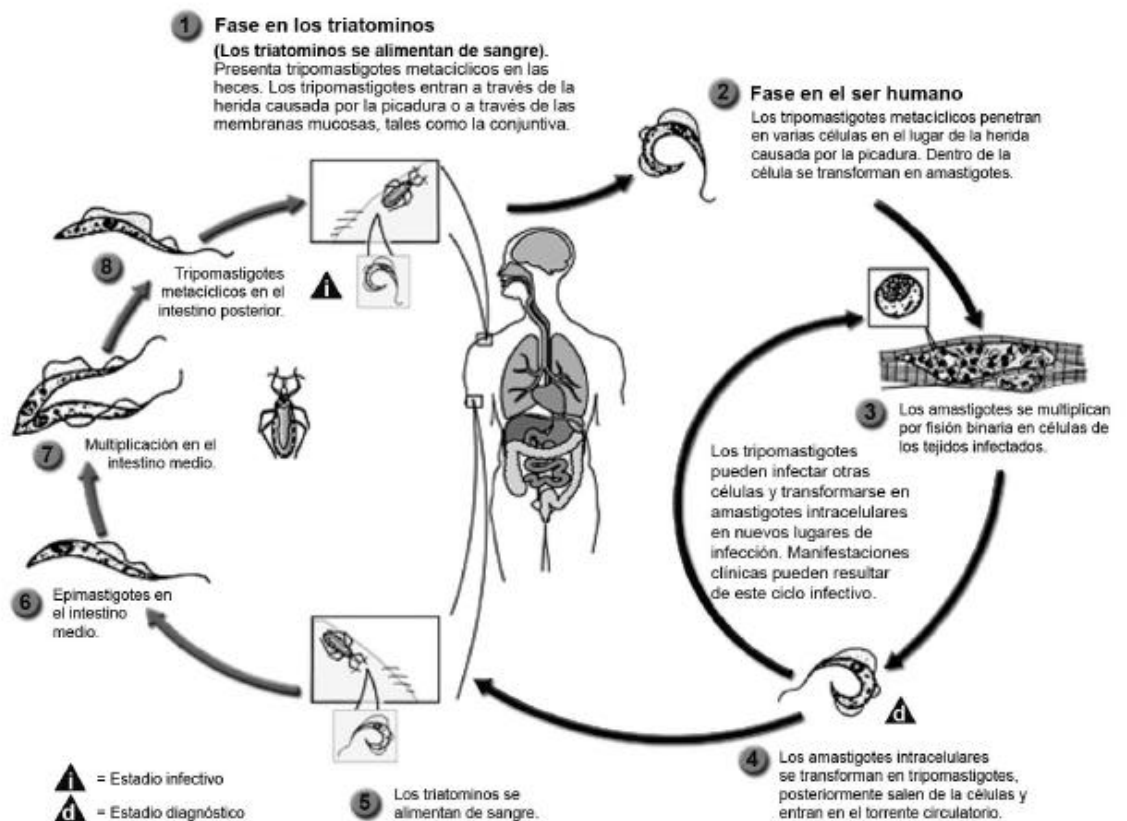
**Tabla 1**

Numero de afectados	2.300.000	7,2 % de la poblacion total
Indice de infestacion domiciliaria	2 %	0,01 % en Jujuy a 23,42% en San Juan
Incidencia de Chagas congénito	2,4 %	
Incidencia en bancos de sangre	3,06 %	
Alto riesgo de transmision	Formosa, Chaco, Cordoba, Santiago del Estero, San Juan, Mendoza, La Rioja	Seroprevalencia en Rio Negro, 1,1% Seroprevalencia en Santiago del Estero, 35,5%
Controlada la infección	Jujuy, Rio negro, Neuquen, Entre Rios.	
Prevalencia de Miocardiopatia	Estudio REMIDA	5,9 %
Prevalencia de ICC	Estudio HOSPICAL	5,47 %
Resincronizadores	Estudio CONTAK	21 %

Situación Actual de chagas en Argentina. Año 2010

Tomado de Mitelman-Gimenez: Enfermedad de Chagas -Maza en las grandes ciudades

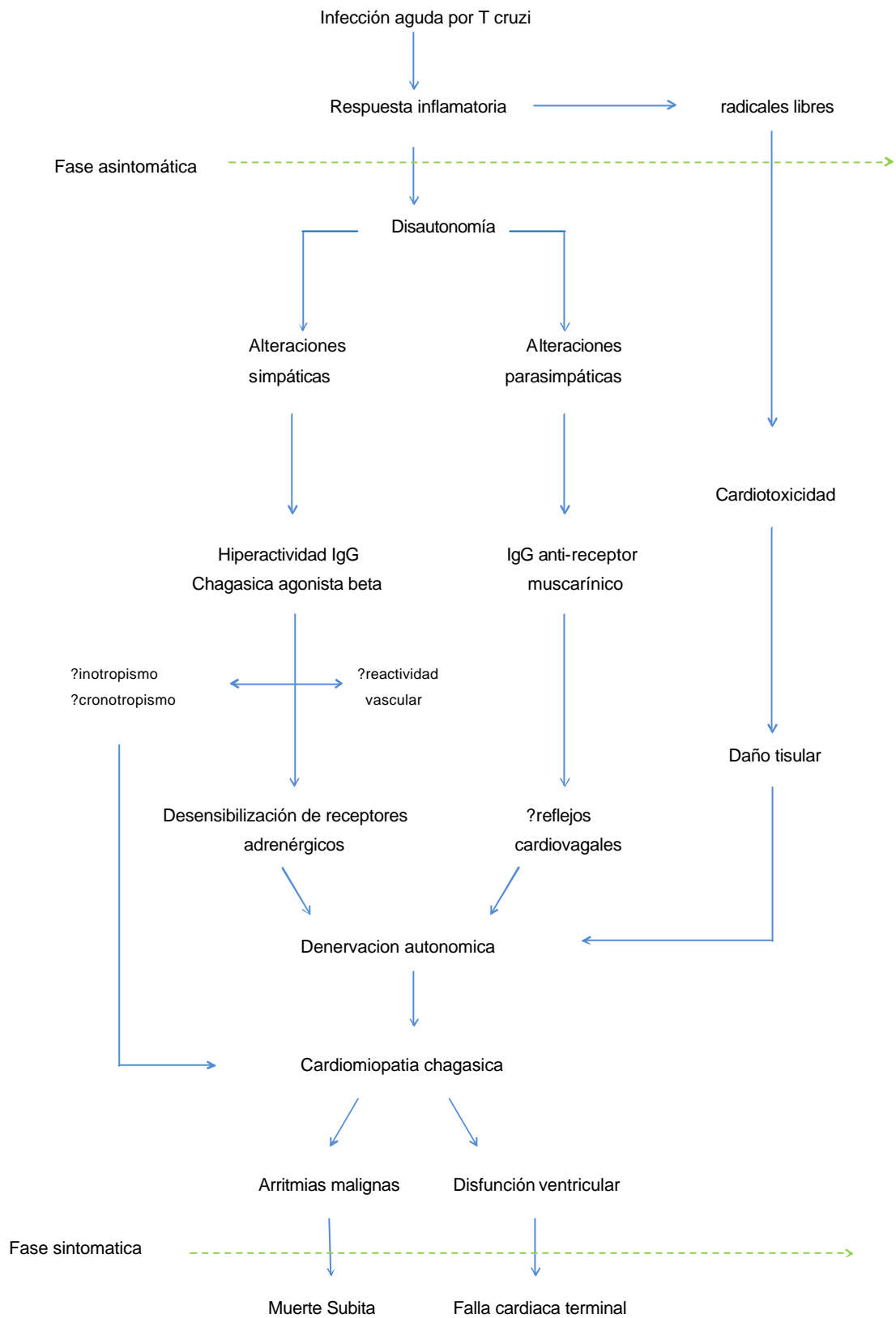
**Figura 1**



Ciclo vital de Tripanosoma cruzi.

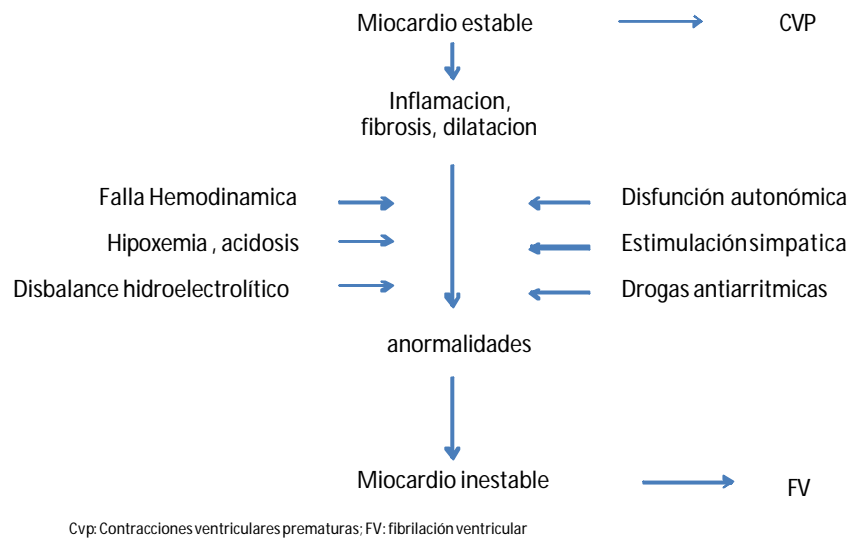
Modificado de [dpd.cdc.gov/dpdx/html/TrypanosomiasisAmerican](http://dpd.cdc.gov/dpdx/html/TrypanosomiasisAmerican)

**Figura 2**



Fisiopatología de la disfunción autonómica en la enfermedad de chagas. Morillo C. Guzman J, Función autonómica y enfermedad de Chagas

**Figura 3**



Interacción de factores estructurales, funcionales y desencadenantes de arritmias ventriculares

## Tabla 2

Predictores de riesgo de muerte súbita en enfermedad de chagas

<b>Predictores mayores</b>
- Disfunción ventricular
- Taquicardia ventricular no sostenida en monitoreo Holter o test de ejercicio
- Taquicardia ventricular sostenida
- Pacientes sobrevivientes de un paro cardiopulmonar
- Bradiarritmias severas (disfunción del nodo sinusal o bloqueo AV completo)
- Síncope
<b>Predictores menores</b>
- Potenciales tardíos
- Presíncope
<b>Variables sin valor pronóstico</b>
- Complejos ventriculares prematuros aislados en monitoreo Holter
- Bloqueo de rama derecha aislado
- Inducción de TV o FV polimórfica con estimulación ventricular programada

Variables bajo investigación
- Dispersión del intervalo QT
- Variabilidad de la frecuencia cardíaca

FV: Fibrilación ventricular; TV: taquicardia ventricular.