

CAPÍTULO 24

Trypanosoma cruzi. Enfermedad de Chagas-Mazza

Rubén Storino

Problemática actual

Como señala Morin (2003), vivimos bajo el imperio de los principios de disyunción, reducción y abstracción, producto del “*paradigma de simplificación*”. De este modo, no hay asociación entre los elementos disjuntos del saber, ni posibilidad de engranarlos y reflexionar sobre ellos. Se pierden así, tanto la visión holística del problema, como la posibilidad del pensamiento complejo, el cual aspira a un saber no parcelado, no dividido, no reduccionista y que ha quedado limitado casi al “sentido común”.

La enfermedad de Chagas, es quizás, uno de los testimonios más significativos de esta situación. Descubierta en 1909 por Carlos Chagas, desde entonces se han acumulado cada vez más los conocimientos sobre los distintos aspectos de esta afección, desde el *Trypanosoma cruzi* (agente etiológico), pasando por los triatomíneos (vectores), la epidemiología, las formas clínicas, la terapéutica, hasta llegar a la cardiopatía chagásica. Sin embargo, paralelamente se ha descuidado al ser humano que la padece, desde el portador al enfermo. Es que ese abandono del hombre real que la sufre y de la comunidad en riesgo de contraerla no es casual, porque el Chagas representa también el paradigma de las “*enfermedades de la pobreza en América Latina*”.

En efecto, se estima que 100 millones de personas viven bajo el permanente riesgo de contraer la enfermedad, desde México a la Argentina, de los cuales 24 millones estarían infectados por el parásito y 6 millones serían cardiopatas debido al Chagas (Storino et al., 2003). La inmensa mayoría de estas personas procede de áreas rurales pobres, atestadas de vinchucas, habitando ranchos de barro y paja y sobreviviendo a la miseria cotidiana.

Por otra parte, el Chagas también representa el paradigma de la “*estigmatización y discriminación*”, como ha ocurrido con muchas enfermedades a través de la historia, caso de la lepra, la peste, la sífilis (Storino, 2008). Hasta el año 2007 se solicitó en Argentina la serología pre ocupacional para Chagas para acceder a cualquier trabajo (lo que en la práctica significaba el rechazo laboral si era positivo). A partir de la sanción de la ley 26.281 promulgada el 4/9/2007 es de esperar que se revierta esta situación histórica de discriminación y marginación laboral.

Generalidades

La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas (llamada así en honor a su descubridor) es una afección parasitaria hemática e hística, causada por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi*, hematófilo pero que anida en los tejidos, especialmente miocárdico, produciendo en el 25% de los afectados lesiones cardíacas irreversibles luego de un largo período evolutivo (Storino, 1994; 1998).

La infección es transmitida por vía vectorial a partir de insectos hemípteros hematófagos de la familia de los triatomíneos, comúnmente llamados vinchucas, siendo el más importante en Argentina el *Triatoma infestans*, por su adaptación ecológica a la vivienda rancho (Porcasi, 2006). La infestación se realiza por medio de las deyecciones contaminantes de estos insectos que penetran por las excoriaciones de la piel producidas por el rascado luego del escozor que causa la picadura de la vinchuca (Storino, 1994; 1998).

Sin embargo, esta forma tradicional de transmisión vectorial en área rural ha sido en muchas regiones, debido a las migraciones internas, reemplazada epidemiológicamente por la contaminación humana-humana en área urbana, en donde el pasaje se realiza a través de la sangre del infectado al sano, sin intervención de la vinchuca (Schmunis, 2007). Esto ha dado origen al llamado 4° ciclo o urbanización de la enfermedad de Chagas, caracterizado por el contagio por vía connatal, por vía transfusional y por vía del trasplante de órganos (Storino, 1994; 1998).

De esta forma, la enfermedad de Chagas ha superado las fronteras de su área endémica (tradicionalmente extendida desde el paralelo 40° de latitud Norte al 45° de latitud Sur), por lo que se han reportado casos en los Estados Unidos e incluso en Europa (Schmunis, 2007).

La enfermedad de Chagas se inicia generalmente en la infancia donde cursa la etapa aguda, la mayoría de las veces como síndrome febril de 20 días de duración sin puerta de entrada aparente, pasando luego a un período de latencia o indeterminado en donde casi siempre la enfermedad pasa inadvertida, hasta llegar, alrededor de 30 años después, a la fase crónica en la cual aproximadamente el 25% de los casos evidencia las lesiones cardíacas definitivas (Milei, 2009).

Si bien se desconoce a ciencia cierta por qué algunos individuos evolucionan hacia la miocardiopatía chagásica crónica, 10% hacia las formas graves con insuficiencia cardíaca y arritmias malignas; se han postulado múltiples factores patogénicos, en especial la autoinmunidad (Kierszenbaum, 2005). Sin embargo, las investigaciones recientes han demostrado la presencia del parásito a partir de su DNA en los tejidos mediante la reacción de PCR y el rol de las alteraciones de la microcirculación y del sistema nervioso autónomo como factores importantes del daño miocárdico (Teixeira, 2006).

Por otro lado, el análisis multivariado de los factores epidemiológicos, clínicos y sociales intervinientes aplicados en más de dos mil pacientes evaluados en los últimos años, demostró que el tiempo de permanencia en área endémica, el contagio por vía vectorial, los síntomas y signos de deterioro de la función ventricular y el tipo de trabajo que demande esfuerzo físico, juegan un rol fundamental en la evolución natural hacia la miocardiopatía en estos pacientes chagásicos (Milei, 2009).

Dentro de las complicaciones de la enfermedad de Chagas, las arritmias malignas generalmente asociadas a una mala función ventricular son las causantes más frecuentes de internaciones y mortalidad de estos pacientes (Carod-Artal, 2005).

Aspectos históricos

A modo esquemático podemos dividir el conocimiento sobre la miocardiopatía chagásica en 4 períodos (Elizari, 1999):

1) Primer período (desde 1909 hasta 1917), corresponde a las descripciones originales de Carlos Chagas.

En 1909, Carlos Chagas fue designado por Oswaldo Cruz, del entonces Instituto de Manghinos, para auxiliar grupos humanos que trabajaban en la construcción del ferrocarril de Belo Horizonte a Piraporá, en la localidad de Lassance del Estado de Minas Gerais. En la maraña de enfermedades que los afectaban, Chagas no se limitó a los pacientes, sino que estudió su medio cultural y ecológico y fue entonces cuando prestó atención a aquellos insectos hematófagos que llamaban barbeiros y descubrió en ellos al tripanosoma, que después llevaría el nombre de su maestro Cruz.

A la inversa de Ronald Ross en el paludismo y de Carlos Finlay y Walter Reed en la fiebre amarilla, que buscaron el vector a partir de la enfermedad, Chagas buscó la enfermedad intuida a partir del vector. En efecto, encontró el insecto, consideró sus hábitos y su relación cultural y ecológica con distintos hospedadores, incluyendo el hombre y propuso el cuadro clínico, cuyo síndrome precisarían los investigadores que siguieron su obra (Storino, 1994).

Sin embargo, el error de Carlos Chagas de confundir el bocio de origen endémico como supuesta tiroiditis chagásica. El no reconocer suficiente importancia a los compromisos viscerales, significó el descrédito de él y la desconfianza hacia su descubrimiento.

2) Segundo período (desde 1917 hasta 1940).

Hasta 1927 corresponde a la etapa de duda en la relación patogénica entre la presencia del parásito en la sangre de los pacientes y la miocarditis descrita por Chagas. De allí en adelante sobreviene el redescubrimiento y el afianzamiento de la enfermedad a partir de Salvador Mazza y la pléyade de médicos colaboradores de la MEPRA (Misión de Estudios de Patología Regional Argentina), en especial Miguel Jörg, registrando más de 1400 casos de la enfermedad y efectuando alrededor de 100 necropsias. Sin embargo, se publicaron muy pocos casos de miocarditis crónica.

3) Tercer período (desde 1940 hasta 1970).

Corresponde al período de confirmación y ampliación del conocimiento de la miocardiopatía chagásica crónica, tanto desde el punto de vista electrocardiográfico como anatomopatológico. Se describieron los primeros casos de Chagas congénito y se avanzó en el diagnóstico serológico. Los estudios epidemiológicos permitieron distinguir diferentes formas evolutivas de la enfermedad, según diversas regiones y países analizados.

4) Cuarto período (desde 1970 hasta la actualidad).

Corresponde al avance del conocimiento de los distintos mecanismos involucrados en la patogenia de la miocardiopatía chagásica crónica, su diagnóstico precoz y el estudio y tratamiento de sus manifestaciones clínicas y complicaciones.

Epidemiología

La transmisión de la enfermedad de Chagas dependería en mayor medida y en el medio rural de la tríada ecológica clásica constituida por: 1) el agente, 2) el vector, y 3) el hospedador. El agente dado por el *Trypanosoma cruzi*, el vector representado por el triatomo, especialmente el *Triatoma infestans* (vinchuca) adaptado ecológicamente a la vivienda humana, y el hospedador, determinado por el hombre y los animales domésticos y silvestres (Storino et al., 2003).

Se ha llamado "ciclo enzoótico primitivo" a la preexistencia del *T. cruzi* entre triatomos y pequeños mamíferos en un ámbito ecológico silvestre. Fue el hombre el que, al introducirse a vivir en él, creó las condiciones para el ciclo del que es víctima. Se insiste en dos consecuencias principales de la irrupción humana: la vivienda precaria y la devastación del ambiente circundante (Milei, 2009).

A la etapa histórica de la "enzootia primitiva" sigue una de domiciliación de los triatomos que se instalan en convivencia con el hombre. El contacto masivo de éste con el vector creó la epidemia de las zonas rurales en un período en que la deforestación para el cultivo, coincidió con la concentración de la propiedad agraria. Tareas con mano de obra intensiva como el cultivo, trajeron trabajadores dependientes a viviendas precarias.

Posteriores fenómenos socioeconómicos condicionaron la despoblación de amplias zonas agrarias y la suburbanización generada por la migración interna como "estrategia de supervivencia". Ellos originaron la "suburbanización" de la epidemia originaria hasta llegar a afectar las grandes ciudades sudamericanas extendiéndose de este modo la enfermedad al medio urbano (Dias, 2007).

Las características de la vivienda primitiva, generalmente tipo rancho, de paredes de barro sin revoque y con techo de paja o ramas, la mayoría de las veces descuidada, crean el ambiente propicio para el contacto entre hombre y vinchuca.

Sin embargo, el problema ecológico de la enfermedad de Chagas no se reduce al rancho, dado que es indispensable controlar el espacio perimetral contiguo a la vivienda humana y los galpones y corrales aledaños, lo que constituye según Jörg, la modificación del biotopo perihabitacional. Esto consiste en crear alrededor de la vivienda humana rural, incluso suburbana, un espacio perimetral limpio, libre de malezas, despojado de madrigueras o refugios de animales silvestres, verdaderos focos de proliferación de vinchucas (Storino et al., 2003).

La evolución histórica desde el punto de vista epidemiológico ha sido trasladar una afección desde el ciclo selvático, pasando por el peridoméstico y domiciliario rural hasta llegar al urbano, dadas las necesidades socio-económicas que condicionaron la modificación de la ecología, la

fabricación de viviendas precarias y la migración hacia las ciudades, en busca de mejores condiciones de vida. Esta última situación llevó a que la enfermedad de Chagas en área urbana siga un ciclo humano-humano, prescindiendo de la vinchuca, dado por la transmisión congénita, transfusional y por trasplante de órganos, del *T. cruzi* (Storino et al., 2003; Schmunis, 2007). En el cuadro 1 se esquematizan los diferentes ciclos de la enfermedad de Chagas.

Ciclo biológico

La transmisión se realiza a partir de vinchucas parasitadas por el *Trypanosoma cruzi*, quienes se alimentan de sangre, dado su hábito hematófago, de los mamíferos y eventualmente del hombre. Este último contrae la infección por un fenómeno secundario a la picadura, dado que las vinchucas tras sorber sangre, expelen heces semilíquidas con gran cantidad de formas infectantes del *T. cruzi*, albergados hasta ese entonces en el intestino del insecto. La picadura del insecto provoca escozor, por lo que el individuo inevitablemente se rasca en dicha zona para calmar el prurito, provocándose excoriaciones casi imperceptibles en la piel, por donde penetran los *T. cruzi* expelidos en las heces (Storino et al., 2003; Milei, 2009).

Luego de ingresar al organismo a través de esta puerta de entrada, generalmente cutánea, a veces mucosa, los *T. cruzi* se diseminan por el torrente sanguíneo alcanzando los distintos órganos, aunque afectan preferentemente el corazón, músculos, sistema nervioso, aparato digestivo y sistema reticuloentotelial (Storino, 1994; 1998).

En estos tejidos, el protozoo se reproduce por fisión binaria, multiplicándose rápidamente y pasando luego por una forma no flagelada llamada amastigote.

En cada localización hística los amastigotes forman verdaderos nidos y producen complejos fenómenos de destrucción, reacción inflamatoria e inmunopatológicos que participarán en la patogenia de las lesiones y prolongarán la enfermedad.

Después de alrededor de diez duplicaciones, los amastigotes se diferencian en tripomastigotes circulantes los que, previa ruptura de la célula hospedadora, son liberados a la circulación. Los parásitos circulantes invaden otras células del organismo, vuelven a multiplicarse en ellas y a diferenciarse a tripomastigotes, repitiéndose así el ciclo. Esto genera una parasitemia persistente con oferta constante de parásitos para el vector, que al sorber sangre reinicia la transmisión de la enfermedad. Si bien el número de parásitos circulantes se verá limitado por la respuesta inmune del hospedador, éste será incapaz de erradicarlos.

El ciclo evolutivo prosigue cuando una vinchuca libre de infección se contamina al alimentarse del mamífero o del hombre parasitado. Los parásitos circulantes ingeridos se diferencian a esferomastigotes, los que se multiplican en el estómago del vector y son los responsables de la persistencia de la infección del insecto. Luego los esferomastigotes se diferencian a epimastigotes, que también se multiplican en su progresión por el tubo digestivo hacia la ampolla rectal y allí en parte se diferencian a tripanosomas metacíclicos. Este insecto parasitado, cuando vuelva a sor-

ber sangre para alimentarse, eliminará con las heces los tripanosomas infectantes, que al ingresar en otro mamífero o eventualmente otro hombre reiniciarán el ciclo evolutivo natural de la enfermedad (Storino, 1994; 1998) (Figura 1)

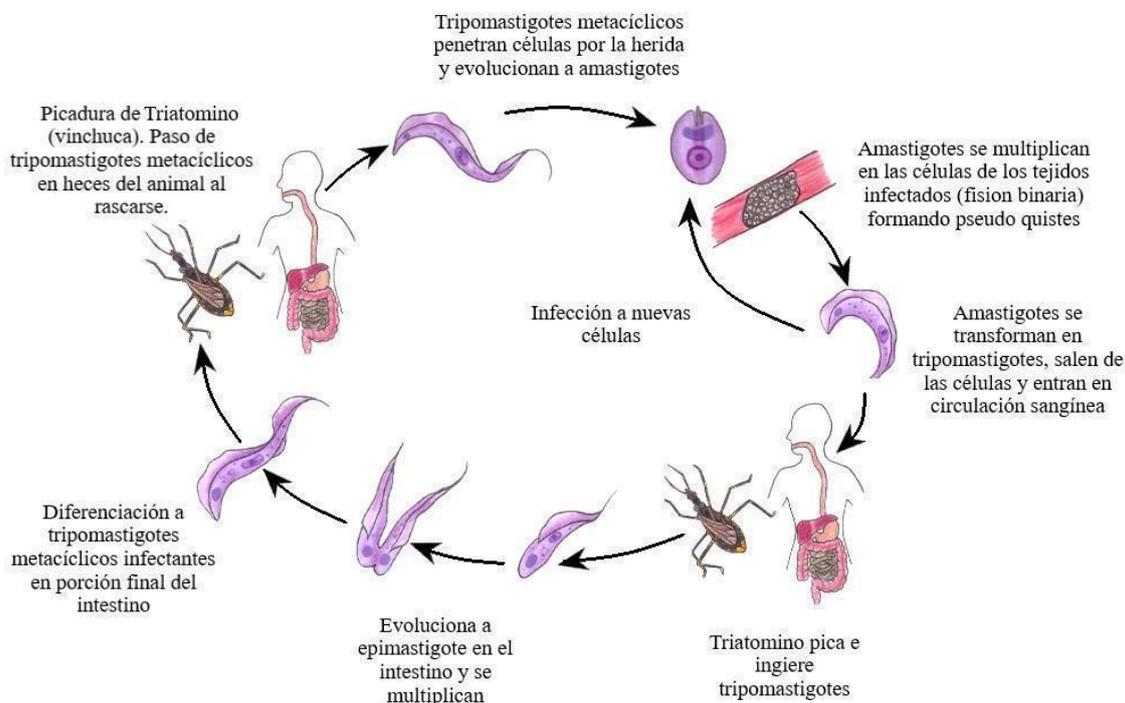


Figura 1. Ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi*

Patogenia

Las alteraciones que se produzcan en los distintos órganos afectados, y en especial el miocardio, en la evolución natural de la enfermedad de Chagas dependerán de múltiples factores que intervienen en la patogenia de las lesiones, especialmente la persistencia del parásito, la actividad inmunológica del hospedador y los fenómenos de destrucción tisular y reemplazo por fibrosis.

La infección humana no sigue un protocolo preestablecido, dado que va a depender del número y naturaleza de los parásitos infectantes, del momento de la infección, de las características genéticas del individuo, del estado nutricional e inmunológico, de la posibilidad de reinfecciones y de la existencia de patologías asociadas y sobreagregadas.

Si bien se ha avanzado en el conocimiento de los mecanismos intervinientes en la patogenia de la enfermedad de Chagas, aún no sabemos a ciencia cierta todo el desarrollo por el cual alrededor del 25% de los pacientes evolucionan hacia la cardiopatía chagásica crónica, quedando el 75% restante en la etapa crónica indeterminada sin lesiones evidentes.

Sin embargo, podemos decir que a través del análisis comparado evolutivo de los distintos pacientes chagásicos se ha logrado inferir que hay ciertos factores que condicionarían una mayor probabilidad hacia la cardiopatía chagásica, a saber:

A) Predisposición genética: Si bien no hay confirmación total al respecto, existiría la posibilidad de que la presencia de ciertos genes facilitaría el desarrollo de la cardiopatía chagásica crónica. Con respecto a esto, debemos señalar que existe un concepto tradicional por el cual la enfermedad de Chagas en los aborígenes latinoamericanos que no se cruzaban con los blancos era más benigna, como si existiera una tolerancia natural a la infección.

B) Cepas parasitarias: Aunque aparentemente, todos los *T. cruzi* parecen iguales, no lo son, puesto que existen cepas con mayor patogenicidad que causan mayor daño, como se ha demostrado en estudios experimentales. En este sentido, las diferencias territoriales que se observan en la prevalencia de cardiopatía chagásica entre distintas provincias argentinas avalaría este criterio. Además, sería peor aún, ser inoculado sucesivamente por vinchucas con diferentes cepas de *T. cruzi*.

C) Déficit inmunológico: La evolución hacia la cardiopatía chagásica crónica también podría estar determinada por un déficit en la respuesta inmune, debido a una carencia alimentaria crónica, sobre todo como deficiencias cualitativas y cuantitativas desde la infancia (déficit proteico y vitamínico).

D) Desnutrición: Ligada con la anterior, podemos agregar que condiciona una debilidad adquirida para que el organismo se defienda correctamente en la agresión parasitaria. Esto ha sido comprobado experimentalmente con ratones hipoalimentados o sometidos a carencias de arginina, folatos, vitaminas B12, B6, E y glutamina.

E) Cantidad de inoculaciones: Esto se encuentra ligado a la permanencia viviendo en zona endémica y en contacto con la vinchuca, de manera tal que las reinfestaciones por *T. cruzi* no sólo son frecuentes, sino continuas. En este sentido, hemos observado y comprobado estadísticamente que la evolución natural del chagásico porteño que fue inoculado en forma ocasional en una sola oportunidad, es mucho más benigna que el chagásico oriundo de Santiago del Estero o Chaco, inoculado innumerables veces en su vida con el *T. cruzi*.

F) Factores agregados: Si bien es difícil determinar el grado de importancia de los distintos factores que aumentan la posibilidad de daño miocárdico en los pacientes chagásicos; podemos decir que el alcoholismo, las enfermedades intercurrentes (en especial las que afectan al corazón como la hipertensión arterial e incluso la diabetes, con la alteración de la miocirculación), podrían acelerar el deterioro cardíaco.

Existen algunas evidencias, que el tipo de trabajo que requiere gran esfuerzo físico incide negativamente en la evolución del paciente chagásico con algún grado previo de compromiso miocárdico.

Con respecto a los mecanismos patogénicos involucrados, son varios los que han sido señalados por distintos autores (Storino et al., 2003; Milei, 2009; Kierszenbaum, 2005; Teixeira, 2006; Coronado, 2006; Cunha-Neto, 1999; Kaduo Arai, 2006; Janes, 2002) como los responsables principales del daño miocárdico y consecuentemente, de la cardiopatía chagásica crónica, teniendo vigencia los siguientes, a saber:

I) Lesión por el *Trypanosoma cruzi*: En las formas crónicas los nidos parasitarios son relativamente escasos o ausentes, lo que no concuerda etiopatogénicamente con la frondosidad de la miocitolisis y la fibrosis (Storino, 1994; Coronado, 2006).

Sin embargo, últimamente se ha demostrado que, si bien la presencia de parásitos visibles microscópicamente es excepcional a nivel de las lesiones inflamatorias, el empleo de técnicas de mayor sensibilidad, inmunohistoquímica con anticuerpos específicos y, en especial la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permitió comprobar que existen elementos parasitarios, antígenos o fragmentos de genoma, coincidentes con las lesiones inflamatorias (Coronado, 2006; Janes, 2002; Andrade, 2006). Como contrapartida, estos componentes no se encuentran en las áreas cardíacas indemnes o en aquellas en las que existe fibrosis con ausencia de actividad inflamatoria.

II) Lesión inducida por la respuesta autoinmune del huésped: Este mecanismo está avalado por las siguientes demostraciones desarrolladas durante las últimas décadas que siguiendo a Laguens (Laguens, 1999) son que: 1). existe mimetismo molecular entre el parásito y los antígenos del huésped, 2). aparecen autoanticuerpos que reconocen epitopes cardíacos durante la fase crónica de la infección, 3). la inmunización de animales con la totalidad del parásito, con fragmentos del mismo o con antígenos bioquímicamente definidos provoca miocarditis y alteraciones electrocardiográficas, 4). los linfocitos B de los infiltrados inflamatorios del corazón elaboran anticuerpos contra antígenos miocárdicos, 5). de esas mismas lesiones se aíslan clones de linfocitos T que reaccionan con epitopes cardíacos, 6). es posible inducir alteraciones tisulares en el corazón y en nervios mediante la transferencia de linfocitos de animales infectados en animales singeneicos vírgenes de infección.

Por otra parte, Cunha Neto (Cunha-Neto, 1999) postula que la presencia de un infiltrado patogénico en la cardiopatía chagásica es un proceso con múltiples pasos donde las características inmunológicas del huésped previas a la infección, tales como el balance de citoquinas o el repertorio de células T con reactividad cruzada son determinantes mayores.

La infección sistémica por *T. cruzi* funciona como gatillo y amplificador, generando células T patogénicas “experimentadas” en individuos susceptibles que podrían migrar al corazón y producir daño cardíaco (Cunha-Neto, 1999).

III) Lesión microvascular: Este mecanismo explicaría que la alteración de la microcirculación que irriga pequeños volúmenes de tejido miocárdico causaría las lesiones focalizadas.

Avalando esta teoría se han descripto diversos hallazgos, tanto en necropsias como en modelos experimentales, a saber según Milei (Storino, 1994; Milei, 2009): 1) irregularidades y constricciones de las arteriolas intramiocárdicas, acompañadas de intensa miocitolisis, 2) progresiva descapilarización, con desorganización de la red capilar por infiltración inflamatoria, 3) agregados plaquetarios y trombos oclusivos, 4) áreas de vasoconstricción vascular focal, microaneurismas, dilatación y proliferación de microvasos, 5) acción inflamatoria y enzimática del parásito que a través de la neuraminidasa removería el ácido siálico de la superficie de miocitos y células endoteliales lo que alteraría la homeostasis intracelular del calcio.

IV) Lesión del sistema nervioso autonómico: El daño sería el resultante de la denervación por destrucción de neuronas y fibras nerviosas de manera difusa en diversos lugares del organismo, lo que explicaría el hallazgo de megavísceras y cardiopatía, con lesiones de los ganglios autonómicos y fibras nerviosas cardíacas (Storino, 1994; Storino, 1998).

En los últimos años diversas investigaciones (Kaduo Arai, 2006; Medei, 2007; Ribeiro, 2007) demostrarían que en algunos pacientes existirían autoanticuerpos contra receptores α -adrenérgicos y muscarínicos colinérgicos cardíacos que causarían un bloqueo progresivo de los receptores a neurotransmisores con denervación simpática y parasimpática.

Como hemos visto, son varias las teorías y los mecanismos involucrados para explicar las lesiones cardíacas. De todos modos, ninguno de ellos alcanza a ser convincente por sí solo, por lo que es válido suponer que existirían múltiples factores que nos llevarían a plantear una teoría mixta o combinada, donde cada uno de ellos tendría un rol protagónico, aunque no exclusivo. En tal sentido, teniendo en cuenta lo referido anteriormente hemos esquematizado las diferentes etapas patogénicas a partir del ingreso del *T. cruzi* en el organismo, a saber (Storino et al., 2003; Storino, 1998):

1- Primo infección: Cuando los parásitos ingresan al individuo, generalmente a partir de la puerta de entrada cutánea por la picadura y deposiciones de la vinchuca y con las excoriaciones causadas por el rascado de la piel se producen antígenos (Ag) parasitarios, participando en primer término la respuesta inmune de los ganglios linfáticos satélites regionales. Los Ag parasitarios son captados por los macrófagos, interviniendo luego los linfocitos T, aptos para la respuesta inmune, que inducen a la proliferación de linfocitos B. Estos últimos producen anticuerpos, que pasan a la circulación y también la presencia de linfoquinas que participarán activamente en la inmunidad humoral.

2- Invasión polivisceral parasitaria con prevalencia miocárdica: Los parásitos que circulan por el torrente sanguíneo se diseminan por los distintos órganos donde se anidan, determinando una invasión polivisceral. De todos los tejidos afectados, el miocardio es el que va a tener mayor implicancia en la evolución posterior de la enfermedad. Dentro del músculo cardíaco se forman múltiples nidos parasitarios que permanecen en ese estado durante muchos años, incluso toda la vida. Sin embargo, generalmente estos nidos de parásitos se abren, produciéndose la diseminación hematológica, pero dejando Ag del *T. cruzi* localmente, lo que constituye una marcación inmunológica del miocardio. Es probable que el líquido del nido concentrado en Ag del *T. cruzi* que se adsorben dentro del miocardio, desempeñen un rol en las lesiones futuras.

3- Reiteración del ciclo invasión del miocardio y diseminación, con incremento de antigenia y formación de inmunocomplejos: Tras múltiples nidos y su apertura quedan marcadores inmunoattractivos. De manera tal que se plantea qué implicancia tienen en las lesiones los inmunocomplejos, los antígenos adsorbidos e inclusive la posible transferencia citogenética del parásito al tejido infectado. Este fenómeno se inicia en las áreas menos diferenciadas del sistema excitoconductor y luego en el miocardio.

4- Atracción de linfocitos B sensibilizados y comandantes de macrófagos a las áreas miocárdicas: Se produce una miocitolisis celular que sería inicialmente por apoptosis y secundariamente por necrosis. Los linfocitos B, población “killer” específicamente sensibilizados atacan áreas marcadas por antígenos fijados. Se produce la desnaturalización del endotelio capilar comisionando a linfocinas, con la intervención de macrófagos, factor de necrosis tumoral alfa, interleukina 1.6, que invaden el área e inician la miocitolisis. Esta última incita la fibronectina de origen histioblástico, generando fibrosis.

5- Activación circulatoria de anticuerpos contra miocardio marcado (anticuerpos de autoagresión): Se produce una miocitolisis humoral. Esto se genera al destruirse el miocardio, dado que se constituyen Ag polimórficos y politópicos, cada uno de los cuales se convierte en generador de un anticuerpo específico, que pueden ser copatogénicos o simplemente epifenómenos marcadores o acusadores de lesión. También en esta fase se produce una isquemia microfocal extensiva o confluyente por destrucción o anarquía capilar, a lo que se asocian capilares alterados por descapilarización inflamatoria. De modo tal que se produce una miocitolisis tipo asfixia. Es posible también la intervención del complemento hiperactivado.

6- Fibrosis reactiva citoestimulada: En la última fase de las lesiones se produce la fibrosis reticulínica-colágena. Cuando se instala este tejido de reparación, pero inerte desde el punto de vista contráctil, se produce una reducción del volumen de miocardio activo. A esto debe agregarse la destrucción focal múltiple del sistema excito-conductor y la descapilarización con zonas isquémicas. Esta suma terminal de mecanismos conduce a la insuficiencia cardíaca, a la diskinesia o akinesia parietal y al aneurisma ventricular.

El aneurisma ventricular, si bien no es patognomónico de la enfermedad de Chagas, es una de las lesiones más características de la etapa más avanzada de la miocardiopatía chagásica. Su localización especialmente en el ápex o punta del corazón ha generado una serie de teorías patogénicas para explicar su desarrollo, aún no dilucidado. Sin embargo, es probable que el entrecruzamiento anatómico de los haces musculares en la punta del corazón, donde los capilares no llegan hasta el mismo ápex, facilite el comienzo del desarrollo aneurismático. A esto se agrega la descapilarización inflamatoria como fenómeno intrínseco de la patogenia chagásica, la consecuente hipoxia del tejido muscular y el estasis linfático por obstrucción del drenaje debido a la fibrosis a nivel del tabique interventricular. Se produciría el fenómeno de la apoptosis, dado que no hay infiltración inflamatoria local, ni detritus necrótico, seguido de muerte celular atrófica, con la consecuente fibrosis. De este modo se generaría el reemplazo del tejido original, estando conformado ahora por tejido colágeno débil, células dendríticas, y cubiertas endocárdicas y pericárdicas. Luego se instalaría la dilatación aneurismática por mecanismo hemodinámico, dada la presión sanguínea ejercida sobre esta zona muy poco resistente.

Anatomía patológica

Según Jörg la miocardiopatía de la enfermedad de Chagas crónica es un proceso miocardiolítico (*cardiomiopatía*) que compromete también las formaciones diferenciadas del sistema de conducción. Desde el punto de vista anatomopatológico es una miocarditis; inicial y fugazmente inflamatoria-exudativa; progresivamente mesenquimorreactiva, linfocito-infiltrativa, en muchos casos granulomatosa, con mioatrofia, miocitolisis; inicialmente multifocal diseminada, sucesivamente confluyente extensiva; seguida de reemplazo ex-vacuo por tejido fibroso colágeno (Storino et al., 2003).

El sustrato histológico de las alteraciones descritas corresponde a un proceso de necrosis y fibrosis que tiene lugar en un sinnúmero de focos microscópicos, lo que llevó a Rosenbaum a denominar este cuadro como panmiocarditis microfocal diseminada como afectando a todo el corazón y lógicamente no a todas las fibras miocárdicas (Storino et al., 2003; Milei, 2009). Los infiltrados inflamatorios intersticiales son también microfocales, difusos y panmiocárdicos (Elizari, 1999).

Es una constante en el estudio histopatológico de los corazones con miocarditis chagásica crónica el hallazgo de polimorfismo de los infiltrados inflamatorios, donde coexisten diferentes células, tales como macrófagos, eosinófilos, células plasmáticas, mastocitos, y linfocitos B y T e inclusive se han observado granulomas de células gigantes y epitelioides (Laguens, 1999).

Estos fenómenos inflamatorios se encuentran alternando con zonas de fibrosis en distintos sectores del miocardio, por lo que es posible suponer que el proceso de la miocarditis chagásica presenta una actividad casi constante (Elizari, 1999).

Signología clínica

La enfermedad de Chagas, a semejanza de la sífilis, cursa tres períodos evolutivos (Storino et al., 2003; Storino, 1994; 1998):

1- Período primario o agudo. Llamado de primo infección con puerta de entrada del *T. cruzi* generalmente a través del vector, aunque puede ingresar en forma directa por hemotransfusión, digestiva, congénita o trasplante de órganos. Durante esta etapa se produce una diseminación polihística, configurando un cuadro clínico infeccioso generalizado y también de acuerdo a la afectación visceral, dando origen a una miocarditis aguda y/o meningoencefalitis aguda.

2- Período secundario intermedio, inaparente, latente o crónico indeterminado. Se caracteriza por la disminución de la parasitemia, la atenuación e incluso desaparición de los síntomas. Constituye la etapa silenciosa de la enfermedad, dado que la mayoría de las veces pasa inadvertida.

3- Período terciario o crónico determinado, donde se manifiestan las lesiones definitivas en los órganos blanco, como corazón, aparato digestivo y sistema nervioso, caracterizado por miocardiopatía dilatada, síndrome de disperistalsis, esófago-gastro-entérico, disautonomía y en menor frecuencia neuropsicopatía. Estos pueden presentarse en forma aislada o asociada.

El período agudo dura entre 15 y 30 días, pasando luego a la etapa crónica indeterminada que se prolonga durante 15 a 30 años, permaneciendo en esta situación alrededor del 75% de los chagásicos, mientras que el 25% restante evoluciona a la fase crónica determinada de la enfermedad, con las lesiones irreversibles, especialmente a nivel cardíaco, debido a la interacción de múltiples factores patogénicos, cuyos mecanismos de acción han sido analizados anteriormente en etiopatogenia.

En el cuadro 2 se esquematizan las posibilidades evolutivas en la historia natural de la enfermedad de Chagas. Como podemos ver, todos los individuos contaminados con *T. cruzi* pasan por la fase aguda, aunque solo se evidencie y se diagnostique en el 10% de los casos.

Período agudo

El cuadro más difundido, aunque no el más frecuente, dado que no supera el 10% de los casos agudos, es la infección a nivel ocular, con el signo de Romaña o complejo oftalmo-ganglionar con el “ojo en compota”. Este se caracteriza por una conjuntivitis con celulitis perioftálmica, edema bpalpebral, incluso celulitis malar y geniana, que se acompaña de una adenitis aguda satélite, con predominio preauricular y periesternocleidomastoidea, causada por el ingreso de los tripanosomas luego de la picadura de la vinchuca a nivel palpebral (Storino et al., 2003; Storino, 1994; 1998).

El inconveniente de este signo estriba en el erróneo concepto de que *T. cruzi* ingresa preferentemente por esta vía palpebral, diagnosticándose en la práctica únicamente los pacientes que presentan el Signo de Romaña. Sin embargo, está ampliamente demostrado que en más del 90% de los casos la forma de ingreso pasa inadvertida, o bien tiene una primo infección cutánea no perioftálmica (Storino et al., 2003; Storino, 1994; 1998).

La puerta de entrada cutánea en diferentes partes del cuerpo, aunque en el 70% de los casos en cara, cuello, brazos y antebrazos, se denomina chagoma de inoculación. Este puede conformar distintas variantes, a saber:

a) forunculoide, similar a la lesión estafilocócica, b) erisipelatoide, análogo a la placa de erisipela bacteriana, c) tumuroide, masa esferoide irregular considerada el chagoma típico y d) lupoides, semejante a la reacción focal de una picadura de insecto.

A las lesiones de primoinfección puede agregarse un cuadro polisintomático, como ocurre generalmente en los niños menores de 2 años. En cambio, en los adolescentes y adultos la sintomatología es mínima.

Los síntomas y signos que acompañan el cuadro agudo son: fiebre elevada, generalmente entre 39°C y 40°C los primeros 7 a 10 días que evoluciona a febrícula durante los 10 a 15 días

posteriores (totalizando más de 20 días de fiebre), hepatoesplenomegalia, y diarrea. Con menor frecuencia puede aparecer un cuadro bronquial-catarral, anasarca a veces con edema facial (facies abotagada), poliadenopatías, exantema generalmente morbiliforme y lipochagomas por inflamación de las bolsas genianas de Bichat. También se han descritos cuadros de orquiepididimitis con hidrocele y parotiditis unilateral. El compromiso del sistema nervioso central puede originar inquietud, llanto continuo, insomnio, incluso meningismo, convulsiones y hasta coma transitorio (Storino et al., 2003; Storino, 1994; 1998).

En los casos de evolución desfavorable, que acontece en niños desnutridos, especialmente lactantes, se puede originar una miocarditis y/o meningoencefalitis de mal pronóstico.

El período agudo se caracteriza por la elevada parasitemia, siendo relativamente sencillo el hallazgo del *T. cruzi* por los métodos de investigación directa.

Período crónico indeterminado

Esta etapa de la enfermedad se caracteriza por ser asintomática y en algunos casos oligosintomática, configurando un cuadro la mayoría de las veces con síntomas inespecíficos.

Hay una disminución progresiva de la parasitemia y un incremento concomitante de la respuesta inmune. Esto condiciona que el hallazgo directo del *T. cruzi* sea dificultoso, prefiriéndose el diagnóstico a partir de la búsqueda de los anticuerpos específicos mediante las reacciones serológicas.

Este período puede durar más de 30 años, donde alrededor del 25% de los pacientes desarrollan la etapa crónica determinada con lesiones irreversibles. El resto permanece como forma crónica indeterminada o latente durante toda la vida. Las razones por las cuales unos individuos chagásicos evolucionan hacia el daño orgánico especialmente miocárdico, dependería de la multifactorial patogenia de esta enfermedad (Milei, 2009; Teixeira, 2006; Cunha-Neto, 1999).

De todos modos, la polivisceritis generada durante la etapa aguda por la diseminación hematógena puede inducir la aparición de lesiones subclínicas durante esta etapa indeterminada.

Sin embargo, se ha demostrado en necropsias de individuos chagásicos fallecidos por accidentes que cursaban la etapa crónica indeterminada en forma asintomática y sin lesiones evidentes, la presencia de nidos de amastigotes intramiocárdicos, e incluso signos de miocarditis, pese al electrocardiograma normal.

El balance inmunopatogénico entre la presencia del *T. cruzi* en los tejidos y la respuesta inmune del hospedador que condiciona que no se manifiesten clínicamente lesiones durante esta etapa, se ve desequilibrado cuando sobreviene una inmunodepresión, como sucede especialmente cuando se adquiere el virus HIV. En estos casos se produce una reagudización endógena, con intensa parasitemia a partir del ciclo tejidos-diseminación hemática, causando graves cuadros de encefalitis y miocarditis, que, de no ser diagnosticados y tratados rápidamente, conducen a un desenlace fatal (Auger, 2005).

Esta asociación circunstancial entre el Chagas y el SIDA ha servido para demostrar que la etapa crónica indeterminada o latente no es un período inerte o apagado, sino que es una forma subclínica potencialmente agresiva donde el sistema inmune juega un rol preponderante en evitar la progresión de las lesiones (Auger, 2005).

Período crónico determinado

Esta etapa se caracteriza por las alteraciones definitivas e irreversibles que acontecen en alrededor del 25% de los pacientes chagásicos a nivel del corazón, aparato digestivo y/o sistema nervioso, por mecanismos patogénicos multifactoriales, generalmente después de los 40 años de edad. El diagnóstico etiológico se realiza mediante la correlación clínica y por estudios complementarios de las anomalías encontradas con la serología reactiva por la presencia en sangre de anticuerpos anti-*T. cruzi*.

Miocardiopatía chagásica es la lesión más característica de esta etapa.

Dos formas extremas prevalecen en la cardiopatía chagásica: A) Infiltrativa, con invasión linfoplasmocítica magna de los intersticios miocelulares-vasculares, desorganización conjuntiva y reducción de la red capilar y, B) Fibrosa desde el principio (lesión de Magarinos Torres), en la cual se observa una atrofia miocítica intensa con gran reemplazo fibroso-colágeno y muy escasa infiltración, generalmente con engrosamiento parietal pseudohipertrófico y en menor número de casos con adelgazamiento aneurismático. En la mayoría de los casos se presentan ambas formas mezcladas, en las cuales las proporciones de cada proceso son variables, tanto en magnitud como en localización, determinando que la cardiopatía chagásica sea una afección tan cambiante como complicada (Storino et al., 2003; Milei, 2009).

Desde el punto de vista clínico el paciente con miocardiopatía chagásica crónica puede presentar síntomas aislados, o bien constituir un cuadro polisintomático. Los síntomas más comúnmente referidos son palpitations, disnea de grado variable que abarca desde el esfuerzo hasta el reposo incluso ortopnea, dolor precordial generalmente atípico, aunque a veces opresivo tipo anginoso, mareos casi siempre ocasionales, aunque a veces frecuentes y además cuadros sincopales. También manifiestan otros síntomas inespecíficos como cansancio fácil, astenia incluso matinal y cefaleas reiteradas (Storino, 1994; 1998).

El examen físico en el paciente con miocardiopatía chagásica puede variar desde pocos hallazgos semiológicos hasta el cuadro manifiesto de descompensación cardíaca. Es frecuente encontrar pulso bradicárdico, o bien irregular por arritmia, generalmente extrasistolia ventricular y a veces fibrilación auricular (Storino, 1994; 1998). En la auscultación cardíaca, puede aparecer un 2º ruido desdoblado, originado por un bloqueo de rama derecha, un 3º ruido como expresión de falla ventricular izquierda, o bien un soplo de insuficiencia mitral, consecuente a la dilatación cardíaca y a la modificación del aparato valvular. El resto del examen físico puede mostrar los signos clínicos de la insuficiencia cardíaca, como expresión más avanzada de la miocardiopatía.

En estos casos, es común hallar rales crepitantes pulmonares, ingurgitación yugular, hepatomegalia, edemas en miembros inferiores, e incluso ascitis. En algunos pacientes pueden detectarse diversos síndromes clínicos consecuentes a episodios de embolismo.

A modo de síntesis, el paciente con miocardiopatía chagásica crónica puede presentarse con episodios de arritmias y cuadros sincopales si predominan las lesiones del sistema excito-conductor, o bien evidenciar un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca si las lesiones son preferentemente a nivel del miocardio contráctil. Sin embargo, dado que la enfermedad de Chagas representa una panmiocarditis evolutiva, generalmente se observan ambas situaciones clínicas (Storino et al., 2003; Milei, 2009).

Independientemente de la insuficiencia cardíaca, el paciente chagásico puede presentar hipotensión arterial, debido a la alteración del sistema nervioso autónomo, cuadro que se ve acen-tuado con la insuficiencia cardíaca y cuya sintomatología se agrega al estado general.

La disminución de la expectativa de vida de estos pacientes con miocardiopatía chagásica crónica, ha sido probada por numerosos estudios de seguimiento en la evolución natural (Storino et al., 2003; Storino, 1994; 1998; Milei, 2009) y también se han descriptos hallazgos clínicos como indicadores de mal pronóstico, entre los que se destacan la hipotensión arterial sistólica, la cardiomegalia y la presencia de fibrilación auricular (Storino et al., 2003; Storino, 1994; 1998; Milei, 2009).

También el hallazgo de aneurismas ventriculares e indicios de deterioro avanzado de la función ventricular han sido considerados como los factores desencadenantes de la producción de arritmias ventriculares malignas, generalmente asociadas con signos de insuficiencia cardíaca (Storino, 1994; 1998). Esta situación aceleraría el desenlace final de los pacientes con miocardiopatía chagásica crónica.

Con respecto al resto de los síndromes clínicos que se manifiestan en el período crónico, se encuentran las alteraciones del aparato digestivo, constituidas por la aparición de megavísceras y las lesiones del sistema nervioso, en especial la disautonomía.

Megavísceras

Se originan por la lesión de los plexos mioentéricos intramurales, en especial de Auerbach, que lleva a la progresiva dilatación de la víscera digestiva. Los órganos más comúnmente afectados son el colon y el esófago, dando origen al megacolon y megaesófago chagásico, aunque también puede causar megayeyuno-ileon, megaduodeno y megavesícula biliar (Filho, 2005).

El cuadro clínico digestivo de los pacientes chagásicos crónicos puede consistir en disfagia, vómitos, epigastralgia, constipación, odinofagia y sialosis, que se presentan en forma aislada o asociada. Los síndromes clínicos predominantes dependen del sector digestivo más comprometido, originándose trastornos de la deglución, si el más afectado es el esófago, trastornos de la secreción en el caso del estómago y glándulas salivales, trastornos de la absorción si el duodeno e intestino están alterados y trastornos de la eliminación en el caso de que el colon sea el órgano enfermo (Filho, 2005).

Disautonomía

Es la expresión más frecuente de la afectación del sistema nervioso, en este caso el autonómico. La denervación puede afectar tanto al sistema parasimpático como al simpático y puede presentarse en forma aislada o asociada con la miocardiopatía y megavisceras. Se estima que alrededor del 30% de los pacientes chagásicos presentan distintos grados de alteración del sistema nervioso autónomo (Prata, 2001). El diagnóstico clínico se confirma con la exploración de su funcionalidad en base a las maniobras semiológicas, destacándose la Valsalva, los cambios posturales de la presión arterial, el reflejo de la tos, la respuesta a la inmersión en agua fría y la variación de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial durante el ejercicio, que en el caso de disautonomía son anormales (Prata, 2001). En la etapa crónica también puede hallarse afectación del sistema nervioso central como secuela de meningoencefalitis chagásica aguda, consistente en trastornos motores y sensitivos, alteraciones psíquicas e incluso cuadros cerebelosos.

En algunos pacientes chagásicos crónicos se detectan alteraciones del sistema nervioso periférico motor y sensitivo, con trastornos electromiográficos de denervación. Muchos de estos pacientes son asintomáticos por compensación de unidades neuronales remanentes.

Las anormalidades señaladas en la etapa crónica pueden presentarse en forma aislada o asociada, aunque siempre con un franco predominio de la miocardiopatía chagásica.

Distribución Geográfica

La enfermedad de Chagas involucra al continente americano y está ampliamente difundida en América Latina. Su distribución geográfica se extiende desde el paralelo 40° de latitud norte en el sur de los Estados Unidos, hasta el paralelo 45° de latitud sur en la Argentina y Chile. Su área de prevalencia se superpone con el área de distribución geográfica de los vectores triatóminos. Se han descrito 66 especies de estos insectos infectados naturalmente con el *T. cruzi*, pero las más importantes epidemiológicamente son *Triatoma infestans*, comúnmente llamado vinchuca (Argentina, Bolivia), *Panstrongylus megistus* (Brasil) y *Rhodnius prolixus* (Venezuela) (Gürtler, 2006).

Es importante destacar que donde se encuentran las vinchucas domésticas infectadas por *T. cruzi*, la enfermedad de Chagas debe considerarse endémica.

En Argentina se calcula que existen 1.500.000 personas con serología reactiva para Chagas, lo que representa el 4% de la población del país (Prog. Fed Chagas, 2007). Esta cifra surge a partir de los datos obtenidos en bancos de sangre y embarazadas. El porcentaje de niños menores de 15 años con Chagas se estima en un 3,4% de la población total de ese grupo etario, es decir, alrededor de 306.000 niños. Existe una amplia variabilidad de las cifras según las diferentes zonas endémicas del país. Los últimos datos relevados correspondientes al 2006 (Prog. Fed Chagas, 2007), muestran un índice de infestación domiciliar por colonización de las vinchucas promedio en el país del 6% con un rango que va del 0,01% en Río Negro al 41% en Santiago del Estero. Para el mismo año la prevalencia en bancos de sangre fue de 3,12% y la de embarazadas

de 4,33% con una infección connatal promedio en el país que alcanza el 3,57% de los casos (Prog. Fed Chagas, 2007). Sin embargo, en algunas comunidades rurales aisladas, de zonas muy pobres, como por ej. Chancaní y Pocho (Córdoba), Gato Colorado y Colonia Dolores (Santa Fe), Taco Pozo (Chaco), Los Positos (Santiago del Estero), El Potrillo (Formosa) etc., se encuentra una prevalencia de individuos chagásicos que supera el 30% (Storino et al., 2003).

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la enfermedad de Chagas debe confirmarse con el laboratorio. Básicamente se intentará obtener el hallazgo del parásito, especialmente en la infección aguda y congénita, donde la parasitemia es muy elevada, o bien detectar la presencia de anticuerpos circulantes específicos anti-*T. cruzi*, dados por la respuesta inmune del hospedador, como sucede en la etapa crónica, donde la parasitemia es muy baja.

El diagnóstico en el paciente chagásico se basa en la asociación entre la detección del parásito y/o anticuerpos específicos, con los hallazgos clínicos y por exámenes complementarios, teniendo en cuenta que la mayor certeza se logra mediante el estudio anátomo-patológico de las lesiones, casi exclusivo de las necropsias.

Los diversos métodos de estudio de laboratorio utilizados para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas son los siguientes (Storino, 1994; 1998):

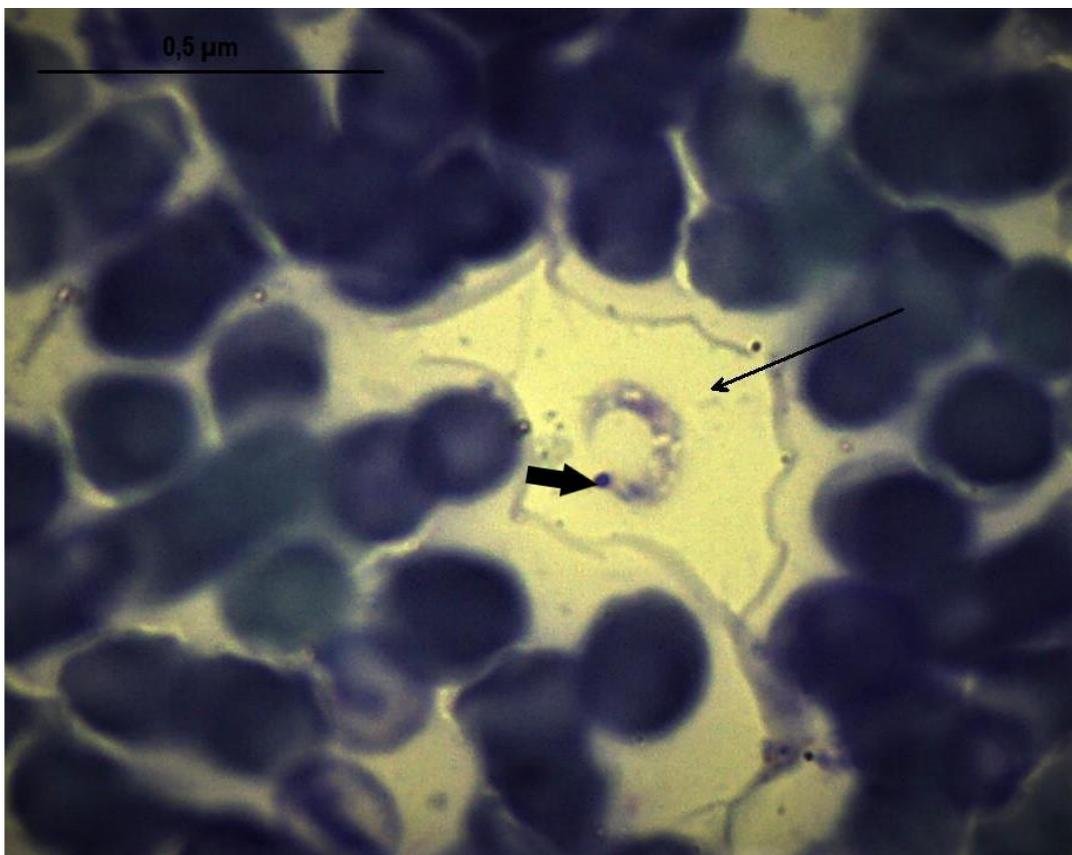


Imagen 1. *Trypanosoma cruzi* en frotis sanguíneo humano, se observa el cinetoplasto. 100X. Coloración Giemsa.

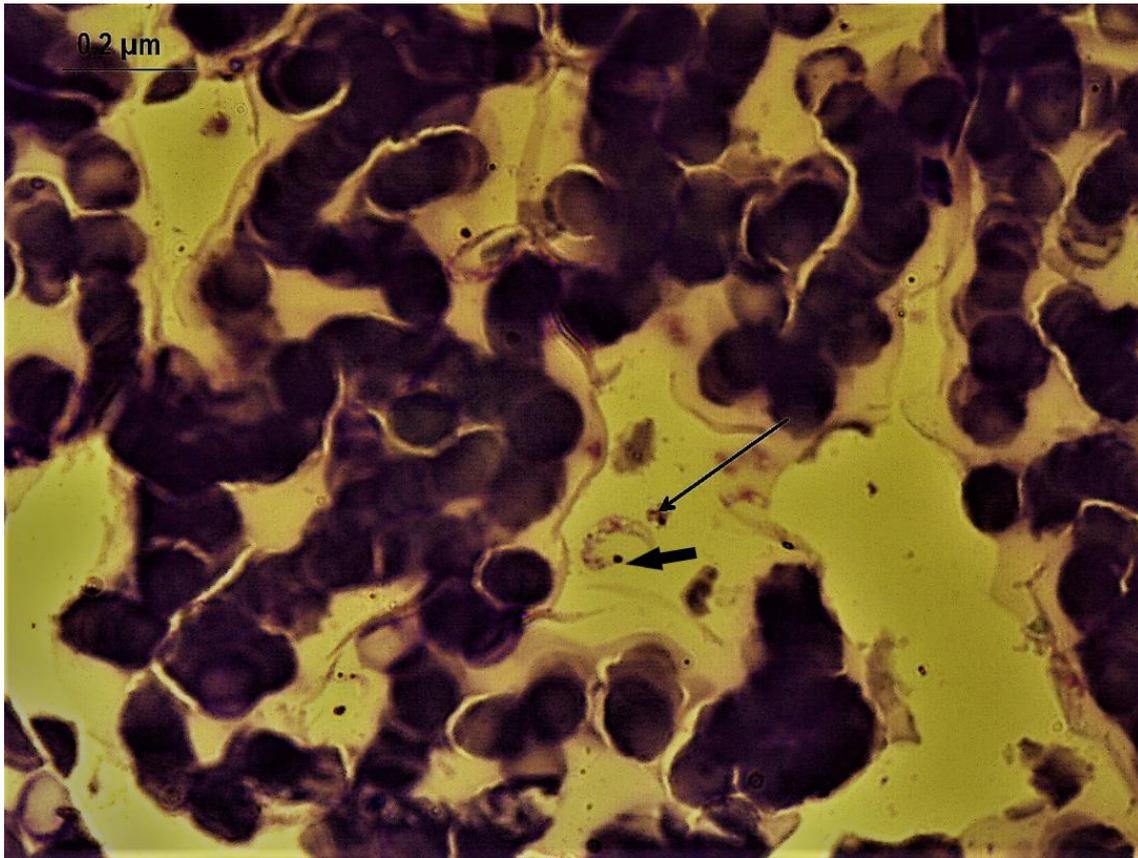


Imagen 2. *Trypanosoma cruzi* en frotis sanguíneo humano. Se observa el cinetoplasto. 100X Coloración de Giemsa.

Por búsqueda del parásito completo

Estos pueden ser de detección inmediata o tardía.

Detección inmediata

Se basan en la identificación del parásito mediante la observación al microscopio de la sangre del paciente con elevada parasitemia, acontece en la etapa aguda y congénita. Los más difundidos son:

1) Gota fresca: es el más simple y sencillo, dado que consiste en reconocer el parásito al microscopio en una gota de sangre extraída por punción digital o de sangre venosa.

2) Microhematocrito: Se utilizan capilares heparinizados con sangre periférica, que se centrifugan, se liman y se quiebran entre la capa de leucocitos y eritrocitos. La fracción de glóbulos blancos donde se encuentran los *T. cruzi* se vierte entre el porta y el cubreobjeto para observarse al microscopio.

3) Concentración de Strout: se emplea el suero sanguíneo obtenido de la retracción espontánea del coágulo, centrifugándose luego en 2 etapas, para obtener un sedimento que se utiliza para la búsqueda microscópica.

DetECCIÓN TARDÍA

En estos casos se necesitan entre 10 y 60 días para el hallazgo de *T. cruzi*. Los métodos más utilizados son: 1) Xenodiagnóstico: consiste en reproducir el ciclo natural del parásito, pero en condiciones de laboratorio, utilizando vinchucas criadas libres de infección, que se alimentan de la sangre del paciente. Técnicamente se emplean 40 insectos, divididos en 4 cajas que se aplican sobre cada uno de los miembros, durante 30 minutos. Luego entre los 30 y 60 días se observa al microscopio el contenido intestinal de las heces de los triatomíneos, que tendrán *T. cruzi* si el paciente estudiado estaba infectado.

2) Hemocultivo: se basa en el desarrollo de *T. cruzi* en diferentes medios de cultivo, utilizando sangre del paciente, extraída con anticoagulante y puesta en los tubos preparados con el medio indicado. La lectura se realiza entre los 10 y 60 días de sembrada la muestra.

Tanto el xenodiagnóstico como el hemocultivo tienen una sensibilidad similar, alcanzando alrededor del 50% en pacientes chagásicos que cursan las etapas indeterminada y crónica.

Estos métodos no solo son útiles en función diagnóstica, sino que también se emplean para evaluar la eficacia terapéutica en el seguimiento de pacientes infectados que han sido tratados.

POR IDENTIFICACIÓN DE ANTICUERPOS

Se basa en el inmunodiagnóstico a través de reacciones serológicas específicas que detectan que ese individuo en algún momento ha sido parasitado por *T. cruzi*. Tiene suma utilidad en las etapas crónica indeterminada y crónica determinada, donde la parasitemia es extremadamente baja.

No solo tienen importancia individual sino catastral, al posibilitar estudios epidemiológicos sobre prevalencia de la enfermedad.

De acuerdo al criterio de la Organización Mundial de la Salud, se necesitan 2 reacciones positivas de 3 realizadas para considerar a un individuo como chagásico. Si bien existen varias reacciones serológicas para detectar *T. cruzi*, no todas ellas poseen la misma sensibilidad y especificidad. De manera que deben elegirse aquellas que tengan el menor grado de error diagnóstico. En este sentido, las tres reacciones preferidas son, ELISA, IFI y HAI. En general se utiliza una dilución mínima de 1:32, la cual asegura la especificidad de la misma.

En laboratorios confiables con normas de control de calidad, la sensibilidad alcanza el 95% con una especificidad del 100%.

En cuanto a la tradicional reacción de fijación de complemento conocida como Machado-Guerreiro, ha dejado de utilizarse, dado que es más engorrosa y costosa, habiendo sido reemplazada por las anteriormente mencionadas.

El valor de las pruebas serológicas radica en que su positividad define a un individuo como chagásico y a partir de allí se inicia el largo camino de estudio, tratamiento, control y seguimiento de cada uno de los pacientes.

Por hallazgo de fracciones del parásito

En los últimos años se ha avanzado en el diagnóstico a partir de: 1) la búsqueda de antígenos, ya sea libres en sangre (antigenemia) y/o en orina (antigenuria), o bien unidos a anticuerpos como complejos inmunes específicos; y 2) la determinación del DNA del parásito, ya sea por el método sonda o por PCR. Estos métodos tienden a mejorar la especificidad, la sensibilidad y la reproducibilidad de las técnicas actualmente empleadas.

Si bien aún no se aplican en forma corriente dado su mayor costo, es posible que a la brevedad puedan ser usadas masivamente.

Diagnóstico complementario

La exhaustiva anamnesis y el completo examen clínico del paciente chagásico debe ser completado en todos los casos con un electrocardiograma (ECG) y una telerradiografía (Rx) de tórax. De este modo, cada paciente se podrá clasificar según su estadio clínico y el grado de alteraciones, posibilitando un seguimiento comparativo en la evolución natural de la enfermedad (Storino, 1994; 1998).

En efecto, en base a la serología reactiva para Chagas, el ECG y la Rx de tórax, los pacientes pueden ubicarse en tres grupos (G):

G I: serología positiva con ECG y Rx de tórax normales (corresponden a los pacientes sin lesiones evidentes, es decir que aún cursan la etapa crónica indeterminada).

G II: serología positiva con ECG patológico y Rx de tórax normal (corresponde a los pacientes que evidencian solo lesiones del sistema de conducción).

G III: serología positiva con ECG y Rx de tórax patológicos (corresponde a los pacientes con grado más avanzado de miocardiopatía, es decir que se agrega la dilatación cardíaca a los trastornos de conducción).

ECG: Desde la época de Carlos Chagas, todos los autores han descripto diversas alteraciones electrocardiográficas atribuibles a la enfermedad de Chagas, siendo los más frecuentes el bloqueo de rama derecha, aislado o bien asociado a hemibloqueo anterior izquierdo, la extrasístolia ventricular y los trastornos en la repolarización ventricular con cambios en el segmento ST y la onda T. También es importante destacar la frecuencia de la bradicardia sinusal, muchas veces como expresión de disautonomía o de enfermedad del nódulo sinusal y además la presencia de arritmias ventriculares graves como la taquicardia ventricular, asociada generalmente al deterioro ventricular izquierdo (Storino, 1994; 1998; Milei, 2009). En las etapas avanzadas de la cardiopatía chagásica crónica aparecen complejos de bajo voltaje generalizados y fibrilación auricular (Storino, 1994; Milei, 2009).

Rx de tórax: este método muestra la existencia de agrandamiento cardíaco, generalmente a expensas del ventrículo izquierdo, que incluso puede ser leve, moderado o grave.

En las etapas avanzadas la cardiomegalia puede llegar a ser extrema, involucrando al resto de las cámaras cardíacas.

Otros estudios cardiológicos: a fin de precisar el grado de daño miocárdico, la capacidad funcional del paciente, conducta terapéutica y las posibilidades evolutivas, es conveniente de ser posible, completar la evaluación cardiológica mediante métodos más complejos (Auger, 2002; Acquatella, 2007), como la ergometría, el ecocardiograma, el estudio Holter de 2 canales por 24 Hs., el ECG de señal promediada, y el estudio radioisotópico con cámara Gamma.

- **Ergometría:** es útil para detectar déficit de la respuesta cronotrópica durante el esfuerzo debido a depresión parasimpática sinusal. También puede representar una alternativa adecuada del estudio Holter para detectar arritmias ventriculares durante el ejercicio.

- **Ecocardiografía:** es un método valioso para detectar discinesias regionales en los estadios iniciales de la cardiopatía, encontrándose hipocinesia segmentaria y dilatación global en las etapas más avanzadas. También es frecuente el hallazgo de aneurismas ventriculares, especialmente en la zona apical.

- **Estudio Holter de 24 hs:** el monitoreo ambulatorio es sumamente útil para detectar todo tipo de arritmias, tanto auriculares como ventriculares. También puede contribuir al estudio de la disfunción del nódulo sinusal y bloqueos aurículo-ventriculares intermitentes.

- **Estudio radioisotópico nuclear:** es importante para evaluar la función ventricular, no solo izquierda sino también derecha. Además, ha demostrado alteraciones en la perfusión miocárdica regional en muchos pacientes chagásicos, avalando la disfunción a nivel de la microcirculación miocárdica.

De modo tal que estos estudios cardiológicos ponen en evidencia alteraciones más precoces que las halladas mediante el ECG y la Rx de tórax, demostrando que la evolutividad de la cardiopatía chagásica es un proceso dinámico, aunque muchas veces silente en sus primeros estadios.

Esta situación llevaría a la conclusión de que la diferencia entre un individuo chagásico infectado asintomático y un enfermo chagásico sería un eufemismo y solo dependería del método con que fuera evaluado para considerarlo en alguna de estas divisiones.

Sin embargo, dado que es necesario precisar qué le está aconteciendo a un paciente y teniendo la posibilidad de estudiarlo con todos los métodos cardiológicos modernos, podemos simplificar el criterio evolutivo hacia la miocardiopatía chagásica crónica, dividiéndolo en 4 etapas: A) Indeterminada no evolutiva, B) Indeterminada evolutiva, C) Crónica con cardiopatía no dilatada, D) Crónica con cardiopatía dilatada, cuyas características distintivas de acuerdo a los parámetros evaluados se analizan en el cuadro 1.

También es necesario reafirmar que el ECG y la Rx de tórax, siguen siendo muy útiles como lo demuestran los estudios clínico-epidemiológicos (Storino et al., 2003; Storino, 1994; 1998; Milei, 2009), dado que mientras permanezcan normales, la evolución natural en cuanto a la mortalidad de estos pacientes chagásicos sigue siendo similar a la de la población general.

Exploración complementaria del tubo digestivo y del sistema nervioso: a partir de la detección clínica de un cuadro digestivo atribuible a la enfermedad de Chagas, se debe explorar

el tubo digestivo. Esta consistirá fundamentalmente en el estudio radiológico, mediante radioscopia esofágica y luego radiografía contrastada para evaluar la motilidad del órgano y su vaciamiento, como así también la radiografía con enema opaca de sulfato de bario para estudiar el colon. De esta forma podrá confirmarse o descartarse la presencia de megaesófago y/o megacolon chagásico.

En algunos casos incipientes puede ser necesario el empleo de métodos auxiliares, como la cintilografía, la endoscopía, la manometría y el test farmacológico de denervación, para detectar en especial las alteraciones esofágicas.

El estudio complementario del sistema nervioso dependerá del cuadro clínico y del sector comprometido, debiéndose recurrir desde test psicométricos para evaluar una disfunción cerebral mínima, pasando por estudios electromiográficos para descartar compromiso del sistema nervioso periférico, hasta llegar a pruebas farmacológicas para explorar una probable disautonomía chagásica (Storino, 1994; 1998).

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Chagas debe ser dividido en antiparasitario específico y sintomático, consecuente a las lesiones causadas en los diferentes órganos por *T. cruzi*.

Tratamiento antiparasitario

Consiste en la eliminación de *T. cruzi* de la sangre y los tejidos. De todas las drogas empleadas en el tratamiento antiparasitario, el nifurtimox y el benznidazol son las que han demostrado mayor utilidad, especialmente sobre las formas circulantes, teniendo indicación precisa en los casos agudo, congénito y transfusional (Storino et al., 2003; Storino, 1994; 1998; Milei, 2009).

Si bien su indicación estuvo restringida durante mucho tiempo a la etapa temprana de la enfermedad dado que el tratamiento precoz no sólo limitaría, sino que incluso evitaría las lesiones, en los últimos años algunos estudios han confirmado que la presencia del parásito condicionaría la patogenia de las lesiones, especialmente a nivel miocárdico, e incluso han demostrado que los pacientes crónicos tratados evolucionan mejor que los no tratados (Viotti, 2006). De todos modos, se necesitan mayores experiencias y mejores drogas para indicar el tratamiento masivo de todos los pacientes en etapa crónica.

En la actualidad, podemos decir, que hay consenso en tratar todas las formas agudas, congénitas, transfusionales y todos los niños hasta 14 años de edad (Viotti, 2006), quedando a criterio médico según el caso, el tratamiento antiparasitario específico en las etapas crónica indeterminada y crónica determinada con pacientes de mayor edad.

Uno de los mayores inconvenientes en indicar el uso masivo e indiscriminado es la gran cantidad de efectos adversos que generan estos fármacos, que afectan en algunas casuísticas casi

al 30% de los pacientes (Storino et al., 2003; Storino, 1994; 1998; Milei, 2009) y que incluso obligan a interrumpir el tratamiento.

La posología y efectos colaterales de los fármacos son los siguientes:

Nifurtimox

La dosis indicada en los niños es de 25 mg/Kg/día durante 15 días (ataque) y luego 15 mg/Kg/día durante 75 días (mantenimiento), hasta completar 3 meses de tratamiento. En los adultos, tanto en etapa aguda como crónica se utiliza una dosis menor, que consiste en 5 mg/Kg/día durante 15 días y luego 10 mg/Kg/día hasta llegar a los 4 meses de tratamiento.

Los efectos colaterales más frecuentemente observados son trastornos gastrointestinales, consistentes en náuseas, vómitos y epigastralgia y también alteraciones en el sistema nervioso central y periférico, esencialmente excitación psíquica, insomnio y polineuritis. Es común que se produzca una importante pérdida de peso al final del tratamiento.

Benznidazol

La dosis indicada es de 3 a 10 mg/Kg/día con una duración de 30 días en la fase aguda y de 60 días en las etapas indeterminada y crónica.

Los efectos adversos se caracterizan por reacciones cutáneas sobretodo exantema macular pruriginoso, trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarreas, y además polineuropatías, vértigo, síndrome febril y cefalea.

Tratamiento sintomático y de las complicaciones

Involucra a las lesiones que se producen en la etapa crónica, destacándose la miocardiopatía con los trastornos de conducción, arritmias, insuficiencia cardíaca y tromboembolismo; las megavisceras y la disfunción del sistema nervioso.

Los trastornos de conducción generalmente bloqueo de rama derecha solo o asociado al hemibloqueo anterior izquierdo, no requieren tratamiento, excepto cuando se asocian a lesión del haz de His con episodios sincopales en donde se necesita la colocación de marcapasos definitivo (Storino, 1994; Milei, 2009).

Las arritmias y su detección precoz y en muchos casos inesperada plantea un dilema: tratar o no tratar. Debe recordarse que no debe tratarse sólo a la arritmia, sino a “un paciente que padece una arritmia”.

Las arritmias benignas no es necesario tratarlas, debiendo recibir medicación las formas graves con extrasistolia ventricular polifocal, duplas, tripletas e incluso con episodios de taquicardia ventricular. En estos casos las drogas de elección son la amiodarona a una dosis de ataque de 800 mg/día y luego de mantenimiento de 400 mg/día, y la mexiletina a una dosis de 300 a 600 mg/día. En muchos casos es útil la asociación de ambos fármacos. Últimamente se ha utilizado el sotalol a una dosis de 80 a 160 mg/día (Storino, 1998).

El tratamiento farmacológico de las arritmias en los pacientes chagásicos, no sólo genera en muchos casos una menor eficacia de las drogas antiarrítmicas sino también en una mayor incidencia de los efectos tóxicos. Teniendo en cuenta la coexistencia de múltiples anomalías en el paciente chagásico especialmente los trastornos de conducción, la fibrosis difusa y la disfunción ventricular, es necesario con fines prácticos clasificar las arritmias ventriculares en aisladas y repetitivas y estas últimas en no sostenidas y sostenidas. Además, previo al tratamiento farmacológico es fundamental: a) eliminar factores potenciales arritmógenos, b) realizar todos los estudios cardiológicos complementarios necesarios incluso el electrofisiológico, c) tratar la insuficiencia cardíaca en aquellos pacientes con función ventricular anormal (Storino et al., 2003; Storino, 1998).

Hemos considerado muy útil el criterio de Rassi (Rassi, 2006) referente al estudio y tratamiento de las arritmias cardíacas en el paciente chagásico, como así también la terapéutica no farmacológica en el caso de refractariedad a las drogas como se detalla en los cuadros 3 y 4.

El tratamiento clínico de la insuficiencia cardíaca en el paciente chagásico crónico no difiere sustancialmente con el de otras miocardiopatías congestivas. Sin embargo, la frecuente coexistencia de lesiones del sistema excito-conductor asociadas al deterioro de la fibra miocárdica, con la consecuente necesidad de usar drogas antiarrítmicas e inotrópicas en forma conjunta, dificultan el manejo terapéutico dada la contraindicación absoluta o relativa (según el caso) de la asociación de ambas.

Sin embargo, el tratamiento de elección de insuficiencia cardíaca del paciente chagásico crónico no debe enfocarse exclusivamente sobre la contractilidad, sino que debe hacerse sobre la precarga (volumen diastólico) y postcarga (tensión de eyección). Sólo así podrá mejorarse el gasto cardíaco y disminuir el consumo de oxígeno miocárdico. Por lo tanto, a la utilización habitual de diuréticos debe agregarse el empleo de vasodilatadores periféricos (Storino et al., 2003; Storino, 1998).

Actualmente los inhibidores de la enzima convertidora, en especial el enalapril es la droga de elección como tratamiento inicial de la insuficiencia cardíaca del paciente chagásico crónico a una dosis de 5 a 10 mg/día.

También puede utilizarse el carvedilol a dosis más bien bajas entre 3,125 mg y 6,25 mg., debiéndose recordar que muchos pacientes chagásicos cursan con alteración del sistema nervioso autónomo, es decir con bradicardia a pesar de la insuficiencia cardíaca.

El tromboembolismo debe prevenirse con la antiagregación plaquetaria a base de ácido acetilsalicílico y en caso de ser necesario se realizará la anticoagulación con dicumarínicos.

Dado que en muchos pacientes el aneurisma ventricular chagásico es el sustrato anatómico del cuadro clínico, en especial de las arritmias y tromboembolismo, su extirpación quirúrgica como alternativa terapéutica puede originar una franca mejoría de la sintomatología.

El tratamiento quirúrgico se emplea en la etapa más avanzada de la miocardiopatía chagásica crónica y consiste en soluciones paliativas como la cardiomioplastia y la operación de Batista y en soluciones más definitivas como el trasplante cardíaco.

Con respecto al trasplante cardíaco en el paciente chagásico terminal, el mejor conocimiento de la inmunosupresión en el postoperatorio con dosis menores a las habituales (dado que el *T. cruzi* causa inmunosupresión natural) ha permitido lograr en los últimos años resultados similares a los de otras miocardiopatías (Storino et al., 2003).

También hay esperanzas con el tratamiento de la miocardiopatía chagásica avanzada mediante el implante de células madre, dado que estudios iniciales parecen confirmar el éxito teniendo en cuenta la mejoría de la función ventricular en estos pacientes postratamiento (Vilas Boas, 2006).

El tratamiento de las megavísceras, en especial el megaesófago y megacolon consiste, en primer lugar, en medidas higiénico-dietéticas, como evitar alimentos muy calientes o abundantes en la noche, luego pueden emplearse drogas relajantes del esfínter inferior como la nifedipina (10 mg sublingual, 45 minutos antes de las comidas) o el uso de laxantes, hasta que en los estadios más avanzados debe recurrirse al tratamiento quirúrgico desde cardioplastías, hasta resecciones segmentarias del sector ectasiado (Storino, 1994; 1998).

El tratamiento de la disfunción del sistema nervioso dependerá del sector y magnitud del compromiso neurológico, siendo en general sintomático-paliativo, dadas las lesiones de denervación. Sin embargo, muchos de los cuadros de meningoencefalitis aguda o por reagudización en pacientes crónicos inmunodeprimidos por el SIDA presentan franca mejoría al agregarse el tratamiento antiparasitario en forma precoz (Auger, 2005).

Pronóstico

El pronóstico de la enfermedad de Chagas dependerá de varios factores que interactúan atenuando o agravando la evolución natural. En este sentido, cabe remarcar que alrededor del 75% de los pacientes chagásicos permanecen durante toda su vida en la forma crónica indeterminada, asintomáticos y sin lesiones aparentes, sólo con la serología positiva. El 25% restante evoluciona hacia el daño crónico, donde aproximadamente una tercera parte de ellos presenta complicaciones dado lo avanzado de las lesiones cardíacas, falleciendo por insuficiencia cardíaca o arritmias ventriculares graves (Storino et al., 2003; Storino, 1994; 1998; Milei, 2009).

El daño miocárdico irreversible estaría relacionado con la transmisión vectorial, el estado de desnutrición infantil, la re infestación, la permanencia en área endémica y la actividad laboral con gran esfuerzo físico. Por el contrario, la transmisión transfusional o congénita, o bien el contagio vectorial ocasional, el buen estado nutricional, el habitar fuera de área endémica sin posibilidad de reinfestaciones y la actividad sedentaria, serían factores atenuantes en el desarrollo de las alteraciones (Storino et al., 2003; Storino, 1998).

En general, podemos afirmar que el futuro de las lesiones orgánicas y en especial la miocardiopatía se define en la etapa aguda, dado que cuando esta fase es más grave, el grado de alteraciones que produce deja secuelas irreversibles.

Si bien en la enfermedad de Chagas no existen marcadores biológicos que señalen cuáles son los pacientes que van a evolucionar hacia el daño miocárdico desde la fase crónica indeterminada, algunos estudios preliminares refieren que los péptidos natriuréticos (ANP, BNP), el factor de necrosis tumoral (TNF alfa) y también las interleuquinas (IL6) serían de utilidad (Storino et al., 2003; Teixeira, 2006; Kaduo Arai, 2006).

La sobrevida de los pacientes chagásicos está condicionada a la afectación cardíaca, siendo similar a la población general en el caso de no tener alteraciones evidentes, es decir, individuos con solo serología positiva y ECG y Rx de tórax normales.

La presencia de megavisceras y/o disautonomías asociadas al daño cardíaco agravaría el pronóstico.

Profilaxis

La prevención de la enfermedad de Chagas, como fue señalada por Mazza y Jörg hace 60 años, sigue siendo el mecanismo de control más efectivo (Storino et al., 2003; Storino, 1994).

Esta debe basarse en las siguientes medidas generales:

- a) Modificación de la vivienda rural y periurbana infestada por vinchucas, con la erradicación del rancho y la instalación de viviendas aptas, con materiales económicos, adaptados al clima de cada región y particularidad de cada comunidad.
- b) Iniciación de un programa de educación sanitaria en todos los niveles y por todos los medios, llegando a la mayor cantidad de población posible.
- c) Destrucción de la vinchuca en todos los períodos de desarrollo mediante el empleo de insecticidas, impidiendo su instalación en el domicilio y sobretodo en la habitación humana.
- d) Modificación del biotopo peridomiciliario para alejar los hospedadores y transmisores silvestres y para evitar que sea refugio de las vinchucas, durante los rociados insecticidas de las casas.

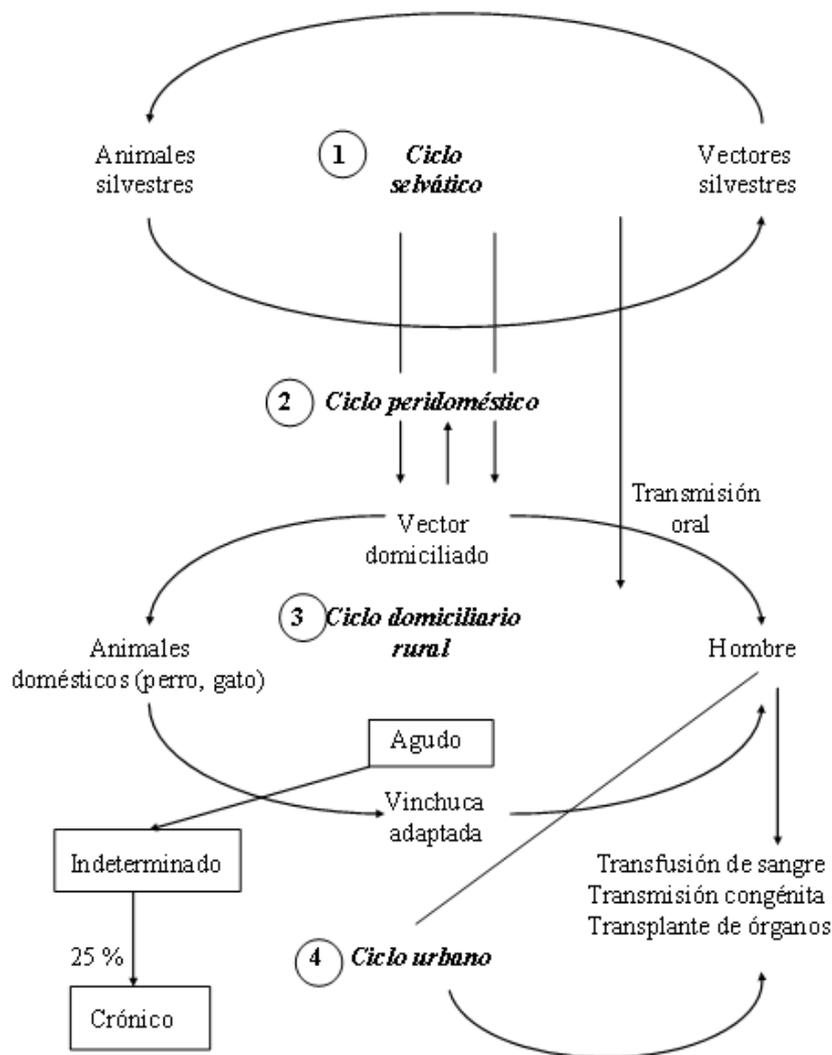
Desafíos futuros

A más de 100 años del descubrimiento de la enfermedad de Chagas quedan aún varios problemas por resolver más allá del conocimiento de la enfermedad, que constituyen las metas posibles y esperables (Dias, 2007), a saber:

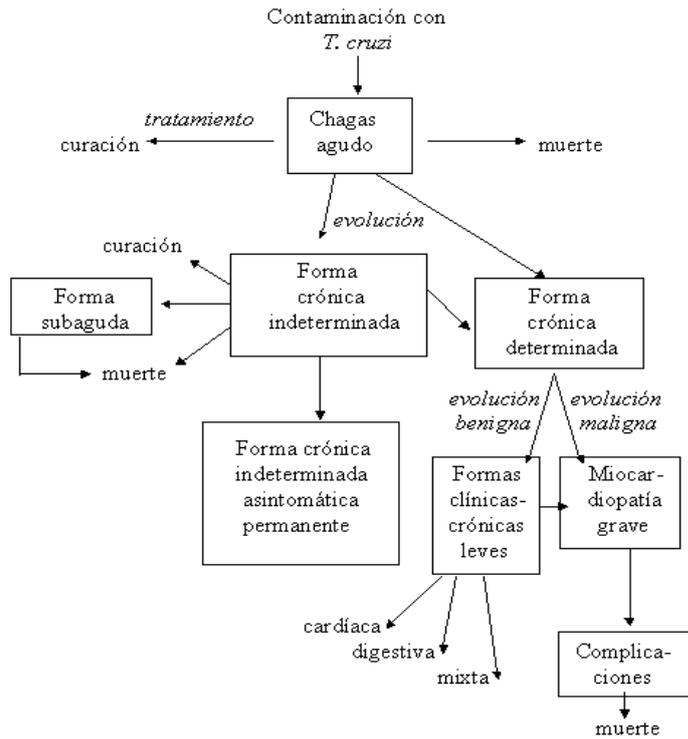
- 1) Realizar una política ambiental que evite la deforestación extensiva.
- 2) Mantener la vigilancia sobre el vector.
- 3) Controlar la transfusión de sangre en todas las áreas latinoamericanas.
- 4) Correcto manejo del Chagas congénito en todos los países que tengan la endemia.
- 5) Atención médica integral y tratamiento oportuno de los ya infectados.
- 6) Seguridad social para todos los pacientes.
- 7) Posibilidad de inserción laboral.

Por último, es necesario remarcar que la enfermedad de Chagas está ligada a la pobreza, y que su erradicación definitiva dependerá del desarrollo socioeconómico de América Latina.

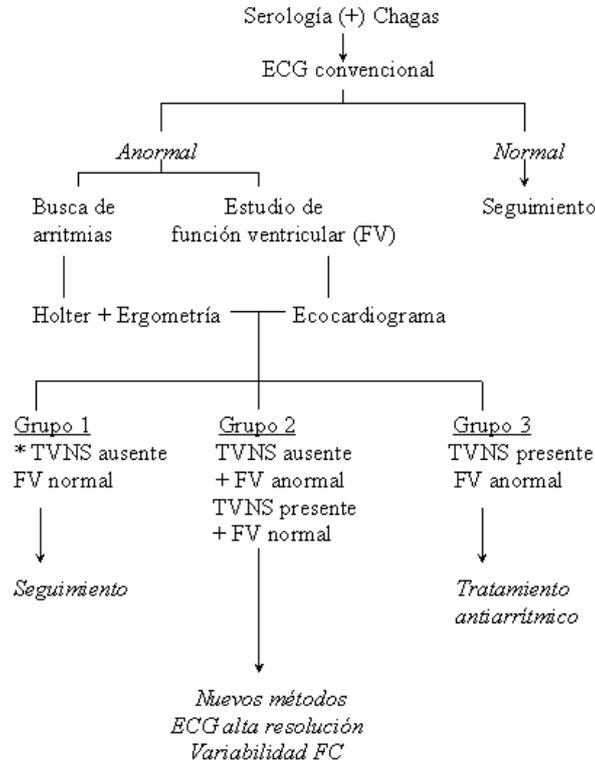
Mientras tanto, no solo es necesario concientizar a la comunidad de áreas endémicas sobre el problema de la enfermedad de Chagas sino insistir en la enseñanza médica a “pensar en chagas” como una afección que afecta a millones de habitantes pobres a lo largo de todo el continente americano y que probablemente en algún momento requieran sus conocimientos sobre esta enfermedad.



Cuadro 1. Ciclos de la Enfermedad de Chagas

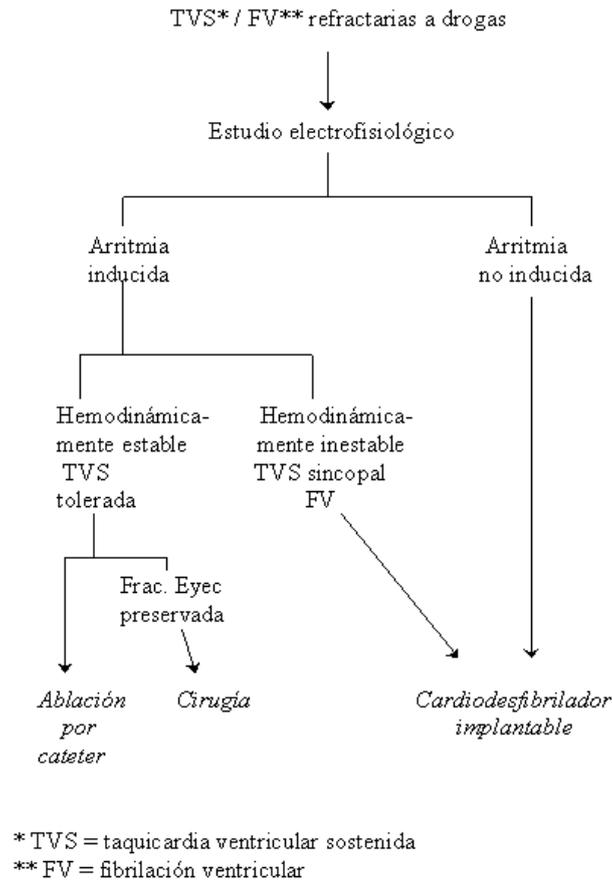


Cuadro 2. Esquema de la Historia Natural de la Enfermedad de Chagas



* TVNS = Taquicardia ventricular no sostenida

Cuadro 3. Criterio de estudio y tratamiento de arritmias cardíacas



Cuadro 4. Tratamiento no farmacológico

Formas clínicas	Etapa indeterminada		Etapa crónica con cardiopatía	
	No evolutiva (A)	Evolutiva(B)	No dilatada(C)	Dilatada (D)
Estudios	No evolutiva (A)	Evolutiva(B)	No dilatada(C)	Dilatada (D)
Síntomas	Ausentes	Ausentes	Mínimos	Manifiestos
Examen físico	Normal	Normal	Puede ser anormal	Anormal
Alteraciones del ECG	Ausentes	Ausentes	BRD.HBAI	Bloqueos bifasciculares y arritmias ventriculares. Ondas Q
Área cardíaca en la tele Rx de tórax	Normal	Normal	Normal	Aumentada
Función diastólica ventricular izquierda	Generalmente Normal	Anormalidades leves	Anormal	Anormal
Función sistólica ventricular izquierda	Normal	Leve discinesia regional	Discinesia segmentaria	Depresión global

Anatomía y función ventricular derecha	Normal	Puede estar deprimida	Frecuentemente anormal	Anormal
Defectos en la perfusión miocárdica	Generalmente Normal	Pueden encontrarse	Frecuentemente	Casi constantes
Función del sistema nervioso autónomo	Generalmente Normal	Puede ser anormal	Puede ser anormal	Frecuentemente anormal
Prueba de esfuerzo	Normal	Puede ser anormal	Puede ser anormal	Anormal
Arritmias/ Muerte súbita	Ausente	Muy rara	Poco frecuente	Frecuente
Biopsia endomiocárdica	Puede ser Anormal	En muchos casos anormal	Anormal	Anormal

Cuadro 5. Miocardiopatía chagásica crónica. Cuadro evolutivo según la clínica y los estudios complementarios cardiológicos. Modificado de Marin-Neto (Marin-Neto, 1999)

Referencias

- Acquatella, H. (2007). Echocardiography in Chagas Heart Disease. *Circulation*. 115: 1124-1131.
- Andrade, S.G., Campos, R., Sobral, S., Magalhaes, J., Guedes, R. & Guerreiro, M. (2006). Reinfections with strains of *Trypanosoma cruzi* of different biotopes as a factor of aggravation of myocarditis and myositis in mice. *Revista Sociedad Brasileña de Medicina Tropical*. 39:1-8.
- Auger, S., Storino, R., De Rosa, M., Caravello, O., Gonzalez, M., Botaro, E., Bonelli, L. & Rossini, O. (2005). Chagas y SIDA, la importancia del diagnóstico precoz. *Revista Argentina de Cardiología*. 73: 439-445.
- Auger, S., Storino, R., Iglesias Ordoñez, O., Urrutia, M.I., Sanmartino, M., Romero, D. & Jörg, M. (2002). Emergencias em pacientes com doença de Chagas na cidade de Buenos Aires, Argentina. *Revista Sociedad Brasileña de Medicina Tropical*. 35:609-616.
- Carod-Artal, F.J., Vargas, A.P., Horan, T.A. & Nadal Nunes, L.G. (2005). Chagasic Cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. *Stroke*. 36: 965-970.
- Coronado, X., Zulantay, I., Albrecht, H., Rozas, M., Apt, W., Ortiz, S., Rodriguez, J., Sanchez, G. & Solari, A. (2006). Variation in *Trypanosoma cruzi* composition detected in blood patients and xenodiagnosis triatomines: implications in the molecular epidemiology of Chile. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 74:1008-1012.
- Cunha-Neto, E. (1999). Repensando la patogenia de la cardiopatía crónica chagásica en el fin del milenio. *Medicina (Buenos Aires)*. 59: 496-500.
- Dias, J.C.P. (2007). Enfermedad de Chagas: las etapas recorridas y las perspectivas futuras. En: *La Enfermedad de Chagas: a la puerta de los 100 años del conocimiento de una endemia americana ancestral*. Edit. Mundo Sano y Organización Panamericana de la Salud. pp. 37-50.
- Elizari, M.V. (1999). La miocardiopatía chagásica. Perspectiva histórica. *Medicina (Buenos Aires)*. 59 (Supl II): 25-40.

- Filho, J., De Rezende, J.M. & Melo, J.R. (2005). Electrogastrography in patients with Chagas' disease. *Digestive Diseases And Sciences*. 50: 1882-1888.
- Gürtler, R., Cecere, M., Lauricella, M., Cardinal, M., Kitron, U. & Cohen, J. (2006). Domestic dogs and cats as sources of *Trypanosoma cruzi* infection in rural northwestern Argentina. *Journal of Parasitology*. 134:1-14.
- Janes, M.J., Yabsley, M.J., Pung, O.J. & Grijalva, M.J. (2002). Amplification of *Trypanosoma cruzi* specific DNA sequences in formalin-fixed racoon tissues using polymerase chain reaction. *Journal of Parasitology*. 88: 989-993.
- Kaduo Arai, L., Gimenez, E., Jimenez, M., Pascuzo, C., Rodriguez Bonfante, C. & Bonfante Cabarcas, R. (2006). Las concentraciones séricas de interleucina-6 y proteína C reactiva se incrementan a medida que la enfermedad de Chagas evoluciona hacia el deterioro de la función cardiaca. *Revista Española de Cardiología*. 59: 50-56.
- Kierszenbaum, F. (2005). Where do we stand on the autoimmunity hypothesis of Chagas disease?. *Trends in Parasitology*. 21: 513-516.
- Laguens, R.P., Cabeza Meckert, P.M. & Vigliano, C.A. (1999). Patogenia de la miocarditis chagásica crónica humana. *Medicina (Buenos Aires)*. 59 (Supl II): 63-68.
- Marin-Neto, J.A., Simoes, M.V. & Sarabanda, A.V.L. (1999). Cardiopatía chagásica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 72: 247-263.
- Medei, E., Pedrosa, R., Benchimol, B., Costa, P., Hernandez, C., Chaves, E., Linhares, V., Masuda, M., Nascimento, J. & Carvalho, C.A. (2007). Human antibodies with muscarinic activity modulate ventricular repolarization: basis for electrical disturbance. *International Journal of Cardiology*. 115: 373-380.
- Milei, J., Guerri-Guttenberg, R. & Grana, D. Storino, R. (2009). Prognostic impact of Chagas disease in the United States. *American Heart Journal*. 157: 22-29.
- Morin, E. (2003). La inteligencia ciega. En *Introducción al pensamiento complejo*. Edit. Gedisa, Barcelona. Cap. 1, p. 27-35.
- Porcasi, X., Catala, S., Hrellac, H., Scavuzzo, M. & Gorla, D. (2006). Infestation of rural houses by *Triatoma infestans* (Hemíptera: Reduviidae) in southern area of Gran Chaco in Argentina. *Journal of Medical Entomology*. 43: 1060-1067.
- Prata, A. (2001). Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Diseases*. 1: 92-100.
- Programa Federal de Chagas, (2007). Informe Argentina 2006. *Reunión Conjunta de las Iniciativas Subregionales de Prevalencia y Control de Chagas en América del Sur (INCOSUR)*. Ministerio de Salud de la Nación.
- Rassi, A. Jr., Rassi, A., Little, W., Xavier, S., Rassi, S., Rassi, A.G., Rassi, G.G., Hasslocher, A., Sousa, A. & Scanavacca, I. (2006). Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *New England Journal of Medicine*. 355: 799-808.

- Ribeiro, P.A., Gimenez, D.L., Hernandez, Q.C., Carvalho, C.A., Teixeira, M.M., Guedes, C.V., Barros, L.M., Lombardi, F. & da Costa Rocha, M.O. (2007). Early occurrence of anti-muscarinic auto-antibodies and abnormal vagal modulation in Chagas disease. *International Journal of Cardiology*. 117: 59-63.
- Schmunis, G. (2007). Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 102: 75-85.
- Storino, R., Jörg, M. & Auger, S. (2003). *Atención médica del paciente chagásico. Manual Práctico, un enfoque biológico, antropológico y social*. Editorial Ediprof, Buenos Aires. Cap. 1:11-15.
- Storino, R. & Milei, J. (1994). Introducción. Enfermedad de Chagas, Storino R, Milei J. Edit. Mosby-Doyma Argentina, Buenos Aires. Cap. 1:1-7.
- Storino, R. Enfermedad de Chagas. (1998). En: *Medicina*, Mautner B. et al. Edit. Fundación Favaloro. Buenos Aires. Cap. 25: 774-783.
- Storino, R. (2008). Enfermedades de la pobreza. En: *Diccionario Latinoamericano de Bioética*, Tealdi J.C. Director. UNESCO/Red Latinoamericana y del Caribe de Bioética/Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.
- Teixeira, A.R.L., Nascimento, R.J. & Sturm, N.R. (2006). Evolution and pathology in Chagas disease. A Review. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 101: 463-491.
- Vilas Boas, F., Feitosa, G.S., Soares, M.B., Pintho Filho, J., Mota, A. & Goncalvez Almeida, A.J. (2006). Early result of bone marrow cell transplantation to the myocardium of patients with heart failure due to Chagas disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 87: 159-166.
- Viotti, R., Vigliano, C., Lococo, B., Bertocchi, G., Petti, M. & Alvarez, M. (2006). Long term outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment: a non randomized trial. *Annals of International Medicine*. 144: 772-774.