

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA
PLATA**

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Tesis de Doctorado en Medicina

TÍTULO

**Péptido natriurético Nt pro BNP en la fase crónica
sin patología demostrable de la Enfermedad de
Chagas, utilidad y aplicabilidad clínica**

Autor

Médico Cardiólogo Universitario

Martín Héctor Oliva

Director de trabajo de investigación y Plan de Tesis

Profesor Doctor

Rubén Storino

Septiembre 2015

DEDICATORIAS

A mis hijas Agustina y Josefina

A mi tía Selva (in memoriam)

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. Rubén Storino, por su apoyo incondicional y su ayuda generosa para elaborar este trabajo desde el inicio

A la Facultad de Ciencias Médicas de la Plata por permitir desarrollar mi trabajo de Tesis en su prestigioso ámbito

Al Bioquímico Manuel Arca, por su colaboración desinteresada en la realización de las determinaciones de laboratorio

A Georgina y a Vanina por toda la ayuda y consejos en el diseño de la investigación

A la Ing. Silvia Grenovero (Prof. Metodología de la Investigación, Facultad de Ciencias Médicas, UNLP) por su colaboración

A los pacientes

ÍNDICE

CAPÍTULO 1 - INTRODUCCIÓN	4
1.1 EPIDEMIOLOGÍA	4
1.2 ENFERMEDAD DE CHAGAS	7
1.2.1 Fase Aguda.....	7
1.2.2 Fase Crónica sin patología demostrable	12
1.2.3 Fase Crónica con patología	15
1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS	21
1.3.1 Teoría Parasitaria.....	21
1.3.2 Teoría Inmunológica	22
1.3.3 Teoría Microcirculatoria	25
1.3.4 Teoría Disautonómica	26
1.3.5 Teoría química-humoral-hormonoide	27
1.3.6 Teoría Mixta o Constelacional.....	28
CAPÍTULO 2 - EVOLUCIÓN NATURAL Y MARCADORES BIOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD DE CHAGAS	33
2.1 EVOLUCIÓN NATURAL	33
2.2 MARCADORES BIOLÓGICOS.....	35
2.3 PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS.....	36
CAPÍTULO 3 - FUNDAMENTACIÓN	40
3.1 HIPÓTESIS	41
3.2 OBJETIVOS.....	41
CAPÍTULO 4 - MATERIALES Y MÉTODOS	43
4.1 ÁMBITO Y DURACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	43
4.2 DISEÑO METODOLÓGICO.....	43
4.3 SELECCIÓN DE PACIENTES: UNIDAD DE OBSERVACIÓN	43
4.3.1 Criterios de Inclusión: 3 grupos	43
4.3.2 Criterios de Exclusión	44
4.3.3 Consideraciones Éticas.....	44
4.4 MEDICIONES E INSTRUMENTOS	45
4.4.1 Recursos Humanos	45
4.4.2 Materiales.....	45
4.4.3 Diseño	45
4.4.4 Variables de Control	45
4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	48
CAPÍTULO 5 - RESULTADOS	50
5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN	50
CAPÍTULO 6 - DISCUSION	65
CAPITULO 7- CONCLUSIONES	71
ANEXO 1	73
ANEXO 2	76
ANEXO 3	84
ANEXO 4	85
ANEXO 5	87
ANEXO 6	88
BIBLIOGRAFÍA	90

RESUMEN

Se estudió la importancia clínica de la determinación en sangre de los niveles de NT proBNP en pacientes con enfermedad de Chagas en su fase crónica sin patología demostrable.

En un año se estudiaron tres cohortes de pacientes, dos grupos con enfermedad de Chagas en fase crónica, una sin patología evidente, y una tercera población normal con serología para enfermedad de Chagas negativa. Se realizaron exámenes de laboratorio, estudios serológicos para diagnóstico de enfermedad de Chagas, determinación de NT proBNP, electrocardiogramas, ecocardiogramas, etc.

Se encontró en la comparación entre pacientes con enfermedad de Chagas crónica sin patología evidente, y la población normal, una elevación en los niveles de NT proBNP en los primeros, pudiendo con esto inferir que aunque clínicamente con los métodos habituales no se evidenciara daño miocárdico, el mismo existe, al tener dicho péptido elevado.

En la población de pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica con patología evidente, como era de esperar se observaron niveles elevados de NT pro BNP.

Las observaciones de este estudio clínico destacan la utilidad de la determinación de NT proBNP en los pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica sin patología demostrable. Quizás en aquéllos con indicación de tratamiento parasiticida, la determinación de NT proBNP podría contribuir como marcador de seguimiento del mismo.

Palabras clave

Enfermedad de Chagas

NT proBNP

Daño miocárdico

ABSTRACT

We study the clinical significance of the determination of levels, blood NT proBNP in patients with Chagas disease in chronic phase without demonstrable pathology.

Three cohorts of patients were studied through laboratory tests, serology, NT proBNP determination, electrocardiograms, echocardiograms and other tests: two groups of patients with chronic Chagas disease phase, one without apparent pathology, and a third normal population with negative serology for Chagas disease. There was a rise in the levels of NT proBNP in the first group in comparison with patients with chronic Chagas disease without obvious pathology, and a control group (normal population plus negative serology for Chagas disease). This data let to infer that although no myocardial damage was detected with clinically conventional methods there was some evidence of its existence because of the high levels of such peptide found.

In the population of patients with chronic Chagas disease with heart involvement, as expected high levels of NT pro- BNP were observed.

The results highlight the clinical usefulness of the determination of NT proBNP in patients with Chagas disease in chronic phase without demonstrable pathology. Perhaps in those patients, requiring parasiticide treatment, determination of NT proBNP could contribute as a marker of the patient's follow-up.

Keywords

Chagas Disease

NT proBNP

Myocardial damage

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

Capítulo 1 - INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

Cambios del último tiempo

Ha ocurrido un cambio en la epidemiología de la enfermedad de Chagas. Se evidencia una disminución en el número de pacientes con infección por *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) en América pasando de los 16 a 18 millones del año 90 a los 8 a 10 millones en la actualidad. Además, se estima que la incidencia de la infección disminuye de manera constante, en 1983 de 700.000 casos anuales a 200.000 en el inicio del milenio, y actualmente 50.000 por año (Marín-Neto, 2009)

Desde la Iniciativa de los Países del Cono Sur para la Eliminación de la Enfermedad de Chagas, con la puesta en acción de las desinfestaciones con piretroides, los exigentes controles en los donantes en bancos de sangre y donantes de órganos, y algunas medidas más que desarrolló cada país desde México al sur fueron determinantes del descenso de la prevalencia e incidencia de personas con infección crónica (Dias, 2008).

La enfermedad de Chagas es la principal endemia de Argentina. (Sosa, 2013).

En el año 2001 Argentina interrumpió la transmisión en 5 provincias: Jujuy, Río Negro, La Pampa, Neuquén, Río Negro. Hasta 1997, el control vectorial en nuestro país mostró una reducción del 92% en la tasa de infestación domiciliaria en todas las provincias endémicas. Como correlato, la infección humana descendió en jóvenes de 18 años del 5,8% en 1983 al 1% en 1996 (Consenso Enfermedad de Chagas. SAC, 2011)

Las regiones de riesgo para la transmisión vectorial en la Argentina fueron definidas por el Ministerio de Salud de la Nación como: 1- De alto riesgo: Provincias de Chaco, Formosa, Santiago del Estero, San Juan, Mendoza y Córdoba; 2- Riesgo moderado: Las provincias de Catamarca, Corrientes, La Rioja, Misiones, Santa Fe, San Luis, Salta y Tucumán; y, 3- De riesgo bajo: Las provincias de Jujuy, Entre Ríos, La Pampa, Neuquén y Río Negro.

No obstante, la situación epidemiológica de la Enfermedad de Chagas en la Argentina ha sido puesta en evidencia debido a los resultados publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (WHO, 2015).

La Argentina ocupa el primer lugar en número de personas infectadas por *T. cruzi*, con más de un millón y medio de personas afectadas. Esta cifra está por encima de Brasil y México; también la Argentina ocupa el primer lugar en la transmisión congénita, como así también el mayor número de donantes con infección por *T. cruzi* (Sosa, 2013) (WHO, 2015).

En el año 2000, Brasil certificó la interrupción de la transmisión vectorial en 6 de sus 13 estados. Progresivamente completó la meta. El estado de Bahía fue el último en certificar la interrupción vectorial (2006), por lo que Brasil fue declarado libre de transmisión por vector (Consenso de Enfermedad de Chagas. SAC, 2011)

La infección por *T.cruzi* transmitida en Argentina por el vector *Triatoma infestans* ha variado de enzoótica primitivamente a una zoonosis generalizada. El parásito se disemina por medio de variados ecotopos selváticos que fueron alterados por el ser humano, con la deforestación intensiva de la región amazónica, entre otras, y ha resurgido además la infección aguda. La transmisión por vía oral con casos de enfermedad de Chagas agudos descrita por primera vez en 1969 (Shaw, 1969) persiste con regiones endémicas en Brasil (Coura, 2015) y además origina brotes con aumento de la letalidad probablemente debido a la mayor carga de parásitos (Diaz, 2014). Durante el período 2000 a 2010 fueron notificados más de mil casos agudos en 138 brotes, principalmente en regiones selváticas de la Amazonia brasilera, de esos casos 776 (71%) han sido atribuidos a epidemias de transmisión oral (Diaz, 2014) (Shikanai, 2012).

Un paradigma que ha variado en el último tiempo es la presencia de casos de enfermedad de Chagas en áreas no endémicas, como ocurre en Estados Unidos (EEUU), Europa, Asia y Oceanía.

Las comunicaciones históricas de casos de enfermedad de Chagas autóctonos en EEUU son escasas. El primero en 1955 una niña, (Woody, 1955) y otro en California (Schiffler, 1984).

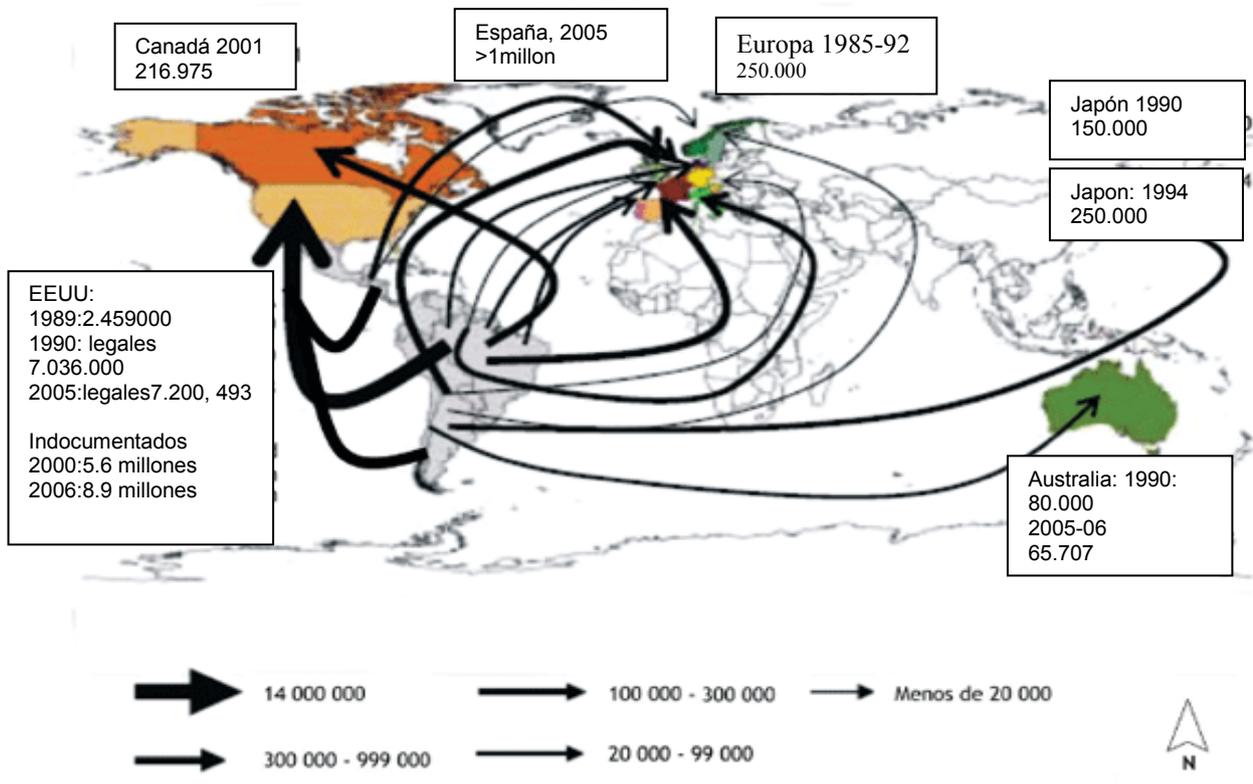
La razón principal de la emergencia de casos es el gran movimiento migratorio de la población desde áreas endémicas. Pero, también que los animales del peridomicilio en los EEUU, tienen serología positiva para enfermedad de Chagas, por ejemplo en el área urbana de Virginia, en la periferia de Washington DC, donde el 33% de los animales estaban infectados (Milei, 2009). La prevalencia de mapuches seropositivos era de 50 a 59% en Georgia, 15% en Carolina del Norte, 63% en Oklahoma, 67% en Tennessee, 24% en Texas y 12% en Florida (Milei, 2009).

Según la OMS alrededor de 90.000 a 690.000 latino americanos infectados han migrado hacia los EEUU en el período comprendido entre los años 1981 a 2005, Figura 1 (Schmunis, 2007).

En Canadá, en un informe del año 2001 en más de 1.200 de un total de 130.000 latinos estudiados tenían seroprevalencia de Enfermedad de Chagas. Datos similares se encontraron en Australia en 2005-2006, 1067 de 65.000 latinos inmigrantes tenían infección con *T. cruzi*. En

España el 25 por 1.000 de los migrantes (5.125 de más de 240.000) podría estar infectado (Schmunis, 2007)

Figura 1: Flujo de inmigración desde América Latina. Datos obtenidos del centro demografía de Latinoamérica y el Caribe (CELADE). (Schmunis G. 2007)



1.2 ENFERMEDAD DE CHAGAS

La enfermedad de Chagas se caracteriza por cursar dos etapas: 1) aguda, 2) crónica, a su vez dividida en a) sin patología demostrable y b) con patología demostrable, que representan también la evolución natural de la enfermedad. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, estas etapas no pueden ser determinadas con precisión, debido a que no existe un seguimiento a partir de la fase aguda (la mayoría de las veces no diagnosticada por presentarse de forma oligosintomática).

El hallazgo de la enfermedad se efectúa después de más de 20, 30 e incluso 40 años cuando cursa las etapas crónicas sin patología demostrable y crónica. A esto se agrega que no todos los pacientes chagásicos se presentan con iguales características incluso dentro de la misma etapa, dependiendo la magnitud del cuadro clínico de múltiples factores patogénicos entre los que se incluyen: tipo de cepa de *T. cruzi*, estado nutricional previo a la infección, cantidad de reinfecciones, forma de contagio (vectorial, transfusional, congénita, por trasplante, digestiva), factores intercurrentes y enfermedades asociadas, tratamiento específico oportuno, tareas laborales que demanden excesivo esfuerzo físico, entre otras.

1.2.1 Fase Aguda

En la experiencia de la transmisión vectorial según Lugones y Ledesma (Lugones y Ledesma, 1979), el 84% de las formas agudas afecta a los niños menores de 10 años, pero el 36% involucra a los de menos de 1 año.

El 75% de los casos son formas benignas, algunas de las cuales pasan desapercibidas, el 20% son de mediana gravedad y solo el 5% se presentan como graves.

En general, hay una mayor incidencia de casos agudos en época estival, que coinciden con una mayor actividad biológica de *T. infestans*.

En el período agudo es cuando esta patología ofrece la más rica sintomatología, con signos patognomónicos, uno o dos, con otros muy característicos y numerosos síntomas o manifestaciones sistémicas comunes a otras enfermedades.

Se ha generalizado el concepto de Romaña, de “formas con puerta de entrada aparente” y “formas sin puerta de entrada aparente”, división que se observa en la clínica y que recuerda que la forma aguda no se reduce al “signo del ojo en compota” o de Romaña, puerta de entrada aparente.

1.2.1.1 Formas Clínicas

a) Con puerta de entrada aparente

Complejo oftalmo-ganglionar: Denominado también signo de Romaña o “signo del ojo en compota”, es un síndrome, algunos de cuyos síntomas ya fueron mencionados por Carlos Chagas en el estudio de los primeros 29 casos de enfermedad aguda. También los citó Salvador Mazza, pero corresponde a Cecilio Romaña el mérito de haber descrito los componentes del signo, al que llamó “conjuntivitis esquizotripanósica unilateral”, poniendo énfasis en esto último.

Los síntomas que habitualmente componen el complejo son: edema de párpados unilateral, eritema, adenopatía satélite, conjuntivitis y dacrioadenitis; menos frecuentemente se observan síntomas tales como: exoftalmos, dacriocistitis, queratitis, edema de hemicara.

La adenopatía satélite es de localización preauricular, aunque también son muy frecuentes las adenopatías cervicales, submaxilares, parotídeas, etc. El tamaño es muy variable, por lo general son pequeñas, aunque a veces se las observa a simple vista. Estos ganglios son libres, por lo general no dolorosos y entre los cervicales hay uno más grande, al que Mazza denominó “ganglio perfecto” (Mazza, 1938).

En algunos pacientes puede quedar una secuela, que consiste en el hundimiento del globo ocular, signo del ojo guiñado seguramente por fusión del tejido celular retro-orbitario por un proceso de citoesteatonecrosis resultando una menor abertura palpebral (Borzzone, 1951)

Chagoma de inoculación: Forma parte de las “manifestaciones cutáneas” a que se refería Freire y fue Mazza quien después de estudiarlo, tanto clínica como histológicamente, le asignó valor de “signo de puerta de entrada” de la infección. Se observa de preferencia en las partes del cuerpo habitualmente descubiertas, especialmente al dormir, ya que *T. infestans* tiene hábitos nocturnos.

De tamaño variable, altera el color de la piel presentándose a veces como una simple mácula, otras semejante al ántrax o el forúnculo (forunculoide); puede también tener aspecto erisipelatoide, tumoroides, o bien como una zona pigmentada, cuando está involucionando.

En general es escasamente doloroso o indoloro, característica que permite diferenciarlo de los procesos piogénicos (forúnculo, ántrax, erisipela).

b) Sin puerta de entrada aparente

Chagoma hematógeno: Son tumoraciones planas que toman dermis y tejido celular subcutáneo, que generalmente no se adhieren a los planos profundos. Pueden ser únicos o múltiples.

En cuanto a tamaño, son a veces muy pequeños, o contrariamente pueden presentarse como grandes placas, que toman gran parte del muslo o nalga; entre estos extremos se encuentran todos los tamaños. Si bien se los puede observar en cualquier parte del cuerpo, la localización más frecuente es en abdomen inferior, nalgas y muslos; en general son indoloros y pueden ser sensibles a la presión.

Lipochagoma geniano: Considerado patognomónico por Freire, quien junto a Jörg lo señalan como una lesión característica en la primera infancia.

Recibe esta denominación el chagoma que toma la bola adiposa de Bichat. (Jorg-Freire, 1961). Tiene en algunos casos una consistencia blanda, francamente lipomatosa, mientras que en otros es dura, acartonada, como los chagomas hematógenos; a veces es prominente, y en esos casos es fácil su palpación con el dedo índice introducido en la boca y el pulgar por fuera, en forma de pinza. Generalmente es doloroso y dificulta el amamantamiento, ya que por lo general se observan en lactantes; es lo que induce a la madre a la consulta médica; ella refiere que el niño llora cada vez que succiona.

Edema: Es generalizado o localizado en miembros inferiores y a veces en una sola pierna, lo que puede plantear un problema diagnóstico, cuando no va acompañado de signos de puerta de entrada u otros como chagomas hematógenos. Su intensidad, tal cual sucede con todos los signos de enfermedad de Chagas agudo, es sumamente variable, resulta en algunos casos muy evidente, mientras que en otros es difícil de percibirlo, especialmente en los niños pequeños eutróficos, en los que es la madre quien advierte que el niño “está hinchado”. Excepcionalmente se ha podido observar la instalación en algunas horas, de un edema generalizado a la manera de reacción alérgica, verdadero edema gigante. (Storino, 1998)

Fiebre: Es un síntoma presente en la mayoría de los casos agudos. Romeu Cançado (Cançado, 1979) sostiene que “es la manifestación más evidente de la fase aguda”. Es además el síntoma más frecuente y al mismo tiempo básico; que suele llevar al paciente al médico, que aflige a la familia de los niños / adolescentes enfermos e incluso al médico.

En cuanto a la intensidad, varía desde la febrícula, a veces vespertina, hasta las hiperpirexias de 39-40° C, que generalmente se presentan en los casos graves, a cualquier edad.

La fiebre es persistente, llegando en ausencia de tratamiento etiológico a superar los 20 días.

La enfermedad de Chagas en su período agudo, presenta los más variados cuadros febriles prolongados, e incluso a veces la fiebre es el único síntoma. En la mayoría de los casos se acompaña por uno o más de los síntomas o manifestaciones sistémicas referidas o por el signo del ojo en compota u otro chagoma de inoculación.

Hepatomegalia: Puede detectarse al comienzo del cuadro clínico, constituyendo con la fiebre las únicas manifestaciones; o bien presentarse más tardíamente, en plena evolución.

Esplenomegalia: En cuanto a las características generales, son semejantes a las de la hepatomegalia, encontrándose ambos órganos aumentados de tamaño.

Exantemas (Esquizotripánides): Las manifestaciones exantemáticas son frecuentes. Se observan más comúnmente en los niños mayores, adolescentes y adultos, pueden ser “morbiliformes”, “urticariformes” o “maculosas”, maculopapulosas para algunos. Estas máculas rosadas, rojo-violáceas, se vuelven pigmentadas con la evolución y generalmente son escasas. Este signo fue, al igual que los chagomas, bien estudiado por Mazza, quien le dio la designación de Esquizotripánides.

Aparato cardiovascular: Desde Carlos Chagas se describe a la cardiopatía de la enfermedad de Chagas agudo pese a que su frecuencia en las distintas casuísticas es variable. De la misma manera, la gravedad es igualmente muy variable. Sin embargo, Andrade y Andrade, citados por Pinto Dias, sostienen que la “miocarditis es la lesión anatomopatológica más constante de la fase aguda, ocurriendo incluso en los pacientes que en vida presentaban mínimos signos de compromiso cardíaco” (Dias, 1984).

En el examen auscultatorio se constata ritmo regular, y en los casos graves ritmo de galope. Las alteraciones electrocardiográficas más frecuentes son: cambios en la onda T; bloqueo A-V de 1er. grado; bajo voltaje del complejo QRS; alteraciones primarias de la repolarización ventricular y extrasistolia ventricular.

Las anormalidades electrocardiográficas se observan entre el 30 y 45% de los enfermos; destacándose el estudio de Laranja (Laranja, 1956) sobre 180 casos agudos en los cuales halló

alteraciones en el 43,3% de los pacientes, con diferencias al subdividirlos de acuerdo a la evolución clínica favorable (37,7% anormales) o bien fatal (85,7% anormales). Los hallazgos en orden de frecuencia, demuestran un predominio de la prolongación del intervalo PR y los trastornos de repolarización. La presencia de bloqueo de rama derecha en la miocarditis aguda es de mal pronóstico a diferencia de lo que ocurre en la miocarditis crónica. También es variable lo relativo a la imagen radiológica del corazón en el período agudo chagásico, debido a que está agrandada, y en el 85% de los casos, sobre todo a expensas del ventrículo izquierdo, que disminuye francamente ante la evolución favorable de la enfermedad. El aumento del área cardíaca sería debido a la miocarditis aguda, aunque en algunos casos, se agrega una pericarditis serosa con derrame pericárdico; lo que sería índice de mal pronóstico.

Sistema nervioso (Forma neurológica): Los síntomas o manifestaciones se pueden diferenciar en “formas mínimas” con irritabilidad y llanto continuo del lactante o niño pequeño, a veces muy importantes para la orientación diagnóstica y las formas más graves. En los niños mayores, adolescentes y adultos los síntomas son inespecíficos como cefalea, insomnio, astenia, mialgias, (Lugones, 1994).

En general la meningoencefalitis chagásica, sea pura (primitiva) o con síntomas de puerta de entrada, es un cuadro grave.

Los síntomas predominantes son: las convulsiones subintrales. El diagnóstico se establece por la presencia de *T. cruzi* en la sangre, incluso para los casos sin otra manifestación que la neurológica. Se confirma con la eficacia del tratamiento etiológico.

Aparato digestivo: El síntoma que en algunos casos orienta a la enfermedad de Chagas agudo es la diarrea persistente y refractaria a todo tratamiento. Cuando es la única manifestación, con la fiebre, es la “forma digestiva”. Estas formas de enfermedad de Chagas agudo a veces se acompañan de anorexia, náuseas y vómitos (Lugones, 1994).

Evolución y Pronóstico

En general se considera favorable y benigna la evolución de la etapa aguda.

Sin embargo hay que considerar que hay una minoría de formas graves, que afecta preferentemente a los niños pequeños y desnutridos que presenta elevada letalidad, debido a que cursa con meningoencefalitis y/o miocarditis con insuficiencia cardíaca (Ledesma, 1984).

1.2.1.2 Reactivación de la fase aguda

La alteración de la respuesta inmune modifica la relación huésped-parásito condicionando nuevas y más graves manifestaciones clínicas.

La inmunodeficiencia es diferente de acuerdo al motivo que la origina.

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), producido por la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), causa el mayor grado de inmunodeficiencia. En presencia de este síndrome se han observado no solo las más graves infecciones agudas, sino también reactivaciones fatales de infecciones crónicas, especialmente con compromiso neurológico (Rocha, 1994).

En una revisión sobre enfermedad de Chagas y VIH, sobre 23 casos, se señala que el 85% presentaban encefalitis intensa y la mayoría se asociaba meningitis. En los pacientes con miocarditis aguda la etiología era sin duda chagásica, en cambio en los casos de miocarditis crónica era difícil determinar si era debida a *T. cruzi* o al VIH (Rocha, 1994)

La meningoencefalitis y la miocarditis observadas en pacientes chagásicos con SIDA, resultarían de una reactivación aguda de la infección por *T. cruzi* en aquéllos que se cursaban la fase crónica sin patología demostrable o crónica cuando se infectaron con VIH (Rocha, 1994).

1.2.2 Fase Crónica sin patología demostrable

Esta etapa de la enfermedad de Chagas, también llamada intermedia, subaguda, latente, inaparente, preclínica o subclínica, se caracteriza por ser asintomática u oligosintomática. El criterio para clasificar los pacientes en este período es el siguiente (Dias, 1989).

- a) Estudio serológico o parasitológico positivo para Enfermedad de Chagas
- b) Ausencia de signos de enfermedad, e incluso de síntomas atribuibles a la misma
- c) Electrocardiograma normal
- d) Telerradiografía de tórax normal
- e) Examen del aparato digestivo normal

Por ende, la serorreactividad para *T. cruzi* es lo único que diferencia clínicamente a un paciente en esta etapa de un individuo normal, teniendo en cuenta la falta de evidencias de daño cardíaco y/o digestivo.

Pero fueron Laranja y col. quienes en 1956 expresaron el concepto de la etapa crónica sin patología demostrable señalando: “el período asintomático descrito como forma indeterminada comprende un tiempo prolongado, generalmente entre 10 y 20 años, entre el final de la fase aguda y el establecimiento de las lesiones cardíacas en la etapa crónica. Durante

este período latente asintomático los individuos deben ser considerados como pertenecientes a la categoría de potenciales enfermos cardíacos. En las áreas endémicas este grupo indeterminado es el más numeroso entre los infectados con *T. cruzi*. Si bien estos pacientes son aparentemente sanos y asintomáticos, su importancia radica en los aspectos epidemiológicos”.

Las manifestaciones clínicas: extrasístoles, mareos, disnea de esfuerzo- dependen en gran medida de las secuelas originadas en la etapa aguda a nivel miocárdico. La lesión del sistema excitoconductor se manifiesta en arritmias (extrasistolia ventricular) y trastornos de conducción (bloqueo de rama derecha) intermitentes, que se ponen de manifiesto a diferentes frecuencias cardíacas. Por lo tanto, las lesiones clínicas inaparentes sólo pueden ser demostradas por métodos de estudios complementarios especiales como la electrocardiografía dinámica de 24 horas (Holter), la prueba de esfuerzo graduada y la prueba de ajmalina. El corazón a veces persiste aumentado de tamaño, aunque en la mayoría de los casos recupera sus dimensiones normales después del agrandamiento agudo. En estos casos, los estudios ecocardiográfico y radioisotópico con cámara gamma son de suma utilidad como métodos no invasivos para observar el tamaño de las cámaras cardíacas, especialmente el ventrículo izquierdo, como así también los índices de función ventricular, que en algunos pacientes se alteran aún cuando el enfermo conserve una adecuada capacidad funcional y refiera estar asintomático. (Storino, 1998).

Teniendo en cuenta los trastornos del aparato digestivo en la etapa crónica de la enfermedad, que involucran especialmente al esófago y al colon con síntomas y signos de alteraciones del peristaltismo, es indispensable realizar los estudios correspondientes y descartar anormalidades, antes de ubicar a un paciente chagásico en la etapa crónica sin patología demostrable. Es necesario considerar que la indemnidad cardíaca no supone la ausencia de lesiones digestivas y viceversa.

La afectación del aparato digestivo e incluso del sistema nervioso, también dependen del tropismo positivo de *T. cruzi* por estos órganos, y las secuelas de su presencia sólo pueden diagnosticarse en la mayoría de los enfermos con métodos de estudios complementarios.

La curación aparente o real en esta etapa dependería de la eficacia de los mecanismos de defensa que reducirían los nidos de amastigotes en forma progresiva, con involución de los infiltrados y el edema tisular. Únicamente en el 30% de los pacientes fallecidos en esta etapa se hallan los nidos intramiocárdicos. Por lo tanto, los órganos afectados recuperan su función normal. Las lesiones observadas en esta etapa, en especial en el sistema excito-conductor se deberían al proceso de cicatrización de la fase aguda. Además, la hipoxia secundaria a los infiltrados y el edema tisular afectan a las células remanentes, generando cuadros de arritmias y

trastornos de conducción intermitentes que se manifiestan clínicamente por extrasístoles y mareos.

De todos modos, la gran mayoría de los pacientes que cursan esta etapa gozan de buen estado general, ignorando incluso su padecimiento, fundamentalmente si el período agudo se desarrolló sin puerta de entrada aparente y con síntomas y signos inespecíficos de escasa magnitud.

El diagnóstico se realiza al reunir el antecedente epidemiológico, la serología positiva y los hallazgos patológicos por estudios complementarios cardiológicos, debido a que el examen clínico en los enfermos no muestra alteraciones evidentes.

Siguiendo el criterio de Andrade (Andrade, 1979), al considerar la evolución de estos pacientes, se definen dos posibilidades: a) que permanezcan en la misma situación en forma de curación aparente o bien de enfermedad no progresiva el resto de su vida, 75% de los casos; o b) que evolucionen en forma crónica hacia el deterioro cardíaco manifiesto, sobreviniendo la muerte a causa de la insuficiencia cardíaca o arritmias graves, o trastornos de conducción avanzados, por el daño miocárdico global, 25% de los pacientes.

La ubicación de un enfermo en una u otra forma evolutiva dependería de los diversos mecanismos fisiopatogénicos postulados. Por lo tanto, el grupo de pacientes que quedan en la etapa crónica sin patología demostrable y sin progresión del cuadro clínico, es en el que las lesiones constituyen una secuela (fibrosis) del ataque agudo a diferencia del grupo que continúa hacia la miocardiopatía chagásica crónica, en el que las lesiones podrían deberse a mecanismos multifactoriales, especialmente inmunológicos, que perpetuarían el daño cardíaco hasta la muerte.

La etapa crónica sin patología demostrable comienza semanas o meses después de la fase aguda. En algunos casos pueden persistir desde esta última, alteraciones electrocardiográficas como PR prolongado o trastornos de la onda T y también una cardiomegalia radiológica durante cierto tiempo, incluso años (Dias, 1989).

En escasas oportunidades se ha observado que el período indeterminado tiene una breve duración (uno o dos años) después de la etapa aguda, debido a que se presentan tempranamente las alteraciones cardíacas y digestivas evidentes de la fase crónica.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes permanecen en esta etapa después de 20 años de haber padecido la infección aguda por *T. cruzi*, e incluso es común encontrar, aún en zonas endémicas, pacientes con más de 70 años de edad, en fase crónica sin patología demostrable.

Se estima que anualmente entre el 2 y 5% de los pacientes en etapa crónica sin patología demostrable evoluciona a la fase crónica con síntomas y signos de afectación cardíaca y/o digestiva.

Por lo tanto, el concepto que la etapa crónica sin patología demostrable era un período de transición hacia la etapa crónica debe ser modificado, pues la mayoría de los casos permanecen en esta condición en forma permanente.

Los estudios longitudinales demuestran que entre el 70 y el 80% de los pacientes que cursan la etapa crónica sin patología demostrable evolucionan favorablemente en forma benigna, sin evidencias de daño cardíaco y/o digestivo (Storino, 1992).

La prueba más concluyente del pronóstico favorable de los pacientes en la etapa crónica sin patología demostrable es la escasa mortalidad, con índices comparables a la población general normal (Storino, 2003).

De lo referido hasta aquí surgen las dos características principales del período indeterminado como son: 1) La ausencia de daño a nivel cardíaco y/o digestivo clínicamente evidente, y 2) El pronóstico favorable en la mayoría de los pacientes con una mortalidad similar a la población general.

1.2.3 Fase Crónica con patología

Se caracteriza por la lenta evolución y por el predominio del daño cardíaco, lo que origina la miocardiopatía chagásica crónica. Además, el tropismo de *T. cruzi* por el tejido nervioso y las vísceras huecas del tubo digestivo ocasiona en algunos pacientes lesiones a ese nivel. Causa síndromes nerviosos que se manifiestan en forma de meningoencefalopatías y trastornos psíquicos; y, síndromes digestivos con la presencia de megavísceras, especialmente megaesófago y megacolon y disfunción del sistema nervioso autónomo.

1.2.3.1 Miocardiopatía Chagásica Crónica (MChCr)

La MChCr se desarrolla por causas aún desconocidas en, aproximadamente el 20 a 30% de los que cursaron los períodos agudo e indeterminado. Numerosos enfermos ignoran su condición de infectados, cuando han padecido la enfermedad aguda sin puerta de entrada, con síntomas escasos e inespecíficos y evolucionaron durante años en forma asintomática.

La evidencia de cardiopatía determinada por la clínica, el electrocardiograma y la telerradiografía de tórax sumada a la serología positiva para enfermedad de Chagas y el

antecedente epidemiológico de residencia/visita a área endémica o de transfusiones de sangre anteriores al año 1998, permiten el diagnóstico de MChCr (Storino, 1998).

El porcentaje de individuos infectados que desarrollan lesiones cardíacas en forma crónica varía según las zonas, la cepa de *T. cruzi*, la edad, el tiempo de exposición en área endémica, el número de reinfestaciones, el nivel socio-económico, el tiempo de evolución de la infección y el estado de nutrición. (Storino, 1998).

De los estudios clínicos y de seguimiento surge que la MChCr es una etapa de la enfermedad no bien definida, debido a su prolongada evolución y las diferentes alteraciones cardíacas que se evidencian ya sea en el sistema de conducción y/o en la fibra miocárdica.

Es así que en algunos pacientes, predominan los síntomas causados por arritmias, como palpitaciones y mareos o bien presentan cuadros clínicos relacionados con insuficiencia cardíaca caracterizados por disnea y cansancio.

A todo esto, se agrega el hecho que numerosos pacientes con alteraciones demostradas en estudios complementarios, no refieren síntomas y presentan una capacidad funcional normal.

Aspectos clínicos: Los síntomas clínicos durante esta etapa dependen de la forma clínica de presentación del enfermo y están determinados por el predominio de las lesiones a nivel del sistema excito-conductor y/o de la fibra contráctil miocárdica, y también por la magnitud del daño cardíaco con el consiguiente grado de descompensación y complicaciones. De modo tal que el paciente crónico puede presentarse en forma oligosintomática y hemodinámicamente compensado, o bien con polisintomatología y signos de insuficiencia cardíaca.

Los estudios referidos a la sintomatología durante este período varían ampliamente en cuanto a la proporción de enfermos con o sin evidencias de deterioro cardíaco progresivo, dependiendo si se realizaron en zona endémica durante investigaciones epidemiológicas, en pacientes asistidos ambulatoriamente, o bien en enfermos chagásicos internados por su padecimiento.

Las manifestaciones iniciales de la MChCr y por consiguiente el final de la etapa crónica sin patología demostrable se detectan por la presentación de las alteraciones electrocardiográficas.

Macedo (Macedo, 1982) en distintos estudios de seguimiento clínico de pacientes chagásicos halló una incidencia anual de trastornos electrocardiográficos de 2,4% y 4,4% respectivamente, que señalaban el comienzo de la MChCr en éstos.

Los síntomas de mareo e incluso pérdida de conciencia (síndrome de Stokes-Adams) en la MChCr son las manifestaciones de una isquemia cerebral transitoria de origen cardíaco. En efecto, estos cuadros clínicos se deben generalmente a las lesiones del sistema excito-conductor, sobre todo a la enfermedad del nódulo sinusal o bien a episodios fugaces de arritmias graves como taquicardia ventricular autolimitada.

El dolor precordial atípico, de localización subesternal, no relacionado con esfuerzos y/o emociones y que no calma con nitritos sublinguales es de observación frecuente en la MChCr, hallándose en el 15% de los casos. (Storino, 2003).

La causa y los mecanismos patogénicos de la precordialgia atípica no se conocen, si bien no se relacionan con obstrucción coronaria intraluminal. Además, la presencia de coronariopatía aterosclerótica es de rara observación en el paciente chagásico crónico.

Los cuadros sincopales dependerían de arritmias ventriculares graves (taquicardia ventricular), de trastornos de conducción intermitentes (bloqueo de rama) o permanentes (bloqueo auriculoventriculares), o bien por lesión del sistema excito-conductor (enfermedad del nódulo sinusal, bradicardia extrema), (Storino, 1992).

El examen físico suele demostrar el grado de compromiso miocárdico. El pulso puede ser normal en frecuencia, ritmo, intensidad, tensión y amplitud pero generalmente presenta una o varias alteraciones en sus características.

Es frecuente la presencia de extrasístoles y de bradicardia inferior a 55 latidos por minuto, como signo de alteración de su ritmo y frecuencia. En los casos más avanzados de insuficiencia cardíaca, el pulso se torna débil, filiforme y taquicárdico. La presión arterial es más baja que lo habitual, sobre todo la presión sistólica, con tendencia a la hipotensión, independientemente de un cuadro de insuficiencia cardíaca. Esta disminución de la presión arterial de acuerdo a lo esperado en una población normal según la edad se debería a un compromiso del sistema nervioso autónomo (Palmero, 1982).

La palpación del área precordial puede evidenciar desplazamiento del choque de la punta debido al agrandamiento cardíaco (hipertrofia y dilatación) más ostensible en el caso de bloqueo auriculoventricular completo, en el que incluso se aprecia un movimiento de reptación de derecha a izquierda (desde la zona paraesternal hacia afuera de la punta), (Laranja y Días, 1956).

La auscultación cardíaca pone de manifiesto, frecuentemente, el desdoblamiento del segundo ruido en el foco pulmonar, que se acentúa durante la inspiración y que corresponde al bloqueo completo de rama derecha. El primer ruido desdoblado es más difícil de auscultar. Esta alteración de ambos ruidos cardíacos también puede percibirse en el tercer y el cuarto

espacio intercostal a la izquierda del esternón, acentuándose si se realiza un ejercicio. Los ruidos cardíacos pueden estar apagados como índice de disfunción miocárdica y puede auscultarse un tercer ruido, a veces en ritmo de galope, en el caso de insuficiencia cardíaca manifiesta. (Storino, 1992).

También puede haber latidos prematuros o extrasístoles y soplos de incompetencia valvular. Estos soplos son más comunes sobre las válvulas mitral y tricúspide y se deberían a un doble mecanismo. Uno estaría causado por la dilatación ventricular con la modificación consecuente del anclaje de los músculos papilares y el otro (infrecuente) se debería al compromiso miocárdico y de los músculos papilares por lesiones retráctiles residuales.

La presentación de insuficiencia mitral disfuncional es más temprana que la tricuspídea que se observa principalmente en la etapa de insuficiencia cardíaca congestiva avanzada. Esta última se presenta con el cuadro característico de descompensación hemodinámica, con ingurgitación yugular, hepatomegalia, ascitis y edemas. (Storino, 1992).

Previamente a la falla cardíaca derecha, la insuficiencia ventricular izquierda puede manifestarse con tercer ruido, estertores crepitantes bibasales y signos de retención hidrosalina. Menos frecuentemente se observan derrame pericárdico y pleural que, en general, son signos de pronóstico desfavorable. Excepcionalmente, puede verse y palparse un latido disquinético precordial debido a un aneurisma chagásico ventricular izquierdo de cara anterior o de la punta.

El daño cardíaco progresivo en la MChCr en los adultos de mediana edad se caracteriza por evolucionar hacia la insuficiencia cardíaca congestiva, el tromboembolismo o la muerte súbita arritmogénica. En la vejez, la evolución natural de los pacientes que fallecen con MChCr no difiere del adulto, aunque los mecanismos fisiopatogénicos de las lesiones cardíacas tendrían un tiempo más prolongado.

Dias (Dias, 1995) señala que la MChCr puede presentarse de distinta forma, constituyendo diferentes síndromes: **a)** insuficiencia cardíaca congestiva, predominantemente derecha con cardiomegalia global, ingurgitación yugular, hepatomegalia y edemas; **b)** arritmias y trastornos de conducción, principalmente extrasistolia ventricular, bloqueo de rama derecha (BRD) y hemibloqueo anterior (HBAI); siendo el bloqueo A-V completo, el bloqueo de rama izquierda (BRI) y la fibrilación auricular los de peor pronóstico; **c)** fenómenos tromboembólicos dependientes de la hipocontractilidad del corazón insuficiente y del estasis resultante; **d)** fenómenos de hipocinesia miocárdica por la consecuente formación de fibrosis y aneurismas ventriculares, sobre todo a nivel de la punta; **e)** fenómenos isquémicos, debido a la fibrosis difusa que compromete los pequeños vasos coronarios y que se manifiestan en el electrocardiograma por alteraciones de la repolarización.

Por lo tanto, la evolución y pronóstico de los enfermos con MChCr depende del tipo de lesión predominante, o sea del grado de daño cardíaco a nivel del sistema excito-conductor y/o de la fibra contráctil miocárdica.

El cuadro clínico y el desenlace fatal será debido a bloqueos y/o arritmias cuanto más alterado esté el sistema excito-conductor o de insuficiencia cardíaca y tromboembolismo cuanto más lesionado se encuentre el músculo cardíaco.

1.2.3.2 Megaformaciones digestivas

Los pacientes chagásicos que se encuentran en la fase crónica, forma digestiva, pueden presentar alteraciones principalmente en el esófago y/o en el colon sigmoide y recto.

Debido a que la alteración básica es la dilatación de estas vísceras huecas, se denomina mega, sea megaesófago o megacolon. En un número apreciable de estos pacientes, se encuentran asociadas ambas megaformaciones, así como puede haber asociación en los grados más variables, con cardiopatía; en este caso, se trata de una forma combinada, por cuanto existen cardiopatía y megas en el mismo paciente.

La dilatación de estos segmentos del tubo digestivo se debe a la destrucción de las neuronas de los plexos intramurales, en especial el plexo de Auerbach por la acción del parásito *T. cruzi*, principalmente durante la fase aguda. (Rezende, 1988).

La denervación neurovegetativa periférica fue comprobada por Koeberle en 1968 por medio del conteo del número de neuronas en el tubo digestivo, tanto en los pacientes como en modelos experimentales (Rezende, 1988) (Koeberle, 1968).

Si bien existe dilatación solo en la porción proximal y terminal del tubo digestivo, se ha comprobado denervación en grados variables en todo su trayecto. La explicación estaría determinada por la fisiología de ambas porciones, que necesitan de una perfecta coordinación motora, ya que son las únicas que deben propulsar contenido semisólido. También es importante el hecho que ambas porciones posean en su parte distal esfínteres que deben abrirse por mecanismo reflejo.

Cabe destacar, que las megaformaciones que se observan en la enfermedad de Chagas, no difieren, desde el punto de vista clínico y radiológico, de las dilataciones debidas a otras causas. Lo que caracteriza tanto al megaesófago como al megacolon de etiología chagásica (megaesófago y megacolon endémicos) es la epidemiología (procedencia, edad) así como el hallazgo de anticuerpos anti-*T. cruzi*, que certifican la infección.

1.2.3.3 Esofagopatía chagásica

La esofagopatía chagásica o megaesófago endémico, es similar al megaesófago idiopático (acalasia del esófago) tanto en relación a su patogenia como a la fisiopatología, sintomatología, evolución y el tratamiento.

La diferencia fundamental es la serología positiva para tripanosomiasis americana, así como en algunos casos, la asociación con megacolon y/o cardiopatía. Existen otras diferencias como la tendencia a encontrarse en pacientes más jóvenes, que en los casos idiopáticos.

Las manifestaciones más frecuentes son la disfagia, la regurgitación, el dolor esofágico, la pirosis, el hipo, la sialorrea con hipertrofia de las glándulas salivales, la tos, la constipación intestinal y la desnutrición, en el orden citado. (Rezende, 1988).

1.2.3.4 Colonopatía chagásica

El megacolon chagásico fue llamado megacolon adquirido o del adulto, en contraposición al megacolon congénito o enfermedad de Hirschprung. A diferencia del megaesófago que es universalmente encontrado en otros continentes, aunque con una baja prevalencia (1:100.000 personas), el megacolon es excepcional en el adulto, fuera de las Américas, en donde es debido a la enfermedad de Chagas. Por lo tanto, la presencia de megacolon en un adulto es el mejor indicador de la existencia de enfermedad de Chagas, y si los resultados serológicos son negativos, deben ser repetidos, pues es muy rara la ausencia de anticuerpos específicos en un caso con megacolon. (Rezende, 1988).

La asociación de megacolon con megaesófago es muy frecuente (más de la mitad de los casos con megacolon tienen megaesófago asociado). (Rezende, 1988).

El síntoma principal del megacolon chagásico es la constipación intestinal, de instalación lenta y progresiva, siendo de más de 20 días en la tercera parte de los pacientes en nuestro medio. No obstante alrededor del 25% de los pacientes con megacolon en el examen radiológico, tiene un ritmo intestinal dentro de los límites considerados normales (hasta una evacuación cada 2 días).

Otro síntoma común es el meteorismo, con distensión abdominal y timpanismo que puede ser generalizado.

1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Una vez que *T. cruzi* ingresa al organismo por cualquiera de las vías de infección conocidas, se desencadenan mecanismos patogénicos por los cuales alrededor de un 25% de los pacientes desarrollará, al cabo de unos 30 años, la MChCr (Storino, 1994).

Sin embargo, una de las mayores dificultades es predecir al que paciente evolucionará hacia ésta e incluso con otras lesiones como megacolon y/o megaesófago.

Las dificultades para esclarecer la patogenia y los mecanismos involucrados en las lesiones son varias, aunque se pueden resumir en las siguientes:

- a) Falta de un modelo experimental adecuado, en especial en la fase crónica, para reproducir las lesiones e interpretarlas
- b) Prolongada evolución de las lesiones, que tardan entre 30 y 40 años en producirse
- c) No todos los individuos infectados por *T. cruzi* desarrollan las lesiones características de la enfermedad, debido a que se presentan sólo en el 25% de los casos
- d) Valores normales de todos los análisis de sangre de rutina e incluso inmunológicos que puedan detectar alguna modificación
- e) Ausencia de marcadores biológicos que señalen quiénes están evolucionando hacia la miocardiopatía
- f) La mayoría de los factores involucrados en la patogenia de las lesiones presentan alguna evidencia de su participación
- g) Se torna difícil realizar la interrelación entre los diversos factores intervinientes.

Si bien existen distintas teorías sobre la patogenia de las lesiones que se producen en la enfermedad de Chagas, ninguna de ellas ha logrado explicar plenamente los mecanismos involucrados y la producción del daño, en especial cardíaco, en el tiempo.

A continuación se analizan individualmente las principales teorías: 1) Parasitaria, 2) Inmunológica, 3) Microcirculatoria, 4) Disautonómica, 5) Química-humoral-hormonoide; para finalizar con la que, a nuestro criterio, sería la más adecuada, 6) La teoría Mixta o Constelacional.

1.3.1 Teoría Parasitaria

T. cruzi, una vez ingresado al organismo, produce durante el cuadro infeccioso agudo, y por acción directa, la destrucción inmediata de fibras miocárdicas.

A la invasión celular por los tripanosomas le sigue la formación de nidos de amastigotes por división sucesiva. Éstos evolucionan hacia formas alargadas, luego flageladas, seguido de

la rotura de pseudoquiste y abandono del mismo por “las formas móviles” (Jörg, 1973). Queda así, una fibra ahuecada, o aún, un saco sarcolémico vacío cuando todas las miofibrillas han sido alteradas por el desarrollo parasitario.

Sin embargo, en las formas crónicas y aún en las subagudas, el número de nidos parasitarios, relativamente escasos en las infecciones humanas, no concuerda patogénicamente con la frondosidad de la miocitolisis y la fibrosis.

La unidad histopatológica de la miocarditis chagásica es un nódulo inflamatorio que tiene por centro el nido, lleno de parásitos muertos o alterados. Cuando el proceso inflamatorio llega a cierta etapa de su desarrollo ya no se observan parásitos y sólo hay células mononucleares, histiocitos y plasmacélulas. Como consecuencia de la evolución de estos nódulos inflamatorios se producen las fibrosis difusas (Jörg, 1973).

Si bien la presencia del parásito en la fibra miocárdica en la etapa crónica fue prácticamente negada, la utilización de técnicas modernas en las últimas décadas, como la amplificación de ácidos nucleicos por reacción en cadena de polimerasa (PCR), permitió la detección de ácido desoxirribonucleico (ADN) de *T. cruzi* en fragmentos macerados de miocardio, principalmente en aquéllos con inflamación, reforzando la tesis de la importancia del parásito. También, la utilización de la técnica de inmunoperoxidasa contra antígenos de *T. cruzi* demostró la presencia de inflamación de moderada a grave en pacientes con miocarditis chagásica crónica (Higuchi, 1995). Estos hallazgos demostrarían que el parásito es el causal del mantenimiento del proceso inflamatorio aún en la etapa crónica, cuya agresión miocárdica tendría un rol fundamental en la descompensación cardíaca (Higuchi, 1995).

Por otra parte, son varios los mediadores inflamatorios que se producen durante la infección aguda con *T. cruzi* y que tendrían relación con el daño tisular, en especial miocárdico, y con la respuesta inmune, como son las citoquinas interferón (IFN), factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquinas (IL) 1 y 6, entre otros, especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno (peróxido de hidrógeno, radicales libres, nitritos), metabolitos del ácido araquidónico, proteínas de fase aguda (α macroglobulina, C3) y activador del plasminógeno (Cardoni, 1997). De modo que la interrelación del parásito con el mantenimiento de focos inflamatorios activos, facilitaría la progresión de las lesiones.

1.3.2 Teoría Inmunológica

Si bien la presencia directa de *T. cruzi* induce cierto grado de inflamación, ésta no sería suficiente para desarrollar la miocardiopatía chagásica.

La escasez de parásitos en las lesiones cardíacas conduciría a sospechar un rol protagónico esencial de los linfocitos que participarían de una reacción tipo inmunidad retardada contra el propio tejido miocárdico, similar a un comportamiento autoinmune.

El papel de la autoinmunidad en el desarrollo de MChCr estaría sustentado por la identificación de la miosina cardíaca como el primer antígeno cardio-específico, reconocido tanto por los linfocitos TCD4 como por los anticuerpos. Se han detectado anticuerpos antimiosina en el suero de pacientes chagásicos con cardiopatía y aún en algunos casos que cursan la etapa crónica sin patología demostrable. Estos anticuerpos antimiosina reconocen específicamente un antígeno del *T. cruzi*, que es la proteína recombinante B13 (Cunha–Neto, 1999). También las células T que infiltran el miocardio chagásico tienen un perfil de citoquinas inflamatorias de tipo T1, como el IFN gamma (IFN γ) y el TNF alfa.

Por lo tanto, el daño cardíaco sería secundario a citoquinas inflamatorias y a una reacción de hipersensibilidad retardada, generada y sostenida por células T con reactividad cruzada antimiocárdica.

La presencia de un infiltrado patogénico en la miocardiopatía chagásica es un proceso con múltiples etapas en el que las características inmunológicas del paciente previo a la infección, como el balance de citoquinas y el repertorio de células T con reactividad cruzada, son determinantes fundamentales (Cunha–Neto, 1999).

En esta perspectiva del equilibrio dinámico de los factores inmunológicos, la etiopatogenia del daño cardíaco dependería del balance que se establece entre los mecanismos inmunitarios que controlan al parásito y los mecanismos inmunitarios que inducen patología. De modo que existirían cuatro componentes en estrecha interrelación: respuesta inmune antiparasitaria, regulación de la inmunopatología, parasitemia e inmunopatología (Mosca, 2000).

En el caso de indemnidad, casi sin lesiones comprobadas, los dos primeros se hallan elevados, mientras que los dos últimos se encuentran en valores muy bajos. Por el contrario, la presentación de lesiones dependería de la escasa respuesta inmune antiparasitaria y de la baja regulación inmunopatológica (Mosca, 2000).

En cierta forma, la infección sistémica por *T. cruzi*, más que el estímulo local, funcionaría como gatillo y amplificador, generando células T patogénicas “experimentadas” en individuos susceptibles que migrarían sucesivamente al corazón ocasionando el daño miocárdico (Cunha–Neto, 1999).

Las investigaciones en pacientes con enfermedad de Chagas han evidenciado una producción reducida de la citoquinas IL-10 e IL-17 en asociación con altos niveles de IFN y

TNF alfa en los pacientes con mayor gravedad de cardiopatía, el desequilibrio inmunológico observado puede ser causalmente relacionado con una actividad supresora deficiente de células T reguladoras que controlan la inflamación del miocardio (Guedes, 2012) (Walderez, 2013).

Recientemente investigadores argentinos demostraron que la proteína P ribosomal no favorece la proliferación de células mononucleares en sangre periférica. Sin embargo, estimula la producción de citoquinas: IL-10, TNF alfa, y de factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (Longui, 2014).

La respuesta Th1 se exacerbó en la sangre periférica de pacientes con daño estructural, que se reflejó en el infiltrado inflamatorio Th1 principal, que libera principalmente IFN γ y TNF; se demostró también menor producción de IL-4, IL-6, IL-7 e IL-15 en muestras tomadas del corazón, por técnicas de inmunohistoquímica y estudios de expresión de ARNm (Cunha-Neto, 2014) (Rocha Rodrigues, 2012) (Fonseca, 2007).

En esta Teoría se incluye también el polimorfismo genético individual y su diferente respuesta ante el parásito. Numerosos mecanismos de progresión subyacentes que derivan en daño cardíaco crónico todavía no se conocen, y la relación familiar en presencia de daño cardíaco ya ha sido descrita (Cunha-Neto, 2014) Podría haber un componente genético de susceptibilidad a la enfermedad. Esto también es apoyado por el hecho que sólo un tercio de las personas infectadas por *T. cruzi* desarrollan daño estructural; esos pacientes muestran una más intensa respuesta inflamatoria que los asintomáticos, que tendrían una respuesta inmune más regulada (Farage Frade, 2013) (Cunha-Neto, 2014).

Debido a la importancia de los mecanismos inflamatorios para la patogénesis de la cardiopatía chagásica, la susceptibilidad genética a la misma puede resultar de polimorfismos genéticos funcionalmente relevantes, que conducen a variaciones en la intensidad de la respuesta inmune innata o adquirida, como así también en las respuestas inflamatorias implicadas en la patogénesis de la enfermedad (Cunha-Neto, 2014).

Una serie de estudios genéticos de casos y controles han encontrado signos de asociación entre polimorfismos de genes y progresión de la enfermedad. Los polimorfismos en los antígenos de histocompatibilidad (HLA) de clase I y clase II loci han sido especialmente estudiados en asociación con la MChCr. En una cohorte de Venezuela, Fernández Mestre demostró la primera evidencia de la asociación entre la enfermedad de Chagas y la susceptibilidad genética, cuando analizaron los alelos HLA de clase II en una muestra de 67 individuos serológicamente positivos con y sin cardiopatía y se compararon con 156 controles sanos de origen étnico similar [52]. La comparación de las frecuencias de los alelos *DRB1* y *DQB1* entre los pacientes y sujetos control sanos mostró una disminución de la frecuencia de

*DRB1*14* y *DQB1*0303* en los pacientes, lo que sugiere efectos protectores independientes a la infección crónica en esa población (Fernández Mestre, 2002).

En nuestro medio fueron estudiados 71 personas con serología reactiva para la enfermedad de Chagas y 81 controles, en ambos grupos pacientes no relacionados. La prevalencia del alelo *DRB1*1103* fue estadísticamente significativo en el grupo control y podría asociarse a resistencia a la enfermedad ($pC=0,026$ y $OR:0,19$). En los pacientes con MChCr se halló una elevada frecuencia del alelo *DRB1*1503* lo que sugeriría que podría estar relacionado con la susceptibilidad genética al daño miocárdico ($pC = 0,014$ y $OR: 9.22$). (García Borrás, 2009).

La susceptibilidad genética a la enfermedad de Chagas se evidenció en un trabajo realizado en una población de más de 400 pacientes, en Brasil. El análisis genético se centró en *CCR5*, *CCL2* y genes *MAL/TIRAP*. Se asociaron a un aumento de susceptibilidad de daño *CCL2rs2530797A/A* y *TIRAPrs8177376A/A*, mientras que el genotipo *CCR5rs3176763C* se asocia con la protección al desarrollo de daño estructural (Frade, 2013).

Los polimorfismos que afectan a moléculas clave implicadas en varios parámetros inmunológicos (de transducción de señal de la inmunidad innata y de células T /, migración de monocitos) tienen un rol importante en la susceptibilidad genética al desarrollo del daño estructural. Se señala también el carácter multigénico de la enfermedad de Chagas, en la que cada polimorfismo imparte una pequeña contribución. (Frade, 2013).

1.3.3 Teoría Microcirculatoria

La destrucción microfocal extensiva de vasos capilares cardíacos en la miocardiopatía chagásica, con la consecuente isquemia, hipoxia y miocitolisis, fue verificada histológicamente por Jörg (Jörg, 1974). La dislocación como alteración de la disposición topográfica capilar es el primer fenómeno que se observa en esta descapilarización miocárdica progresiva.

En efecto, en el curso de la miocarditis aguda y subaguda, el proceso de multiplicación celular y la consecuente formación de un tercer espacio – intervasculomiocelular – aleja a los capilares del contacto íntimo de las células musculares por interposición y activación (Jörg, 1974). De modo que, al perderse el contacto regular de los capilares con la superficie de las miocélulas, se produce una alteración (disminución o retardo) en el aporte nutricional a las células contráctiles. Cuando el proceso mesenquimorreactivo toma las características proliferativo-granulomatoso, se inicia la activación capilar o movilización de pericitos y endotelios, que después se transforman en poliblastos. Esto condiciona que numerosos capilares transversales se oblitaren, mientras que los capilares longitudinales y las vénulas colectoras están más

preservados. Se inicia así la descapilarización, es decir, la reducción de superficie y la disminución del número de mallas de la red capilar miocárdica, que sería la causa fundamental de fenómenos microisquémicos-necrotizantes.

También se señala que un tipo embriogénico de cruce imperfecto de los haces musculares y la disposición de los vasos capilares en el ápex cardíaco contribuirían a la formación del aneurisma de punta en la cardiopatía chagásica (Jörg, 1980).

En relación a lo desarrollado anteriormente sobre la descapilarización miocárdica, es importante destacar que cuanto más se acerca el ápex cardíaco a la red capilar, tanto más pobre es en sus vasos transversales, facilitando de este modo los fenómenos de obliteración e isquemia, (Jörg, 1980) con la consecuente posibilidad de la instauración del aneurisma apical.

Por otra parte, se ha demostrado que *T. cruzi*, en su forma tripomastigote, produce una neuraminidasa capaz de remover el ácido siálico y sus derivados de la superficie de las células endoteliales, tornándolas más sensibles a la adherencia y fijación de la trombina, incitada por las plaquetas (Jörg, 1991).

Además, se observó el aumento de la adherencia y agregación plaquetaria en la infección por *T. cruzi*, incluso con la presencia de trombos ocluyentes en vasos finos epicárdicos e intramiocárdicos. Esto provocaría necrosis miocárdica focal y degeneración y aneurisma apical (Jörg, 1991).

1.3.4 Teoría Disautonómica

Una de las características de la enfermedad de Chagas es la destrucción neuronal provocada por *T. cruzi*. Estas lesiones afectan al sistema nervioso central y periférico, pero es en el sistema nervioso autónomo y, especialmente el parasimpático, en el que se observan las peores consecuencias funcionales (Köberle, 1957).

Esta disautonomía compromete la inervación del corazón y del músculo liso del esófago, estómago, colon y, en menor grado, el de los bronquios, uréteres, vejiga urinaria y vesícula biliar. Si bien la neuronolisis comienza en la etapa aguda, estas alteraciones son más evidentes en la etapa crónica (Caeiro, 1994) Este proceso puede destruir hasta el 80% de las estructuras nerviosas del corazón y una gran proporción de las neuronas del plexo mioentérico de Auerbach (Köberle, 1957).

El compromiso del sistema nervioso autónomo engloba a los núcleos centrales, neuronas preganglionar y postganglionar y receptores. Sin embargo, no está claro si estas lesiones son un residuo de la destrucción de neuronas y de vías neuronales durante la fase aguda de la enfermedad de Chagas, o son producto de una modulación anormal de la respuesta inmune que

provoca el daño lento y progresivo. Existen evidencias que avalarían ambos mecanismos (Caeiro, 1994).

En efecto, en la fase aguda, especialmente en los pacientes inmunosuprimidos, se han observado parásitos dentro de los macrófagos, células gliales y neuronas. También se ha descrito una neuraminidasa producida por los tripomastigotes de *T. cruzi*, que provoca destrucción celular. Por otra parte, en la fase crónica, los mecanismos de lesión celular estarían mediados por el sistema inmune, habiéndose encontrado que los linfocitos T de pacientes chagásicos crónicos producen y liberan una glicoprotina y prostaglandinas PGE2 (Caeiro, 1994).

También hay anticuerpos que interactúan con el receptor colinérgico muscarínico y con el receptor beta adrenérgico simpático (Sterin Borda, 1999).

Por cualquiera de los mecanismos mencionados anteriormente, *T. cruzi* induce un progresivo bloqueo de los receptores autonómicos o una denervación parcial del corazón, vasos sanguíneos y vísceras digestivas, cuyos efectos a través de las pruebas funcionales de exploración del sistema nervioso autónomo se encuentran alterados en el 30% de los pacientes (Caeiro, 1994).

1.3.5 Teoría química-humoral-hormonoide

Se han descrito diversas sustancias químicas, humorales y hormonoides, como el TNF, la homocisteína y el fibrinógeno, cuya producción en exceso se relacionaría con la patogenia de las lesiones cardíacas producidas en la enfermedad de Chagas.

a) El TNF alfa hallado inicialmente como agente humoral es un mediador pleiotrópico de la inflamación, la inmunidad y mecanismos citotóxicos, en parte favorecedores de defensa y remodelación, pero en su exceso causante de profunda depresión citológica. En estos casos, genera alteraciones endoteliales con actividad procoagulante y de adherencia leucocitaria, estimula el desarrollo reactivo de fibroblastos en focos inflamatorios o citolíticos e induce alteraciones en el potencial de membrana de células musculares que favorecen la lisis, incluso en el miocardio (Jörg, 1994).

En pacientes con cardiopatía chagásica se encontraron concentraciones sanguíneas de TNF aproximadamente 10 veces superiores a pacientes en etapa crónica sin patología demostrable sin evidencia de lesiones (Ferreira, 2003).

El mecanismo de acción sería que los monocitos y macrófagos en contacto con tripomastigotes de *T. cruzi* segregan citoquinas, entre ellas TNF, que desactiva de vuelta a los macrófagos activos e impide la activación de los que están en reposo. Esto llevaría a la

desactivación completa del sistema fagocitario-mononuclear, aún en presencia de IFN, lo cual determina un estado de indefensión hística, facilitante de la miocitosis (Jörg, 1994).

b) Hiperhomocisteinemia. La homocisteína es un aminoácido fisiológico que, cuando se incrementa patológicamente, favorece la agregación plaquetaria y genera una hiperplasia miofibroblástica entre el endotelio y la túnica media muscular de arteriolas precapilares cardíacas facilitando la isquemia e hipoxia (Jörg, 1998).

La hiperhomocisteinemia adquirida se debe a un déficit nutricional en la ingestión de ácido fólico y fosfato de piridoxal (vitamina B6) y también por falta de las vitaminas E (tocoferoles) y B12 (cianocobalamina) y por los cofactores betamina y colina. En la enfermedad de Chagas, estaría asociada a una deficiente nutrición cualitativa, como sucede con la insuficiente ingestión de frutas, verduras y cereales integrales, hecho común en numerosos pacientes chagásicos procedentes de áreas rurales cuya ingesta es casi exclusivamente a base de carne (Jörg, 1998).

Las determinaciones de homocisteína realizadas en pacientes chagásicos demostraron una correlación directa entre las concentraciones plasmáticas patológicamente elevadas y el grado y gravedad de la cardiopatía (Jörg, 1998).

c) Hiperfibrinogenemia. La consecuencia fundamental de la elevación patológica del fibrinógeno, factor dominante en la viscosidad sanguínea y cofactor de la agregación plaquetaria, reside en su capacidad de aumentar el riesgo de trombosis, ya sea sobre áreas lesionadas de los endotelios vasculares o incluso en la microcirculación.

En un estudio (Storino, 2006) se encontró un aumento significativo del fibrinógeno plasmático en pacientes con cardiopatía chagásica, con una hiperhomocisteinemia y bajos valores hemáticos de ácido fólico.

1.3.6 Teoría Mixta o Constelacional

Debido a que todas las teorías anteriores por sí solas son insuficientes, se ha elaborado la denominada Mixta o Constelacional, (Storino, 2003) la cual, reúne diversos aspectos de las otras y trata en cierta forma de sintetizar cuáles serían las distintas fases del proceso patogénico que desembocarían finalmente en las lesiones cardíacas irreversibles.

Fase 1º- Primoinfección: 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

(Teoría Parasitaria), participando en primer término la respuesta inmune de los ganglios linfáticos satélites regionales. Los Ag. parasitarios son captados por los macrófagos, interviniendo después 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 estimulan la presencia de linfoquinas que participarán activamente en la inmunidad humoral (Teoría Inmunológica).

Fase 2°- Invasión polivisceral parasitaria con prevalencia miocárdica: los parásitos que circulan por el torrente sanguíneo se diseminan por los distintos órganos donde anidan. De todos los tejidos afectados, el miocardio es el que tiene mayor implicancia en la evolución posterior de la enfermedad. Dentro del músculo cardíaco se forman múltiples nidos parasitarios (Teoría Parasitaria) que permanecen en ese estado durante décadas, incluso toda la vida. Sin embargo, generalmente estos nidos de parásitos se abren produciéndose la diseminación hematogena, pero dejando Ag. de *T. cruzi* localmente, lo que constituye una marcación inmunológica del miocardio (Teoría Inmunológica). Es probable que el líquido del nido concentrado en Ag. de *T. cruzi*, y que se adsorbe dentro del miocardio, desempeñe un rol en las lesiones futuras.

Fase 3°- Reiteración del ciclo de invasión del miocardio y diseminación, con incremento de antigenemia y formación de inmunocomplejos: tras el desarrollo de múltiples nidos (Teoría Parasitaria) y su apertura, quedan marcadores inmunoattractivos (Teoría Inmunológica). De manera tal que se plantea la implicancia que tienen en las lesiones los inmunocomplejos, los Ag. 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 después en el miocardio.

Fase 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 asesina específicamente sensibilizados, ejercen su acción en áreas marcadas por antígenos fijados. Se produce la desnaturalización del endotelio capilar (Teoría Microcircularia) estimulando a linfoquinas, lo que lleva a la prolongación del proceso inflamatorio, con la intervención de macrófagos, TNF alfa (Teoría Química-humoral-hormonoide), interleuquina 1,6; que invaden el área e inician la miocitolisis. Esta última incita la fibronectina de origen histioblástico generando la fibrosis. En esta etapa también se observan las lesiones disautonómicas (Teoría Disautonómica).

Fase 5°- Activación circulatoria de anticuerpos contra miocardio marcado (anticuerpos de autoagresión): se produce una miocitolisis humoral (Teoría Inmunológica). Ésta se genera al

destruirse el miocardio, debido a 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 se produce una isquemia microfocal extensiva o confluyente por destrucción o anarquía capilar, a lo que se asocian capilares alterados por descapilarización inflamatoria (Teoría Microcirculatoria). Las alteraciones vasculares con isquemia e hipoxia son favorecidas por la hiperhomocisteinemia (Teoría Química-humoral-hormonoide). De modo tal que se produce una miocitólisis tipo asfixia. Es posible también la intervención del complemento hiperactivado.

Fase 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, ocurre una reducción del volumen de miocardio activo. Al que 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 disquinesia o aquinesia parietal y al aneurisma ventricular.

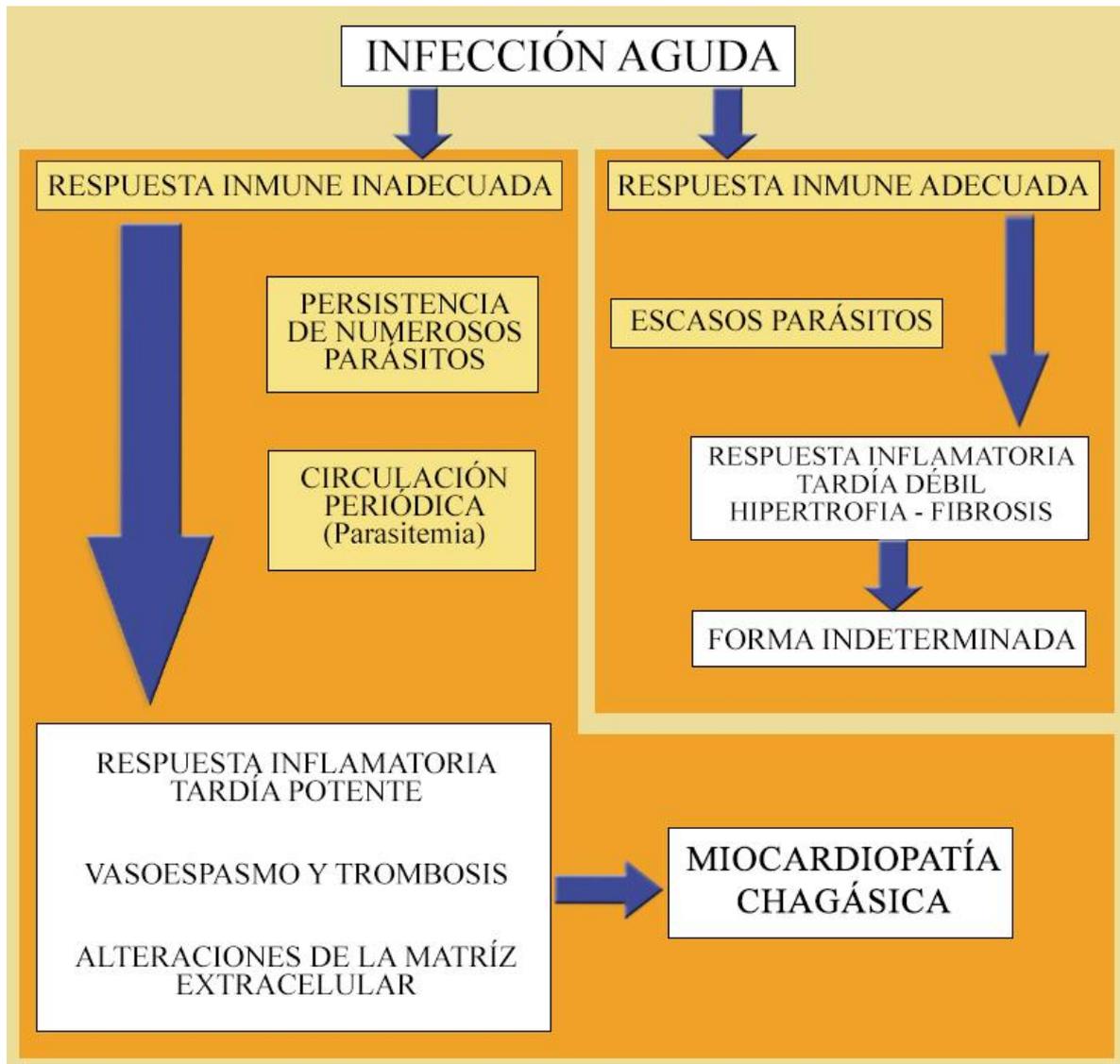
El aneurisma ventricular, si bien no es patognomónico de la enfermedad de Chagas, es una de las lesiones más características de la etapa más avanzada de la miocardiopatía chagásica. Su localización especialmente en el ápex, o punta del corazón, ha generado una serie de teorías patogénicas (Teoría Microcirculatoria y Teoría Disautonómica) para explicar su desarrollo. 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 (Teoría Microcirculatoria), facilite el comienzo del desarrollo aneurismático. A ello se agrega la descapilarización inflamatoria como fenómeno intrínseco de la patogenia chagásica, la consecuente hipoxia del tejido muscular y el éstasis linfático por obstrucción del drenaje debido a la fibrosis a nivel del tabique interventricular. Se produciría el fenómeno de la apoptosis, debido a que no hay infiltración inflamatoria local, ni detritus necrótico, seguido de muerte celular atrófica, con la consecuente fibrosis. Así se generaría el reemplazo del tejido original, estando conformado ahora por tejido colágeno débil, células dendríticas y cubiertas endocárdicas y pericárdicas. Después se instalaría la dilatación aneurismática por mecanismo hemodinámico, por la presión sanguínea ejercida sobre esta zona con escasa resistencia.

En todas las observaciones es posible distinguir la importancia de la persistencia del parásito durante toda la enfermedad, y otorgarle a *T. cruzi* un rol protagónico y fundamental en los mecanismos fisiopatológicos en el período crónico.

Higuchi resumió estas aseveraciones, sosteniendo que una adecuada respuesta inmune inicial genera una carga parasitaria escasa en algunos pacientes, los que tienen bajo estímulo para

desarrollar la respuesta inmune persistente y dañina, y por lo tanto permanecen en el período crónico sin patología (antiguo período indeterminado). De manera contraria, cuando la respuesta inmune inicial es pobre, la carga parasitaria es mayor y estimula la respuesta inmune tisular tardía con el consiguiente daño característico de la patología chagásica, Figura 2 (Higuchi, 1993).

Figura 2. Interacción entre el sistema inmune y el parásito con su implicancia en el desarrollo de la miocardiopatía del periodo crónico de la enfermedad de Chagas (Higuchi, 1993).



Capítulo 2

EVOLUCIÓN NATURAL Y MARCADORES BIOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Capítulo 2 - EVOLUCIÓN NATURAL Y MARCADORES BIOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

2.1 EVOLUCIÓN NATURAL

Desde las observaciones iniciales de la enfermedad de Chagas (Chagas, 1911) se ha confirmado la mayor prevalencia de la MChCr en personas con serología positiva (Prata., 1993). También la disminución en la expectativa de vida de estos pacientes después de 10 años de seguimiento (Kloetzel, 1968).

Diversos indicadores pronósticos determinantes de una menor sobrevida en los pacientes con MChCr, basados en los hallazgos clínicos y en la evolución natural (Acquatella., 1998) han sido comunicados.

Entre ellos, se describen la hipotensión arterial sistólica, la cardiomegalia y la presencia de fibrilación auricular. Ésta última, generalmente presente en los enfermos con avanzado daño miocárdico; tiene una incidencia mayor en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, hasta en el 28% de los casos (Carrasco, 1982).

Se ha observado una expectativa de vida significativamente menor en pacientes chagásicos crónicos con electrocardiogramas (ECG) anormales con respecto a la población general (Storino, 1994).

Puigbó (Puigbó, 1969) y Moleiro (Moleiro, 1973) en Venezuela demostraron la emergencia de anomalías electrocardiográficas en pacientes chagásicos crónicos seguidos durante 4 y 7 años respectivamente que tenían ECG normal previo y no evidenciaban signos de daño miocárdico, hasta en el 40%.

Madoery (Madoery, 1992) realizó en la ciudad de Córdoba, Argentina, un seguimiento durante 10 años de 100 pacientes chagásicos que cursaban la etapa crónica sin patología demostrable al inicio del estudio. Evaluaron las alteraciones electrocardiográficas como criterio evolutivo de la enfermedad, hallándose un 25% de los pacientes con trastornos a los 5 años de control. A los 10 años de la primera observación estos 25 pacientes mantenían las mismas anomalías electrocardiográficas, mientras que en los restantes chagásicos controlados se pudo constatar un 30,5% de alteraciones que previamente no existían en el ECG. Por lo tanto, considerando que 47 pacientes de los 97 que completaron el seguimiento presentaron alteraciones electrocardiográficas, existió una progresión de la enfermedad en un 48% de los casos.

Borges Pereira (Pereira, 1986) en un estudio transversal realizado en Brasil en un área endémica del estado de Minas Gerais, hallaron un 46,3% de pacientes en fase crónica sin

patología demostrable, un 42,7% con forma cardíaca, un 7,5% con forma mixta (cardíaca y digestiva) y el 3,5% restante con megaesófago.

En un trabajo posterior, estos autores (Pereira, 1990) comunicaron dos estudios transversales con 4,5 años de intervalo entre ambos, en el estado de Paraíba. Se observó una progresión de alteraciones electrocardiográficas en el 10,4% de los pacientes y un incremento global de la MChCr del 5,9% con una media anual de letalidad del 1,3%. La menor morbimortalidad en esta zona con respecto al estudio previo en el área endémica de Minas Gerais sería atribuible a un menor poder patógeno de *T. cruzi* en la zona de Paraíba.

También en Brasil, Barretto (Barretto, 1989) analizaron 1.004 ECG de pacientes chagásicos, correlacionándolos con la función ventricular determinada por otros estudios complementarios y con la sobrevida. La presencia de arritmias malignas y áreas de inactivación eléctrica tendrían peor pronóstico pues fueron más frecuentes en los pacientes chagásicos fallecidos.

Macedo (Macedo, 1982) después de analizar 1.546 trazados electrocardiográficos de pacientes serorreactivos para la enfermedad de Chagas en Río Grande do Sul, Brasil, encontró un 24,5% de alteraciones. Años después, en un estudio similar realizado en el mismo estado, Baruffa (Baruffa, 1985) analizando 803 pacientes seropositivos halló una prevalencia de trastornos electrocardiográficos del 30,2%. Las alteraciones que caracterizaron la morbilidad cardíaca fueron las extrasístoles ventriculares polifocales, el bloqueo de rama derecha y el hemibloqueo anterior izquierdo aumentando progresivamente con la edad, especialmente entre los 40 y 59 años.

Weinke y col (Weinke, 1988) estudiaron la prevalencia de morbilidad cardíaca, atribuible a la enfermedad de Chagas en una población rural de Bolivia, encontrando un 30% de alteraciones electrocardiográficas de moderadas a graves.

Rodrigues Coura (Coura, 1985) en un estudio longitudinal de 10 años de evolución realizado en Minas Gerais, Brasil, halló una incidencia de cardiopatía del 38,3%, considerando 60 pacientes chagásicos que previamente cursaban la etapa crónica sin patología demostrable. Sobre 50 pacientes en fase crónica, se observó un deterioro de la cardiopatía ya existente en el 24% de los casos. Teniendo en cuenta las distintas formas clínicas de la enfermedad el 34,5% de los pacientes presentó un deterioro, el 57,3% sin cambios y el 8,2% tuvieron una regresión (normalización del ECG).

Con respecto a la letalidad, sólo alcanzó al grupo con MChCr, llegando al 23% durante el seguimiento, especialmente en hombres entre 30 y 59 años, no registrándose casos de fallecimientos en pacientes chagásicos que cursaban la etapa crónica sin patología demostrable.

2.2 MARCADORES BIOLÓGICOS

La búsqueda de marcadores biológicos que pudieran identificar a los pacientes que evolucionan a la cardiopatía tuvo hallazgos interesantes con los anticuerpos EVI (o endocardio, vasos sanguíneos, intersticio) en la década del 70 (Cossio, P) y con los anticuerpos antilaminina en la década del 80 (Storino, 1990).

Sin embargo, posteriores investigaciones demostraron que estos anticuerpos eran heterófilos (inespecíficos) y representaban un epifenómeno de los mecanismos patogénicos de la cardiopatía.

En los años 90, se comunicó una alta prevalencia de anticuerpos antireceptores beta adrenérgicos en una población de pacientes chagásicos crónicos. Se determinó que había una elevada prevalencia de anticuerpos que actuaban como epitopes funcionales de un asa ventricular de los receptores adrenérgicos 13 (Chiale, 2000). Se producirían alteraciones de la inmunoregulación que conducirían a anormalidades cardíacas involucrando a estos receptores, con efecto “símil catecolaminas” facilitando la presentación de arritmias ventriculares y de la miocardiopatía dilatada (Chiale, 2000). Sin embargo, esto no fue corroborado por otros autores y no hay comunicaciones de una propuesta de inclusión como marcadores de seguimiento en la cardiopatía chagásica.

Si bien la enfermedad de Chagas no tiene en su fase crónica sin patología demostrable daño miocárdico objetivable por los métodos de estudio complementarios habituales, sería importante y posible objetivarlo por marcadores. Por lo tanto, mediante marcadores dosables en el suero de estos pacientes sería factible identificar al grupo de pacientes de la fase crónica sin patología demostrable, alrededor del 25%, que desarrollará la cardiopatía chagásica.

Hay numerosos informes de nuevos marcadores en distintas afecciones sistémicas u orgánicas, incluso cardíacas como IL10 y 6, IFN gamma, troponina, endotelina, proteína C, factor natriurético auricular (ANF), péptido natriurético cerebral (BNP), NT pro BNP, TNF alfa, e entre otros. (Dutra, 2005) (Sandeep, 2005).

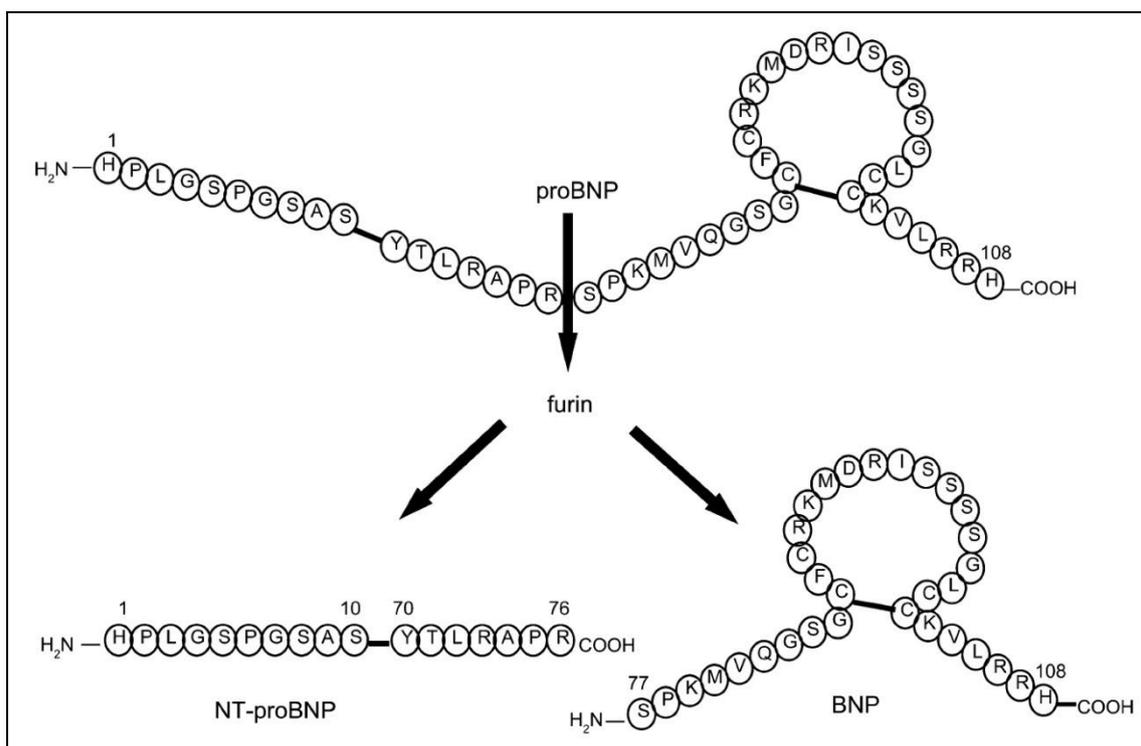
En cuanto a la enfermedad de Chagas, los marcadores de mayor utilidad serían los péptidos natriuréticos (ANP, BNP), el TNF alfa y también la IL6 (Ferreira., 2003) (Puyo, 2002) (Ribeiro, 2002) (Abel, 2001) (Higuchi, 1999).

2.3 PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

En 1981, de Bold, descubre gránulos en las células cardíacas que tapizan las paredes de las aurículas, que secretan péptidos natriuréticos al que denominó péptido natriurético auricular: ANP (del inglés *atrial natriuretic peptides*) (Puyo, 2002).

En 1988, otra molécula con propiedades muy similares al ANP fue descubierta en el cerebro del cerdo, a la que se denominó péptido natriurético cerebral –BNP (del inglés *brain natriuretic peptides*). Se conoce también que su principal fuente de producción se encuentra en las células localizadas en las paredes de los ventrículos del corazón. BNP se sintetiza como prohormona, se escinde por una proteasa dando lugar a un fragmento aminoterminal: NT pro BNP, biológicamente inactivo y a una molécula peptídica madura que se corresponde con la hormona biológicamente activa (Figura 3), esta liberación es equimolar ofreciendo así el mismo significado clínico (Januzzi, 2005). La vida media de ambos es diferente, 23 minutos (min) para BNP, y más prolongada para NT pro BNP: 60 a 120 min.

Figura 3. ProBNP se escinde en NT proBNP y BNP. (Januzzi, 2005)



Los cardiomiocitos producen y secretan esta familia de hormonas peptídicas relacionadas entre sí, denominadas péptidos natriuréticos (Pn) con potentes efectos diuréticos y sobre el balance del sodio, la filtración glomerular y efectos relajantes en el músculo liso

vascular, así como también con complejas interacciones con el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La sobredistensión diastólica provocaría la producción de BNP, la activación de este mecanismo sería por el estímulo matriz-integrina de la superficie celular de los miocitos aumentando la transcripción genética y secreción (Ribeiro, 2002).

Los niveles de los Pn son regulados y modificados por diversos factores fisiológicos, tales como variaciones en el ritmo circadiano, edad, sexo, ejercicio, postura corporal, inmersión en agua, hábito en la alimentación, ingesta de sodio, hormonas esteroideas, tiroideas, fármacos como inhibidores de la enzima convertidora y β -bloqueantes (Sandeep, 2005).

Estas fluctuaciones fisiológicas en la secreción, también tienen un incremento con el devenir de los años, que se debería a la rigidez cardíaca de la senectud.

El ANP se sintetiza principalmente en el tejido auricular, se almacena con su molécula precursora pro ANP, su secreción es por gránulos, a diferencia del pro BNP principalmente producido en secreción constante desde los ventrículos (69-80%) (Puyo, 2002).

Los Pn se encuentran en equilibrio en el sistema circulatorio, siendo su producción establecida a demanda, es decir, cuando el organismo lo requiere.

Existen circunstancias que influyen en este sistema para desequilibrarlo, y provocan una producción anormal de péptidos natriuréticos. Esta producción anómala está directamente relacionada con el efecto que este desequilibrio ocasiona sobre las células miocárdicas, productoras de los Pn. Por lo tanto cualquier factor que influya en la estructura o en el normal funcionamiento de las células miocárdicas afectará la producción de los Pn (aumento o disminución) (Ribeiro, 2002).

El incremento de los niveles de Pn observados en las sobrecargas hemodinámicas tendría un efecto cardioprotector, basado en la capacidad del ANP y BNP en promover la natriuresis y disminuir el tono vascular (Puyo, 2002).

En la enfermedad de Chagas, aún en la etapa crónica sin patología demostrable, existirían áreas de fibrosis miocárdica como secuela de la etapa aguda, que, pese a producirse en áreas dispersas como en “sacabocados”, aumentaría el estrés parietal lo que sería un estímulo para la secreción de los Pn por el incremento de la presión intraventricular que genera cambios hemodinámicos.

El factor natriurético atrial (ANF) se estudió en una población de pacientes chagásicos (Puyo, 2002) en distintos estadios de la enfermedad en el tiempo y se analizó su utilidad como pronóstico de desarrollo de la miocardiopatía y de sobrevida. Se incluyeron 32 pacientes chagásicos (grupos indeterminado, con trastornos de conducción y con miocardiopatía

dilatada), 16 pacientes no chagásicos (con trastornos de conducción y con miocardiopatía dilatada) y 8 controles sanos. A todos se les determinó el ANF plasmático al inicio y a los 6, 18 y 24 meses.

El ANF fue semejante en las primeras tres muestras entre pacientes chagásicos y no chagásicos. Posteriormente se dividió a los pacientes en 4 grupos: I) Control, II) Chagásico indeterminado, III) Con trastornos de conducción (chagásicos y no chagásicos), IV) Con miocardiopatía dilatada (chagásicos y no chagásicos) incluso con insuficiencia cardíaca. A los 24 meses pudo observarse que el grupo chagásico indeterminado tenía niveles más elevados de ANF que la población control normal y que habían aumentado los niveles en los otros dos grupos con trastornos de conducción y con insuficiencia cardíaca.

Por lo tanto, se demostró la utilidad de la detección del compromiso gradual del miocardio con ANF, así como su detección precoz serviría como marcador de progresión y pronóstico adverso, debido a que aquéllos que presentaron niveles por encima de 112 pg/nL tuvieron el doble de letalidad.

En Brasil, otro grupo de investigadores (Talvani, 2004) utilizando el BNP, demostró que los pacientes chagásicos sin cardiopatía tenían niveles más elevados que la población normal, con un marcado incremento en los estadios más avanzados de la enfermedad, pudiendo de esta manera ser utilizado como marcador biológico. También determinó que una elevada concentración de BNP, definida como de 60 pg/nL o más, tiene una sensibilidad del 91,7% y especificidad del 82,8% con valor predictivo positivo de 52,4% y valor predictivo negativo de 98% para la detección de disfunción ventricular izquierda.

Capítulo 3

FUNDAMENTACIÓN

Capítulo 3 - FUNDAMENTACIÓN

En la enfermedad de Chagas, en su fase crónica (sin patología demostrable, según nueva denominación Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC 2011), no es factible tener un conocimiento del daño miocárdico por los métodos habituales del examen clínico, tratar de identificar a los pacientes que evolucionarán al deterioro cardíaco antes que éste se instale y de alguna manera poder interferir en él, sería útil para este grupo de pacientes que inexorablemente evolucionará a la insuficiencia cardíaca.

Se conoce de pacientes con ECG normal y aneurisma de la punta ventricular, con daño así ya instalado, pero si se pudiese identificar algún marcador previo a la expresión de la afección, y actuar, los daños podrían ser evitables.

El NT pro BNP, disponible en la práctica, no ha sido aplicado en estudio alguno en pacientes Chagásicos en fase crónica sin patología demostrable en nuestro medio. El dosaje del mismo en este subgrupo de pacientes con esta afección permitiría identificar a una población diferente, con daño miocárdico subclínico.

Se conoce, tanto de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca, incluida la chagásica, y el desorden hormonal de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona que tiene un rol protagónico en el daño ultraestructural de los miocitos. El BNP/NT pro BNP, tiene en fases muy tempranas un rol fundamental, por lo que deberían incluirse en las determinaciones de los pacientes chagásicos, para identificar a los que evolucionan al daño muscular.

Se puede convertir así, en una nueva perspectiva del abordaje de estos pacientes.

El Anteproyecto de este trabajo de investigación se desarrolló y presentó en el año 2010, antes que el último Consenso de Enfermedad de Chagas de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC 2011), incluyera a la determinación de BNP, en la metodología de estudio del paciente chagásico (Clase IIb Nivel C),. No hay publicación que evalúe la utilidad de esta determinación en la población de pacientes con enfermedad de Chagas en Argentina.

Por lo tanto la determinación de BNP y los hallazgos relacionados con la evolución de los enfermos podrá tener impacto en las intervenciones asistenciales y en el sistema de salud.

Un marcador elevado, antes del daño estructural clínicamente evidente, identificaría el grupo de pacientes al que iniciar tratamiento.

3.1 HIPÓTESIS

Los valores de NT pro BNP, están elevados en un grupo de pacientes en la fase crónica sin patología demostrable de la Enfermedad de Chagas, identificarlos permitirá reconocer a un grupo de pacientes con daño miocárdico sin ninguna otra manifestación clínica aparente.

3.2 OBJETIVOS

Conocer los valores de NT pro BNP en la fase crónica sin patología demostrable de la Enfermedad de Chagas y compararlos con los de una población normal, y así establecer su utilidad como marcador de afección cardíaca en aquella fase.

Capítulo 4

MATERIALES Y MÉTODOS

Capítulo 4 - MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 ÁMBITO Y DURACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El trabajo se realizó mediante la inclusión de pacientes con criterios clásicos de fase crónica sin patología demostrable de la Enfermedad de Chagas, que concurrieron al Servicio de Cardiología del Hospital J. J. de Urquiza de Concepción del Uruguay (Entre Ríos). Éste tiene una superficie de 16 m² cada uno (consultorio y sala de estudios: ergometría y doppler cardíaco), equipados con camilla de examen clínico, escritorio, 3 sillas, balanza, negatoscopio, esfingomanómetro de columna de mercurio.

En el Laboratorio de enfermedad de Chagas del Hospital J. J. de Urquiza de Concepción del Uruguay; se realizaron los análisis de laboratorio. Se utilizó, el método automatizado para el hemograma (contador hematológico marca Mindray BC 3000), el método colorimétrico automatizado para la glucemia, método cinético ultravioleta automatizado para la uremia, el método cinético modificado de Jaffe automatizado para la creatinemia, (estas tres últimas determinaciones en autoanalizador de química, marca Wiener CM 250), por el método electrodo ion selectivo se realizó el ionograma, (equipo marca AVL 9180); y la determinación de NT pro BNP.

El período de investigación fue de un año.

4.2 DISEÑO METODOLÓGICO

Estudio caso control, de corte transversal.

Se realizó un pareo de población normal correlacionada con la población Chagásica, para que sean comparables en edad, sexo, etc.

Se realizó determinación de NT pro BNP a ambas poblaciones, y se observó la evolución del mismo y su correlación con la clínica.

Se calculó una muestra con un poder de 90%, error alfa de 0,01 y beta de 0,1. Se determinaron los niveles de NT pro BNP en corte transversal, en una población de pacientes en la fase crónica sin patología demostrable de Enfermedad de Chagas (n=15), comparados con una población normal (n=15). Se realiza en el desvío estándar del valor de NT pro BNP.

El período de investigación fue de un año.

4.3 SELECCIÓN DE PACIENTES: UNIDAD DE OBSERVACIÓN

4.3.1 Criterios de Inclusión: 3 grupos

A) Grupo control

Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años

ECG normal

Radiografía de tórax normal

Eco 2D normal

Ausencia de compromiso digestivo

Serología para enfermedad de Chagas: negativa

B) Grupo en fase crónica sin patología demostrable

Ídem al grupo anterior, pero con serología para enfermedad de Chagas: reactiva

C) Grupo cardiópata

Ídem a los grupos anteriores pero con antecedente de afección cardíaca crónica con serología reactiva para la enfermedad de Chagas

4.3.2 Criterios de Exclusión

En fase crónica sin patología demostrable y población normal:

Pacientes con diabetes (con tratamiento y/o glucemia mayor de 126 mg/L en ayunas)

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Hipertensión arterial (HTA) (con tratamiento o normal alta según Joint VI)

Insuficiencia renal crónica (IRC) (según fórmula de Cockcroft)

Anemia

Por la influencia que podrían tener sobre el valor de la determinación de NT pro BNP.

4.3.3 Consideraciones Éticas

El investigador garantizó la conducción del presente estudio según los principios de la “Declaración de Helsinki” con la enmiendas de Tokio, Venecia, Hong Kong y Sud África, Escocia, Seúl, Fortaleza 2013 (Anexo 2 parte 2), asegurando la mayor protección e integridad de los individuos que participan en la investigación.

Los pacientes leyeron y firmaron una declaración y Consentimiento Informado por la que conocían la investigación (Anexo 2) en este sentido, el investigador explicó en detalle los métodos, objetivos y beneficios, como así los riesgos potenciales de la participación en el estudio, ante un testigo independiente.

4.4 MEDICIONES E INSTRUMENTOS

4.4.1 Recursos Humanos

La recolección de datos estuvo a cargo de un médico cardiólogo, un bioquímico para las extracciones y un médico gastroenterólogo para el control de compromiso digestivo de los pacientes.

4.4.2 Materiales

- Esfingomanómetro de mercurio con brazal para adultos, normopeso y obeso
- Electrocardiógrafo: (2) Mecamed 2000, y otro ESAOTE
- Cicloergómetro marca Zucolo
- Balanza de pesas
- Ecocardiógrafo GE (General Electric), con software para doppler tisular
- PC, impresora

4.4.3 Diseño

En la fase de inclusión los pacientes fueron sometidos a la realización de los siguientes estudios:

- Historia clínica y examen físico
- Electrocardiograma de 12 derivaciones
- Laboratorio analítico
- Ecocardiograma 2D
- Prueba ergométrica graduada
- Evaluación por Gastroenterólogo

Variable de estudio: Determinación de NT pro BNP: fracción amino terminal, del péptido BNP de 132 aa, que se libera en el miocardio, principalmente ventricular, ante estrés parietal (sobre distensión diastólica), no tiene actividad biológica conocida.

4.4.4 Variables de Control

Sexo: femenino - masculino

Edad: en años

Lugar de nacimiento/Residencia en área endémica [Entre Ríos]

Nivel de estudios: referencia al ciclo alcanzado

Sintomatología - Ausencia de síntomas

- Disnea, ángor, síncope

Antecedentes personales

HTA

Diabetes mellitus I-II

Gota

Insuficiencia Renal Crónica: cálculo por forma Crockoft

Enfermedad coronaria

Valvulopatía

Examen físico completo, se evaluó

Edemas

Ingurgitación yugular

Ruido (R) 3

R4

Galope

Rales crepitantes

Broncoespasmo

Ascitis

Derrame pleural

Hepatomegalia

Medición de Presión Arterial

Frecuencia cardíaca

Laboratorio

Hemograma

Glucemia basal

Uremia

Creatininemia

Sodio plasmático

Potasio plasmático

Inhibición de la Hemoaglutinación para enfermedad de Chagas

(Realizada en equipo de Polychaco)

Inmunofluorescencia indirecta para enfermedad de Chagas

(Realizada en equipo de BioSystem)

Enzima inmunoensayo para enfermedad de Chagas
(Realizada en equipo de Wiener lab)

Análisis serológico: En todos los individuos del estudio se realizaron las siguientes pruebas serológicas: inhibición de la hemoaglutinación (HAI) considerando positivos a los títulos reactivos por encima de 1/28; prueba de inmunofluorescencia indirecta (TIF) en diluciones 1/32, 1/64, 1/128 y más; y la detección cualitativa por enzimoensayo de anticuerpos anti *T. cruzi* IgG (ELISA). Se definió serología positiva a la presencia de reactividad por encima de los títulos de corte de dos de las tres pruebas realizadas, según lo establecido por la autoridad sanitaria nacional.

Electrocardiograma: 12 derivaciones en reposo

Análisis electrocardiográfico: Se definió como trastornos electrocardiográficos típicos de la miocardiopatía chagásica a la presencia de bradicardia sinusal <50 latidos por minuto en ausencia de drogas bradicardizantes; bloqueo completo de rama derecha; hemibloqueo anterior izquierdo; hemibloqueo posterior izquierdo; bloqueos completo de rama izquierda o bloqueos intraventriculares inespecíficos; bloqueos aurículo-ventricular de cualquier grado; ritmo de marcapasos y extrasistolia ventricular frecuente (más de tres latidos ectópicos aislados, duplas o taquicardia ventricular).

Ecocardiograma: se determinaron

Tamaño de la aurícula izquierda/derecha en mm

EPPD: espesor pared posterior diástole mm

EPPS: espesor pared posterior sístole mm

ESD: espesor parietal diástole mm

ESS: espesor parietal sístole mm

DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo mm

DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo mm

FA: fracción de acortamiento mm

Análisis ecocardiográfico: Se realizó un examen ecocardiográfico bidimensional y modo M con un Ecógrafo General Electric. Fue definida como lesión miocárdica a la presencia de un diámetro ventricular izquierdo superior a 5,5 cm o la depresión en la función contráctil entendida como una fracción de eyección inferior al 50% obtenida por el método de Teichholdz.

Determinación de NT proBNP: La determinación de los niveles plasmáticos de NT pro BNP se realizó por la técnica de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia “ECLIA” mediante equipo comercial (Roche Elecsys 2010) a partir de una muestra de sangre obtenida por punción venosa periférica. La sensibilidad analítica del método es de 0,6 pmol/L. El valor normal de referencia de NT pro BNP es de 6,1 pmol/L (Clerico, 2004) y el rango de los niveles de este indicador en la población normal es 1,7 a 21,1 pmol/L. Las muestras de sangre fueron conservadas a – 70° previo al dosaje de NT pro BNP.

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

INSTRUMENTOS

- a) Las variables se recolectaron en forma manual en ficha ad-hoc que se adjunta en el apartado Anexo 1.
- b) El almacenamiento y posterior procesamiento de datos se realizó en base de datos en programa estadístico informático: Statitix 7.0 y SPSS 19.
- c) Se calculó una muestra con un poder de 90%, error alfa de 0,01 y beta de 0,1. Se dosaron los niveles de NT pro BNP en corte transversal, en una población de pacientes en la fase crónica sin patología evidente de Chagas (n=15), comparados con una población normal (n=15). y se incluyó un tercer grupo con enfermedad de Chagas crónico y daño estructural (n=10).
- d) Se realizó la carga de datos en una base Microsoft Office Access, desarrollada para esta Investigación, desde donde se efectuó el análisis estadístico
- e) Se adjunta calculador del tamaño de la muestra, ajustando poder, errores alfa y beta. Anexo 4.

Capítulo 5
RESULTADOS

Capítulo 5 - RESULTADOS

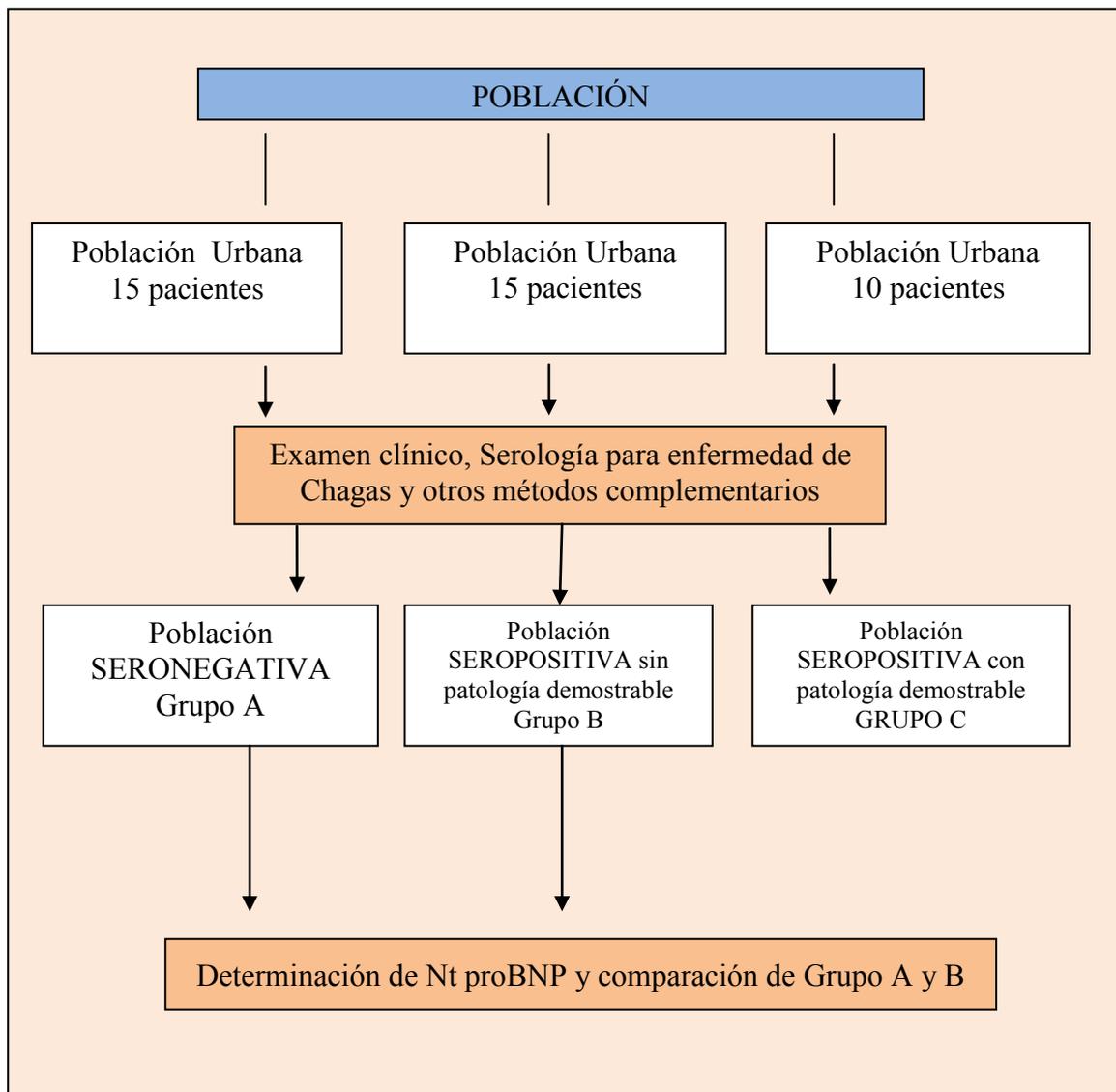
5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN

De acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión se incluyen tres poblaciones para el estudio.

El grupo A está conformado por 15 pacientes con serología negativa para Chagas; el grupo B está integrado por 15 pacientes con serología positiva para Chagas y sin patología demostrable mientras que el grupo C está formado por 10 pacientes serológicamente positivos y con patología demostrable es decir, con daño estructural.

La Figura 4 esquematiza la participación de la población de estudio.

Figura 4. Población del estudio.



El grupo A está integrado por pacientes sanos, sin antecedentes patológicos relevantes con serologías negativas para enfermedad de Chagas, examen cardiológico normal evaluado a través de ECG, ergometría y holter de 24 horas. Los datos individuales de los pacientes del grupo A se encuentran en la Tabla 1. Figuras 5 y 6.

El grupo B, es una población con serología positiva para Chagas. Todos los pacientes tienen examen clínico normal, como así también ECG, ergometría, Holter y Ecocardiograma. Los datos obtenidos en esta población se presentan en la Tabla 2. Por laboratorio se descartó anemia, falla renal y diabetes en este grupo B. Se muestran estos datos en la Tabla 2 y Figuras 7 y 8.

El grupo C es una población con serología positiva para la enfermedad de Chagas crónica con daño estructural. En la Tabla 3 y Figuras 9 y 10 se muestran los hallazgos.

A los 3 grupos de pacientes les fue realizado examen clínico por gastroenterólogo con resultado normal en los 40 pacientes.

También para mayor fuerza estadística se puede realizar una comparativa entre los tres grupos, teniendo en cuenta media, desvío estándar (DS) e intervalos de confianza, se pueden analizar los datos demográficos de los tres grupos en la Tabla 4, los datos ecográficos en la Tabla 5, y por último en la Tabla 6 los correspondientes a los datos de laboratorio. Se confirma en estas observaciones, la homogeneidad entre los grupos de pacientes normales y con enfermedad de Chagas sin daño, comparados con los chagásicos crónicos con daño.

Tabla 1. Datos demográficos, clínicos y de laboratorios individuales grupo A.

GRUPO A														
Nombre	Edad	Sexo	Serol (+)	ECG normal	Ins. Cardíaca	RX normal	AI (mm)	DDVI (mm)	DSVI (mm)	FSVI	FSVD	RS	TVNS TV	Pausa +2,5 seg
AD 1	25	Fem.	No	Si	No	Si	26,00	44	23	Normal	Normal	Si	No	No
GB 2	26	Fem.	No	Si	No	Si	29,00	37	21	Normal	Normal	Si	No	No
MP 3	37	Fem.	No	Si	No	Si	26,00	38	21	Normal	Normal	Si	No	No
DM 4	40	Masc.	No	Si	No	Si	16,10	51	33	Normal	Normal	Si	No	No
ML 5	52	Fem.	No	Si	No	Si	32,00	47	25	Normal	Normal	Si	No	No
FL 6	26	Masc.	No	Si	No	Si	28,00	46	28	Normal	Normal	Si	No	No
SZ 7	29	Fem.	No	Si	No	Si	26,00	43	24	Normal	Normal	Si	No	No
HG 8	41	Masc.	No	Si	No	Si	38,00	52	33	Normal	Normal	Si	No	No
OG 9	47	Masc.	No	Si	No	Si	33,00	52	30	Normal	Normal	Si	No	No
YR 10	45	Fem.	No	Si	No	Si	35,00	46	24	Normal	Normal	Si	No	No
PP 11	22	Fem.	No	Si	No	Si	29,00	45	26	Normal	Normal	Si	No	No
ML 12	25	Masc.	No	Si	No	Si	17,60	52	29	Normal	Normal	Si	No	No
OD 13	52	Masc.	No	Si	No	Si	38,00	51	32	Normal	Normal	Si	No	No
FG 14	31	Masc.	No	Si	No	Si	35,00	52	31	Normal	Normal	Si	No	No
OG 15	67	Fem.	No	Si	No	Si	38,00	53	30	Normal	Normal	Si	No	No

Nombre	NT BNP	Uremia mg%	Creatinemia mg%	G. Rojos mm3	G. Blancos mm3	Glucemia mg%	HTA	EPOC	IRC	DBT	Tiroides	Corticoides	VSG mm/h
AD 1	1,41	38	0,93	4150000	5250	85	No	No	No	No	Normal	No	5
GB 2	2,41	31	0,74	4300000	5700	83	No	No	No	No	Normal	No	8
MP 3	4,31	33	0,88	4120000	5800	96	No	No	No	No	Normal	No	10
DM 4	3,10	29	0,76	4700000	6500	95	No	No	No	No	Normal	No	12
ML 5	3,10	30	0,93	4350000	5200	89	No	No	No	No	Normal	No	3
FL 6	1,48	40	1,03	5000000	6800	87	No	No	No	No	Normal	No	14
SZ 7	2,40	36	0,82	4300000	5700	86	No	No	No	No	Normal	No	16
HG 8	3,35	29	0,79	4750000	6700	102	No	No	No	No	Normal	No	7
OG 9	2,41	37	1,12	4800000	6200	105	No	No	No	No	Normal	No	9
YR 10	2,16	34	1,15	4000000	5000	99	No	No	No	No	Normal	No	10
PP 11	3,66	35	0,99	4300000	5000	78	No	No	No	No	Normal	No	12
ML 12	1,66	37	0,78	4800000	6000	97	No	No	No	No	Normal	No	10
OD 13	2,47	39	0,82	5000000	6200	74	No	No	No	No	Normal	No	10
FG 14	2,02	32	0,73	5000000	6200	80	No	No	No	No	Normal	No	4
OG 15	3,20	27	0,88	4150000	6500	82	No	No	No	No	Normal	No	9

AI: Aurícula Izquierda; DBT. Diabetes; DDVI: diámetro diastólico ventrículo izquierdo; DSVI: diámetro sistólico ventrículo izquierdo; ECG: electrocardiograma; EPOC: enfermedad coronaria obstructiva crónica; EV: extrasistolia ventricular; FA AA: Fibrilación auricular Aleteo auricular; FSVD: función sistólica ventrículo derecho; FSVI: función sistólica ventrículo izquierdo; G. BLANCOS: glóbulos blancos; G. ROJOS: glóbulos rojos; HOLTER: electrocardiograma holter 24 horas; HTA: hipertensión arterial; Insuf. Card: Insuficiencia cardíaca; IRC: insuficiencia renal crónica; PEG: prueba de esfuerzo graduado; RS: ritmo sinusal; RX: Radiografía; TVNS TV: taquicardia ventricular no sostenida; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Promedios	
Edad	38
AI	29,78
DDVI	47
DSVI	27
Uremia	34
Creatininemia	0,89
Hematíes	4514667
Leucocitos	5917
Glucemia	89

Sexo	Cant
Fem.	8
Masc.	7
Total	15

Figura 5. Comparativo de Género grupo A

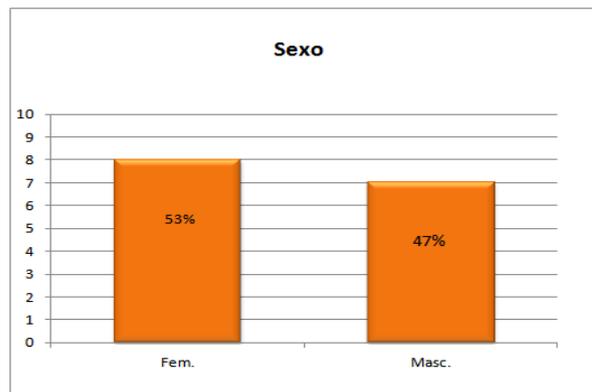


Figura 6. Datos demográficos, clínicos y de laboratorios individuales grupo A

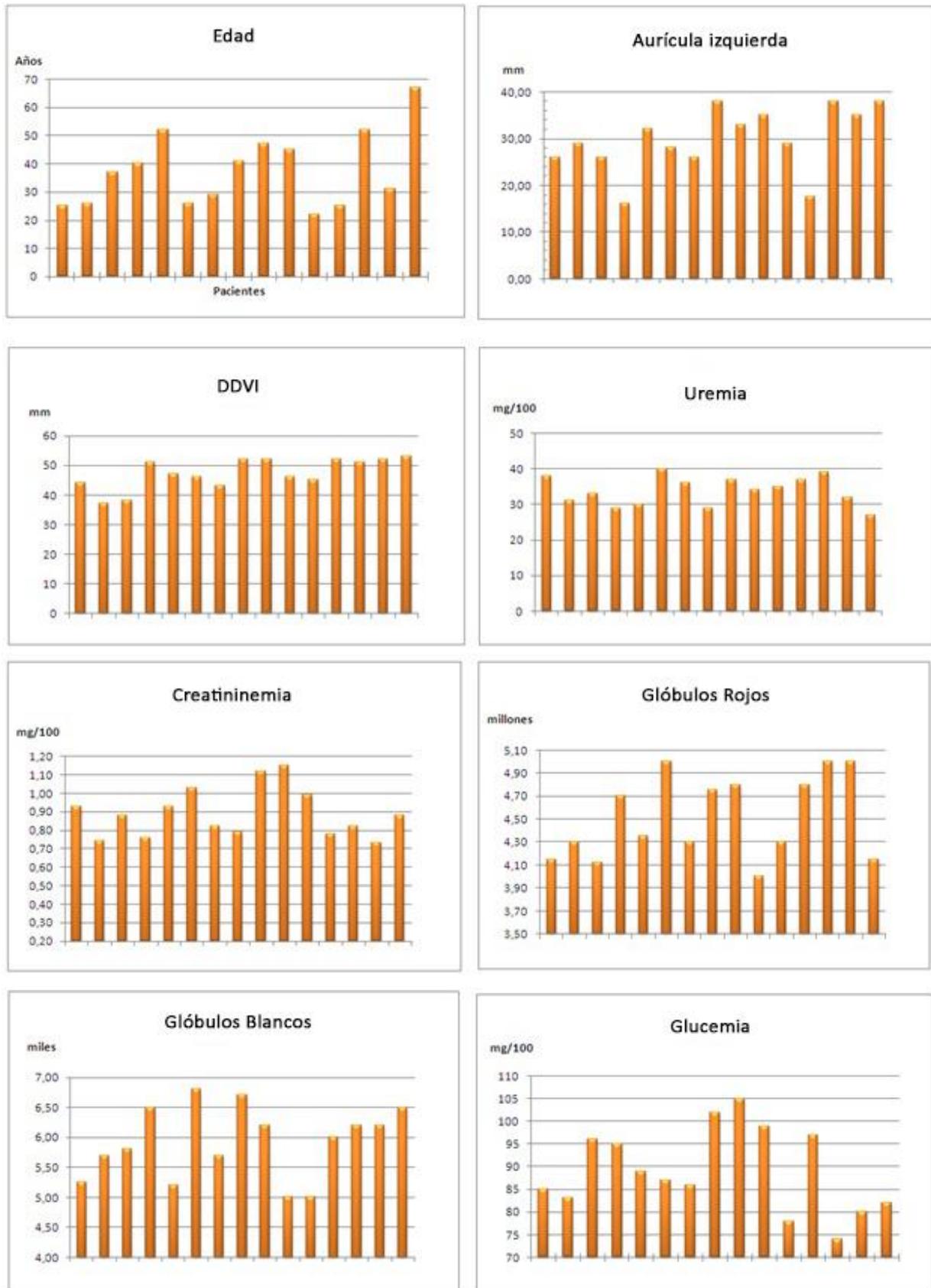


Tabla 2: Datos demográficos, clínicos y de laboratorios individuales grupo B

GRUPO B

Nombre	Edad	Sexo	Serol (+)	ECG normal	Ins. Cardiac a	RX normal	AI (mm)	DDVI (mm)	DSVI (mm)	FSVI	FSVD	RS	FA AA	EV
DO 1	40	Masc.	Si	Si	No	Si	20	52	36	Normal	Normal	Si	No	No
MC 2	39	Masc.	Si	Si	No	Si	24	45	23	Normal	Normal	Si	No	No
PC 3	45	Fem.	Si	Si	No	Si	26	39	25	Normal	Normal	Si	No	No
AG 4	47	Masc.	Si	Si	No	Si	39	54	29	Normal	Normal	Si	No	No
ME 5	26	Fem.	Si	Si	No	Si	20	41	27	Normal	Normal	Si	No	No
CF 6	25	Fem.	Si	Si	No	Si	25	45	26	Normal	Normal	Si	No	No
IA 7	21	Fem.	Si	Si	No	Si	20	44	27	Normal	Normal	Si	No	No
JB 8	28	Fem.	Si	Si	No	Si	20	42	24	Normal	Normal	Si	No	No
PS 9	50	Masc.	Si	Si	No	Si	36	48	32	Normal	Normal	Si	No	No
PA 10	37	Fem.	Si	Si	No	Si	34	47	27	Normal	Normal	Si	No	No
NA 11	25	Fem.	Si	Si	No	Si	32	44	31	Normal	Normal	Si	No	No
RP 12	42	Masc.	Si	Si	No	Si	35	46	28	Normal	Normal	Si	No	No
LR 13	31	Masc.	Si	Si	No	Si	32	46	27	Normal	Normal	Si	No	No
JG 14	29	Masc.	Si	Si	No	Si	35	45	20	Normal	Normal	Si	No	No
MC 15	51	Fem.	Si	Si	No	Si	32	46	25	Normal	Normal	Si	No	No

Nombre	NT BNP	Uremia mg%	Creatininemia mg%	G. Rojos mm3	G. Blancos mm3	Glucemia mg%	HTA	EPOC	IRC	DBT	Tiroides	Corticoide s	Indeter min	VSG mm/h
DO 1	7.64	40	0.93	4500000	6000	78	No	No	No	No	Normal	No	Si	12
MC 2	6.06	35	0.80	5000000	5200	100	No	No	No	No	Normal	No	Si	18
PC 3	3.67	30	1.10	4100000	5000	89	No	No	No	No	Normal	No	Si	10
AG 4	2.15	28	0.82	5000000	5200	94	No	No	No	No	Normal	No	Si	16
ME 5	7.97	32	0.93	4250000	5100	86	No	No	No	No	Normal	No	Si	11
CF 6	4.21	37	1.16	4750000	5200	79	No	No	No	No	Normal	No	Si	15
IA 7	2.74	43	0.78	4800000	5300	88	No	No	No	No	Normal	No	Si	19
JB 8	2.96	33	0.90	4000000	5000	74	No	No	No	No	Normal	No	Si	13
PS 9	2.23	39	0.88	4500000	5150	84	No	No	No	No	Normal	No	Si	14
PA 10	3.34	31	0.77	4250000	5200	97	No	No	No	No	Si	No	Si	17
NA 11	3.25	39	1.00	4300000	5500	99	No	No	No	No	Normal	No	Si	18
RP 12	3.44	42	0.98	5000000	6000	95	No	No	No	No	Normal	No	Si	12
LR 13	2.20	37	0.85	5100000	6000	76	No	No	No	No	Normal	No	Si	12
JG 14	4.98	40	0.70	4700000	5150	83	No	No	No	No	Normal	No	Si	10
MC 15	18.30	32	0.97	4000000	5150	77	No	No	No	No	Normal	No	Si	14

AI: Aurícula Izquierda; DBT. Diabetes; DDVI: diámetro diastólico ventrículo izquierdo; DSVI: diámetro sistólico ventrículo izquierdo; ECG: electrocardiograma; EPOC: enfermedad coronaria obstructiva crónica; EV: extrasistolia ventricular; FA AA: Fibrilación auricular Aleteo auricular; FSVI: función sistólica ventrículo izquierdo; FSVD: función sistólica ventrículo derecho; FSVI: función sistólica ventrículo izquierdo; G. BLANCOS: glóbulos blancos; G. ROJOS: glóbulos rojos; HOLTER: electrocardiograma holter 24 horas; HTA: hipertensión arterial; Insuf. Card: Insuficiencia cardiaca; IRC: insuficiencia renal crónica; PEG: prueba de esfuerzo graduado; RS: ritmo sinusal; RX: Radiografía; TVNS TV: taquicardia ventricular no sostenida; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Promedios	
Edad	36
AI	28,67
DDVI	46
DSVI	27
Uremia	36
Creatininemia	0,90
Hematies	4550000
Leucocitos	5343
Glucemia	87

Sexo	Cant
Fem.	8
Masc.	7
Total	15

Figura 7. Comparativo de Género grupo B

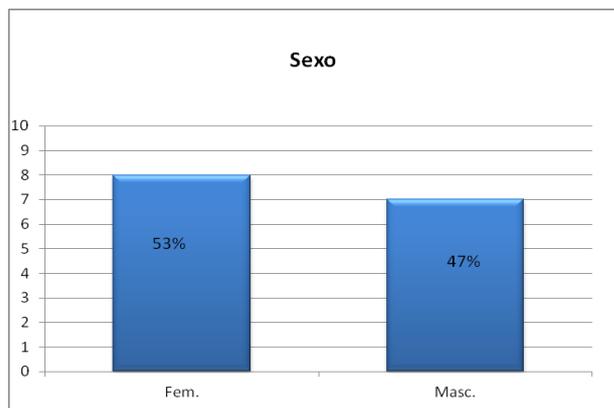


Figura 8. Datos demográficos, clínicos y de laboratorios individuales grupo B

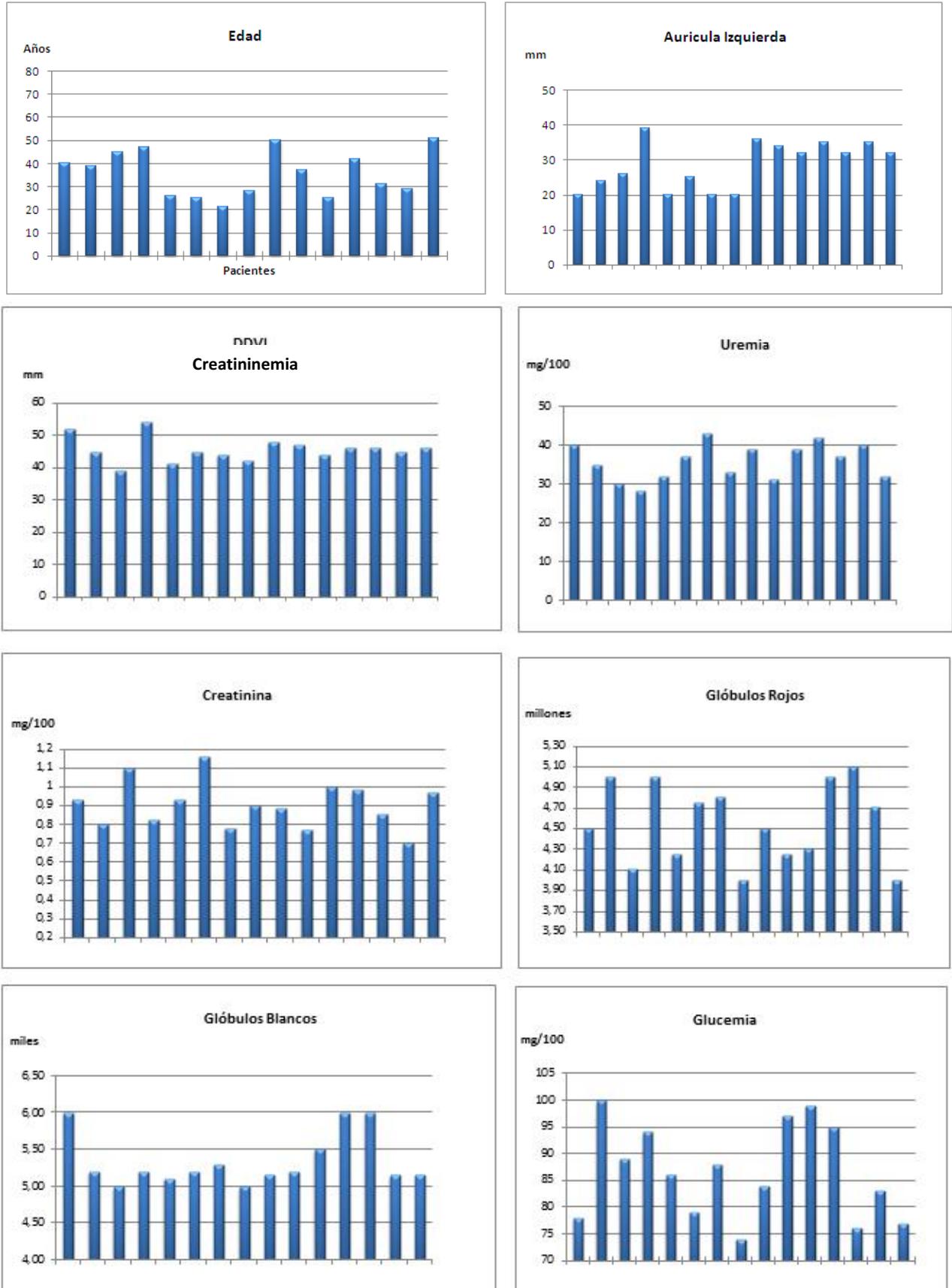


Tabla 3. Datos demográficos, clínicos y de laboratorios individuales grupo C

GRUPO C

Nombre	Edad	Sexo	Serol (+)	ECG normal	Ins Cardiac a	RX normal	AI (mm)	DDVI (mm)	DSVI (mm)	FSVI	RS	FA AA	EV	TVNS TV
NR 1	32	Fem.	No	No	No	Cardiomeg	20	55		Leve	Si	No	No	No
JM 2	45	Fem.	No	No	No	Cardiomeg	19	62		L a M	Si	No	No	No
LT 3	68	Masc.	No	No	Si	Cardiomeg	36	68		L a M	Si	No	Si	No
BA 4	53	Fem.	No	No	No	Cardiomeg	35	63		L a M	Si	No	No	No
MJ 5	30	Masc.	No	No	No	Cardiomeg	37	69		Severo	No	Si	Si	No
YC 6	60	Fem.	No	No	Si	Cardiomeg	36	67		Severo	No	Si	Si	No
NK 7	39	Masc.	No	No	No	Cardiomeg	34	63		L a M	Si	No	No	No
GF 8	42	Masc.	No	No	Si	Cardiomeg	33	64		L a M	Si	No	No	No
NB 9	56	Masc.	No	No	No	Cardiomeg	29	59		Leve	Si	No	Si	No
JV 10	28	Fem.	No	No	No	Cardiomeg	30	56		Leve	Si	No	No	No

Nombre	NT BNP	Uremia mg%	Creatininemia mg%	G. Rojos mm3	G. Blancos mm3	Glucemia mg %	HTA	EPOC	IRC	DBT	Tiroide s	Corticoi des	Crónica	VSG mm/h
NR 1	85.00	44	1.02	4250000	5350	90	Si	No	No	No	No	No	Si	16
JM 2	100.00	42	0.98	4300000	5100	95	Si	No	No	No	No	No	Si	12
LT 3	67.00	43	0.89	4800000	5900	100	Si	No	No	No	No	No	Si	15
BA 4	130.00	38	0.98	4500000	6000	98	No	No	No	No	No	No	Si	16
MJ 5	50.00	35	0.90	5000000	6100	80	Si	No	No	Si	No	No	Si	13
YC 6	60.00	40	1.08	4000000	4950	105	No	No	No	Si	No	No	Si	18
NK 7	70.00	35	1.10	4100000	5050	97	No	No	No	No	No	No	Si	12
GF 8	85.00	38	0.82	4800000	5800	92	Si	No	No	No	No	No	Si	15
NB 9	98.00	32	0.78	5000000	5500	79	Si	No	No	No	No	No	Si	13
JV 10	135.00	30	0.79	4800000	5600	80	No	No	No	No	No	No	Si	11

AI: Aurícula Izquierda; DBT: Diabetes; DDVI: diámetro diastólico ventrículo izquierdo; DSVI: diámetro sistólico ventrículo izquierdo; ECG: electrocardiograma; EPOC: enfermedad coronaria obstructiva crónica; EV: extrasistolia ventricular; FA AA: Fibrilación auricular Aleteo auricular; FSVI: función sistólica ventrículo derecho; FSVI: función sistólica ventrículo izquierdo; G. BLANCOS: glóbulos blancos; G. ROJOS: glóbulos rojos; HOLTER: electrocardiograma holter 24 horas; HTA: hipertensión arterial; Insuf. Card: Insuficiencia cardiaca; IRC: insuficiencia renal crónica; PEG: prueba de esfuerzo graduado; RS: ritmo sinusal; RX: Radiografía; TVNS TV: taquicardia ventricular no sostenida; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Promedios	
Edad	45
AI	30,90
DDVI	63
Uremia	38
Creatininemia	1
Hematies	4555000
Leucocitos	5535
Glucemia	92

Sexo	Cant
Fem.	5
Masc.	5
Total	10

Figura 9. Comparativo de Género grupo C

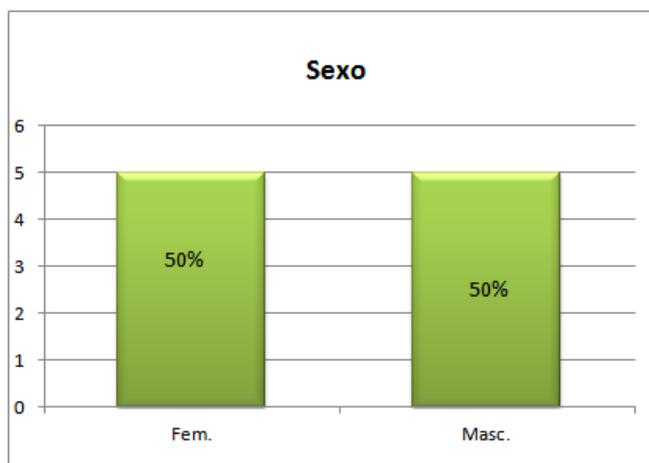


Figura 10. Datos demográficos, clínicos y de laboratorios individuales grupo C

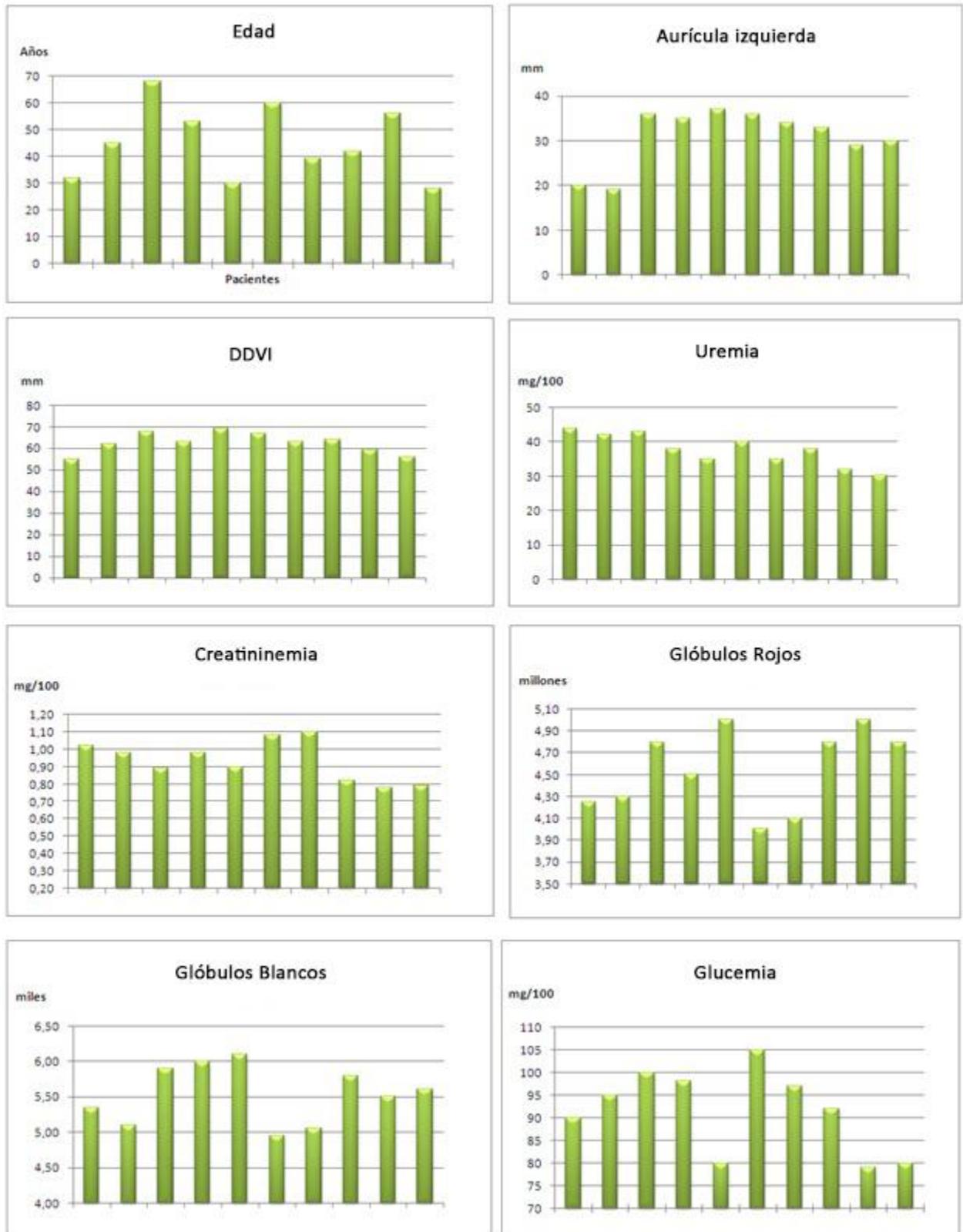


Tabla 4. Datos demográficos de los pacientes

GRUPOS	SEXO		EDAD
	Masculino	Femenino	Media DS IC 95%
Grupo A Control	8 (53,3%)	7 (46,7%)	37,7 ± 13 (30;45)
Grupo B Fase crónica sin patología	8 (53,3%)	7 (46,7%)	35,7 ± 10 (30;41)
Grupo C Cardiopatías	5 (50%)	5 (50%)	45,3 ± 14 (35;55)

Tabla 5. Datos ecocardiográficos de los pacientes

GRUPOS	Aurícula Izquierda (mm)	Diámetro Diastólico VI (mm)
	Media DS (IC) 95%	Media DS (IC) 95%
Grupo A Control	29,8 ± 6,8 (25;33)	47,3 ± 5,2 (49;50)
Grupo B Fase crónica sin patología	28,7 ± 6,8 (25;33)	45,6 ± 3,8 (43;47)
Grupo C Cardiopatías	30,9 ± 6,5 (26;36)	62,6 ± 4,8 (59;66)

Tabla 6. Datos de laboratorio de los pacientes

GRUPOS	Urea	Creatininemia	Hematíes	Leucocitos	Glucemia
	Media DS (IC) 95%	Media DS (IC) 95%	Media DS (IC) 95%	Media DS (IC) 95%	Media DS (IC) 95%
Grupo A Control	33,80 ± 4,03 [31,56;36,03]	0,89 ± 0,13 [0,81;0,96]	4514666 ± 359.679 [4315482;4713850]	5916,66 ± 601,68 [5583;6249]	89,20 ± 9,31 [84,04;94,35]
Grupo B Fase crónica sin patología	35,86 ± 4,66 [33,28;38,44]	0,90 ± 0,12 [0,83;0,97]	4550000 ± 386375 [4336032;4763967]	5343 ± 359,49 [5144;5542]	86,60 ± 8,82 [81,71;91,48]
Grupo C Cardiopatías	37,70 ± 4,69 [34,34;41,05]	0,93 ± 0,12 [0,85;1,01]	4555000 ± 373013 [4288162;4821837]	5535 ± 414 [5238;5831]	91,60 ± 9,20 [85,01;98,18]

Comparación entre los Grupos A y B

Los 2 grupos tienen iguales características clínicas en cuanto a género, edad y tipo de vivienda. Tabla 7.

Se ilustra la comparación de las edades y sexo en las Figuras 11 y 12.

Se evidencia que ambas poblaciones son comparables, en cuanto a todas sus características tanto como de filiación, epidemiológicas, clínicas.

Las dos tuvieron: electrocardiograma, Rx de tórax, Ecocardiograma, Holter y Ergometría normales.

Los resultados de laboratorio fueron normales.

La única diferencia se estableció en los niveles de determinación de NT proBNP; se evidenció una diferencia estadísticamente significativa ($p: <0,0352$ para Test de T; $p: <0,0108$ para Kruskal-Wallis) entre los pacientes considerados normales comparados con la población de pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica sin patología demostrada, siendo más elevada en estos últimos. Tabla 8, Figuras 13 y 14.

También se observa la sensibilidad y especificidad de la determinación de NT proBNP mediante curva ROC, el área bajo la curva (aproxima a 8) está indicando que es una prueba adecuada, Figura 15. El intervalo de confianza (0,59-0,93) expresa que los valores de NT proBNP se comportan como muy buenos indicadores. Tablas 9 y 10.

Tabla 7. Género, Edad, tipo de vivienda

	Normal	Enfermedad de Chagas
Género	Hombres 47%	Hombres 47%
Edad (años)	Media: 37,667 DS: 13,058	Media: 32,267 DS: 13,467
Vivienda urbana	15	15

DS: Desvío Estándar

Figura 11. Distribución de la población según rango de edades.

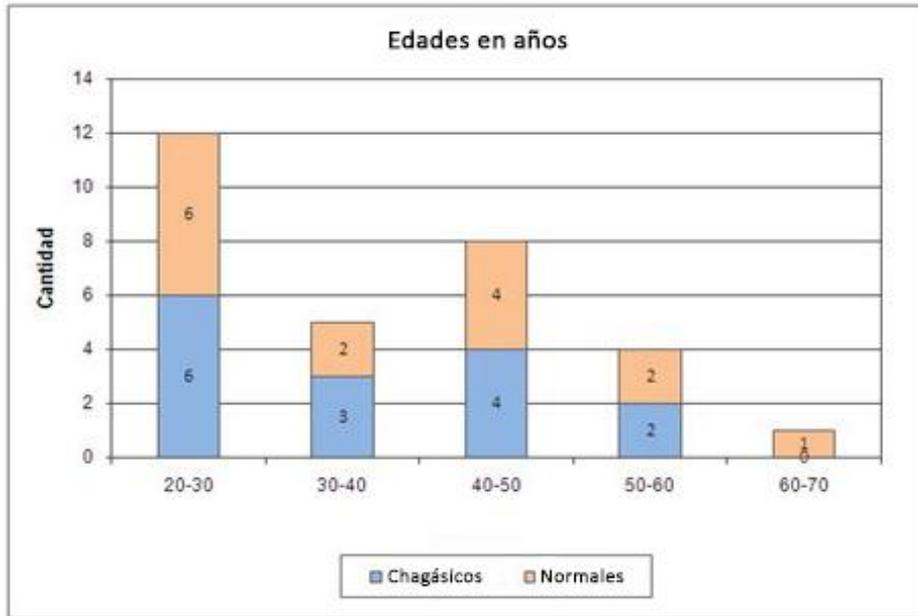


Figura 12. Comparativo de la población según género.

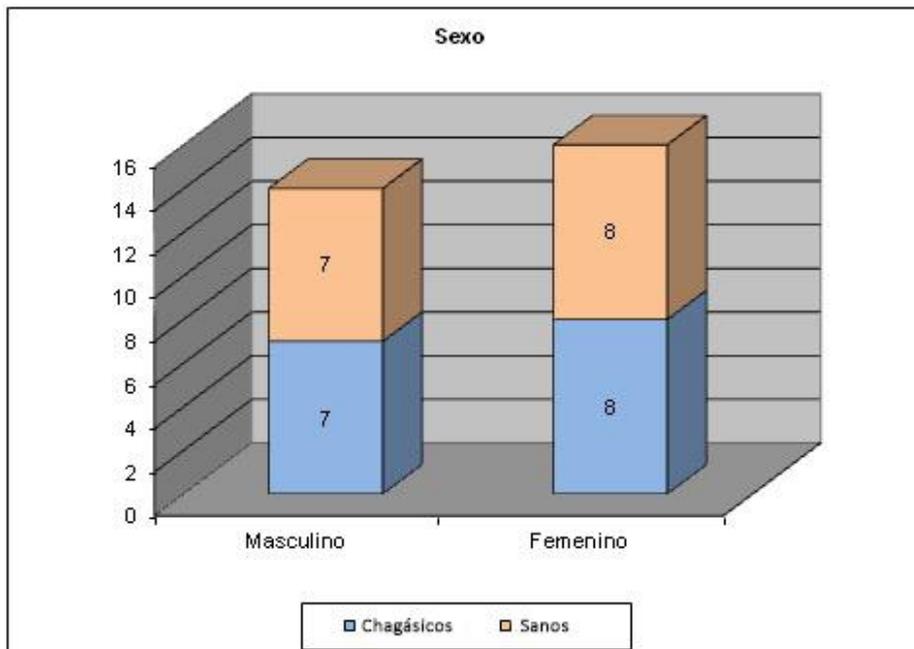


Tabla 8. Grupos A y B, género, edad, niveles de NT pro BNP

Pacientes Chagásicos				Pacientes Sanos			
	Sexo	Edad	NT pro BNP (pmol/L)		Sexo	Edad	NT pro BNP (pmol/L)
1	masculino	40	7,64	1	Femenino	25	1,41
2	masculino	39	6,06	2	Femenino	26	2,41
3	femenino	45	3,67	3	Femenino	37	4,31
4	masculino	47	2,15	4	Maculino	40	3,10
5	femenino	26	7,97	5	Femenino	52	3,10
6	femenino	25	4,21	6	Maculino	26	1,48
7	femenino	21	2,74	7	Femenino	29	2,40
8	femenino	28	2,96	8	Maculino	41	3,35
9	masculino	50	2,23	9	Maculino	47	2,41
10	femenino	37	3,34	10	Femenino	45	2,16
11	femenino	25	3,25	11	Femenino	22	3,66
12	masculino	42	3,44	12	Maculino	25	1,66
13	masculino	31	2,20	13	Maculino	52	2,47
14	masculino	29	4,98	14	Maculino	31	2,02
15	femenino	51	18,30	15	femenino	67	3,20

Valor de p: 0,0352 (TWO-SAMPLE T TESTS PARA NT)

Valor de p: 0, 0108 (KRUSKAL-WALLIS ONE-WAY NONPARAMETRIC AOV PARA NT)

Figura 13. Niveles NT proBNP

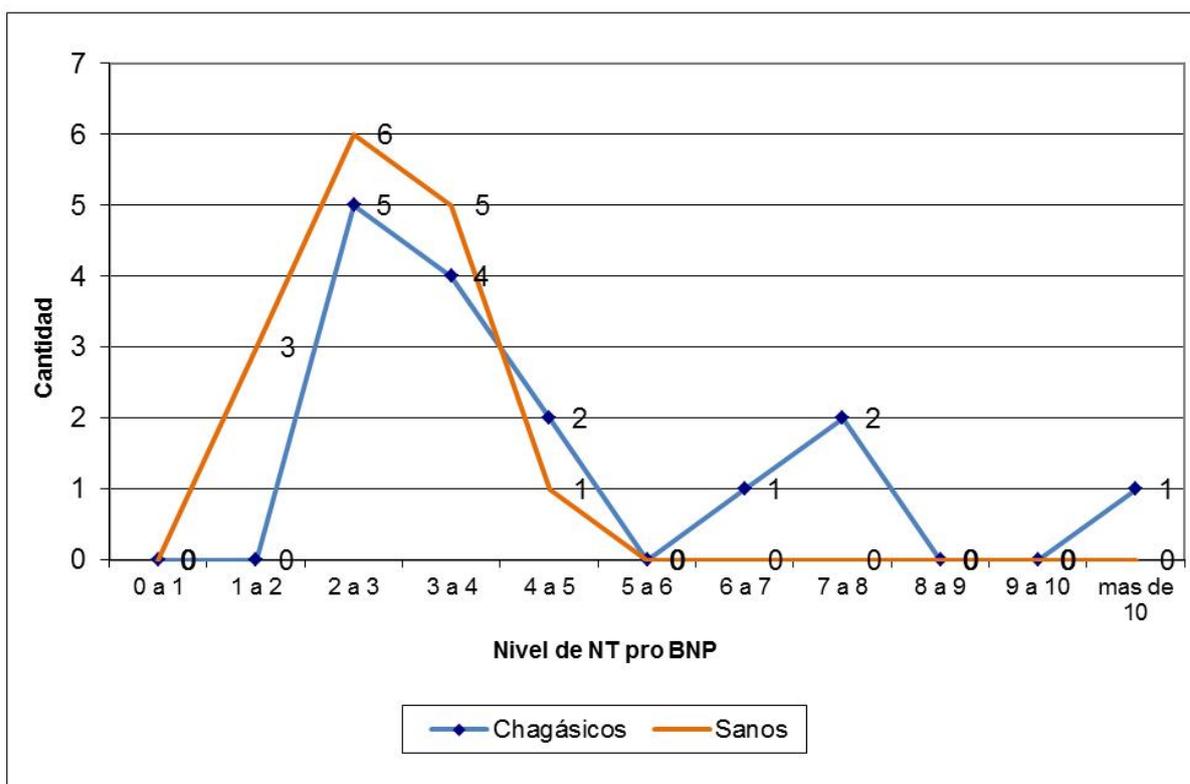


Figura 14. Comparación de niveles de NT pro BNP en ambas poblaciones

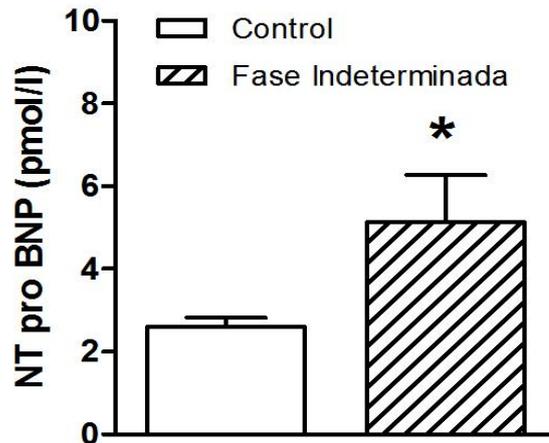


Figura 15. Curva ROC y análisis de sensibilidad para NT proBNP

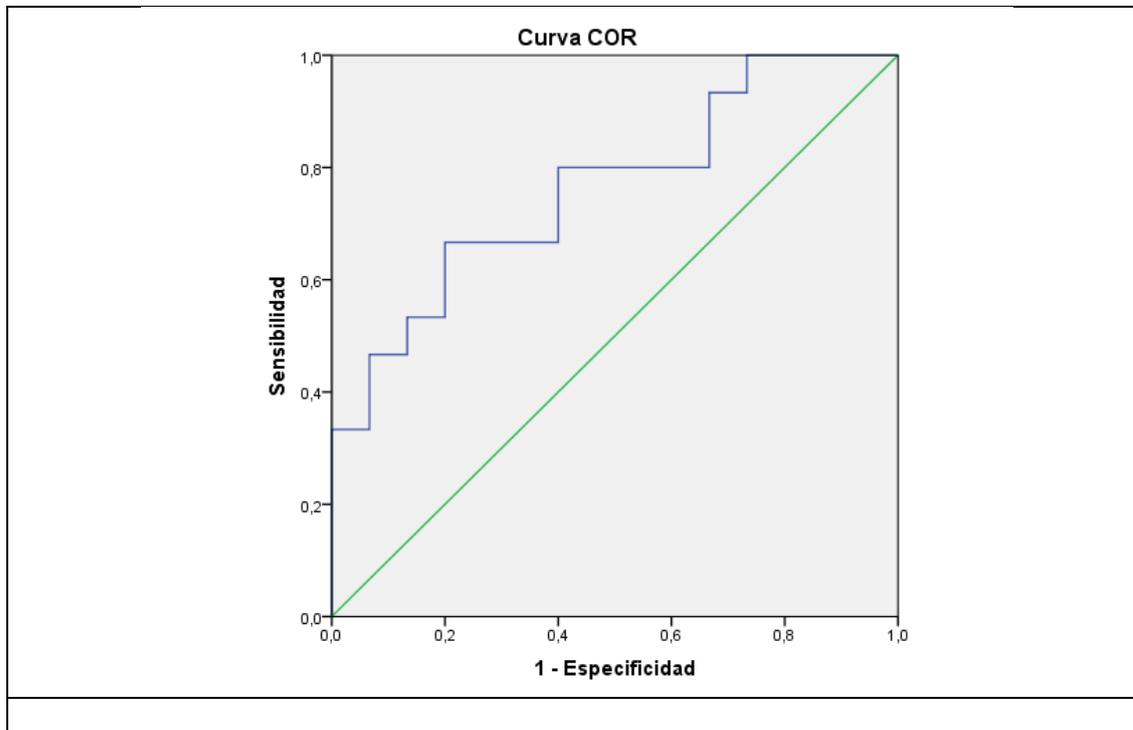


Tabla 9. Área bajo la curva

Variable(s) de resultado de prueba: NT BNP

Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,764	,087	,014	,594	,935

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 10. Coordenadas de la curva

Variable(s) de resultado de prueba: NT BNP

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 – Especificidad
,4100	1,000	1,000
1,4450	1,000	,933
1,5700	1,000	,867
1,8400	1,000	,800
2,0850	1,000	,733
2,1550	,933	,733
2,1800	,933	,667
2,2150	,867	,667
2,3150	,800	,667
2,4050	,800	,600
2,4400	,800	,467
2,6050	,800	,400
2,8500	,733	,400
3,0300	,667	,400
3,1500	,667	,267
3,2250	,667	,200
3,2950	,600	,200
3,3450	,533	,200
3,3950	,533	,133
3,5500	,467	,133
3,6650	,467	,067
3,9400	,400	,067
4,2600	,333	,067
4,6450	,333	,000
5,5200	,267	,000
6,8500	,200	,000
7,8050	,133	,000
13,1350	,067	,000
19,3000	,000	,000

Capítulo 6

DISCUSIÓN

Capítulo 6 - DISCUSIÓN

Del análisis de investigaciones clínicas (Storino, 2003) surge que el paciente chagásico sin daño miocárdico aparente con ECG normal tiene una evolución natural similar a un individuo normal con serología negativa. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes en quienes se evidencia con métodos complementarios cardiológicos más complejos un grado de daño miocárdico subclínico. De este tipo de pacientes la mayoría conserva ese estigma (probable secuela de su miocarditis inicial) durante toda su vida, pero hay otro grupo que progresa con las lesiones miocárdicas en un tiempo relativamente prolongado.

En el otro extremo de la población chagásica, están los individuos que cuando son asistidos, ya tienen un grado de lesión miocárdica definida con ECG anormal y cardiomegalia, la mayoría sintomáticos y cuyo desenlace fatal es previsible con el avance de las lesiones en un período generalmente no mayor de 5 años.

La evolución natural hacia distintos grados de cardiopatía en los pacientes chagásicos será del 2% al 3% por año, por lo cual, al cabo de 10 años un 20% a 30% de los enfermos ya no pertenecerán más al grupo indeterminado, lo que conlleva también a un descenso significativo en la expectativa de vida.

El problema radica en que esta historia natural está condicionada por diversos factores patogénicos que actúan durante la prolongada evolución de la enfermedad pero cuyos mecanismos, aún no están aclarados.

Por lo tanto, es imprescindible plantear la metodología para identificar a este grupo de pacientes que evolucionará desde la fase crónica sin patología demostrable, sin daño aparente hasta la fase crónica con cardiopatía evidente e incluso avanzada y descompensada, porque no se puede seguir solo brindándoles “control y seguimiento clínico”; más aún teniendo en cuenta que hay una intensa actividad humoral y celular que define su evolución.

En consecuencia, y conociendo de la fisiología y características de NT proBNP (vida media más larga, cinética favorable, más estable a temperatura ambiente, biológicamente inactivo, etc.) que le confieren características de marcador útil (mal llamado ideal), es posible aplicarlo con efectividad para realizar una investigación en pacientes con enfermedad de Chagas sin patología demostrable.

En este estudio se tomó una población de 40 pacientes, de los cuales 15 no tenían serología positiva para Chagas, quienes fueron sometidos a una exhaustiva evaluación clínica y de métodos complementarios, lo cual permitió dividir a tres poblaciones de pacientes y realizar comparaciones entre ellos.

El eje central fue lograr equiparar a una población de pacientes con enfermedad de Chagas que no tenían daño estructural evidenciable por los métodos de la práctica clínica habitual, con una población similar pero sin Enfermedad de Chagas.

Se logró un pareo de ambas poblaciones a fin de que se pudieran comparar, y mediante examen clínico y de laboratorio convencional se descartó afecciones que pudieran afectar los resultados.

Como se evidencia en las Tablas 1 a 5, la edad media fue de 37,7 (rango 22-67) en el grupo control, y en el grupo de enfermedad de Chagas fue de 38,1 (rango 21-73). El porcentaje de pacientes de sexo masculino fue de 46% en el grupo control y 54% en el grupo de pacientes chagásicos sin patología demostrable. El total de pacientes de ambos grupos residía en zona urbana.

Los resultados de la evaluación clínica y de laboratorio permitieron tener a dos poblaciones equiparables en ambos aspectos, descartando la patología pulmonar y la disfunción renal, porque estas afecciones pueden causar un aumento en los niveles de NT proBNP. Los resultados de laboratorio también excluyeron anemia y diabetes.

Equiparables de esta manera el grupo de pacientes con enfermedad de Chagas sin patología demostrable, con el grupo de la población sana, se pudo evidenciar que la elevación del NT proBNP en el primero, es la única diferencia con significancia estadística entre las dos poblaciones. Agregando la determinante evidencia de la sensibilidad del método y el poder estadístico.

Es posible de esta manera argumentar que, esa diferencia, permite dilucidar un daño preclínico, (dosable y determinable por laboratorio) en el inicio de mecanismos hormonales de la afección en el miocardio, quizás año/s antes que el daño estructural pudiera ser objetivable por métodos habituales.

En el grupo de pacientes chagásicos crónicos con patología demostrada, la elevación de NT proBNP, corrobora lo conocido de la evidencia científica, este marcador está aumentado en los pacientes con falla cardíaca.

Aplicabilidad clínica

Las cepas de *T. cruzi* actúan de distinta manera según su transmisor, reservorio, regiones de un mismo país. Estas diferencias se manifiestan en los niveles de parasitemia e invasión de ciertos órganos y las infecciones que el parásito ocasiona tanto en animales como hombres, causando desde daños leves hasta la muerte. Este comportamiento se ha atribuido a múltiples causas, como: factores ambientales, inmunidad, virulencia, patogenicidad, y el paso por

diferentes transmisores y hospederos. Las diferentes cepas de *T. cruzi* tienen variado tropismo tisular, lo que se ha relacionado con características fisiológicas de las formas sanguíneas (Guzman-Marin, 1999).

Higuchi (Higuchi, 1993) demostró que existe correlación entre la presencia de antígenos y la intensidad del infiltrado inflamatorio, exclusivamente en el miocardio.

Conociendo esto, y que hay numerosas comunicaciones mundiales de utilidad de BNP en pacientes con enfermedad de Chagas, su correlación con ecocardiograma, (Bezerra de Melo, 2005) (Talvani, 2004), inclusive su comparación con ANF, siendo más útil el BNP para predecir la sobrevida de pacientes chagasicos (Heringer, 2005).

Este trabajo de investigación aporta resultados obtenidos de pacientes afectados por cepas de nuestro medio, que reproduce resultados internacionales, afirmando su aplicabilidad clínica.

El Consenso de Enfermedad de Chagas de la Sociedad Argentina de Cardiología, ha incluido recientemente la determinación de BNP en las recomendaciones de estudio a realizar en los pacientes chagásicos; aunque, con bajo nivel de evidencia (Clase IIb- Nivel-C).

Con respecto al tratamiento parasiticida de la Enfermedad de Chagas, en Agosto de 2.012 el Ministerio de Salud de la Nación dio a conocer las Guías para la Atención del paciente con Enfermedad de Chagas. En la sección de las recomendaciones para iniciar el tratamiento tripanocida, la Guía se divide en Hacer, Probablemente Hacer, y Probablemente no Hacer. En este sentido, probablemente Hacer, refiere a iniciar tratamiento a personas entre 19 y 50 años, en fase crónica sin daño estructural demostrado.

Es importante destacar en este punto, una revisión de la Universidad Federal de Minas Gerais de Brasil, (Botoni, 2013) que incluye en sus recomendaciones al tratamiento parasiticida en la fase crónica, en un nivel de evidencia III-C, considerando que entre varios aportes a la revisión están los resultados del estudio BENEFIT. En este estudio realizado en 2.854 pacientes con enfermedad de Chagas con MChCr, en dos grupos, fueron tratados con benznidazol o placebo hasta 80 días y evaluados durante un período de 5, 4 años. Se observó que el tratamiento específico reducía la serología reactiva pero no significativamente el compromiso cardíaco. Por lo tanto, continúa siendo muy controversial la decisión del tratamiento en la fase crónica de la enfermedad de Chagas. (Maguire, 2015) (Morillo, 2015)

Teniendo en cuenta que un 25 a 30 % de los pacientes de la fase crónica evolucionarán hacia la afección, principalmente cardíaca, surge la siguiente pregunta: ¿por qué instaurar el tratamiento a todos los pacientes, si solo una parte desarrollará la afección?

Según la guía nacional de tratamiento, para tomar la decisión de tratarlos o no, podría ser la incorporación de una determinación NT proBNP elevado.

Así mismo aporta una determinación sencilla en una muestra de sangre, lo cual lo haría de suma utilidad y practicidad en un abordaje territorial para los agentes de salud que realizan controles preventivos o de seguimiento en pacientes de regiones vulnerables y/o de difícil acceso.

Esto se destaca también en una publicación reciente sobre 64 pacientes con Enfermedad de Chagas de Venezuela en la que se realizó una correlación entre ecocardiograma y dosaje de BNP. Se concluye que la determinación de BNP, puede ser útil en zonas de campo de acceso complicado a la ecocardiografía (Pozo-Perez, 2014). De esta forma se puede afirmar que la evidencia obtenida en este trabajo de Tesis, con la determinación de NT pro BNP, es un valioso aporte al seguimiento de pacientes con enfermedad de Chagas afectados por cepas de nuestro medio, y es correlacionable con estudios internacionales.

Ejemplo de esto, es la publicación que compara los 3 péptidos natriuréticos (Atrial Natriuretic Factor, C-type natriuretic peptide, y BNP) en la enfermedad de Chagas. Los investigadores muestran los niveles de BNP en 5 grupos de pacientes (chagásicos sin daño demostrable, con fracción de eyección mayor de 50%; chagásicos con fracción de eyección menor 50%, en clase NYHA I o II; chagásicos con fracción de eyección menor de 50% clase NYHA III o IV; y los grupos 4 y 5 pacientes con cardiopatía dilatada no chagásica), además de un grupo control (sanos). De la comparación de dos de esos grupos, uno control (sanos) y el otro, chagásicos en fase crónica sin patología demostrable con fracción de eyección normal, se observó, de igual manera que en este trabajo, que hay una diferencia con significancia estadística en los valores de BNP entre las dos poblaciones, el grupo control tiene valores normales y el grupo de pacientes con enfermedad de Chagas sin patología demostrable (definido como indeterminados) tienen valores más elevados, como indicio de daño precoz. Concluyen que, la identificación de pacientes con enfermedad de Chagas asintomáticos para su temprana terapia es sin duda posible mediante la determinación de péptidos. (Moreira, 2008,2009)

La utilidad de BNP para identificar daño precoz en pacientes con enfermedad de Chagas fue demostrado también, cuando se correlacionó BNP con disfunción diastólica mediante ecocardiografía doppler; en un grupo de 54 pacientes con enfermedad de Chagas, 32 de los cuales se encontraban en etapa crónica sin daño. Cuando a ellos se les determinó BNP, estaba elevado en el grupo de disfunción diastólica (evidenciado mediante doppler). Así, una prueba rápida y fácil con elevada especificidad de daño del ventrículo izquierdo, puede contribuir al diagnóstico temprano de compromiso cardíaco en la enfermedad de Chagas (Garcia-Alvarez, 2010).

Recientemente se comunicó lo que este trabajo de Tesis ya tenía concluido; una población de 542 pacientes con enfermedad de Chagas, 64,6% de los cuales eran mujeres, fueron divididos en 4 grupos, uno de ellos en fase crónica sin daño demostrable, los otros 3 grupos con daño evidente, en el electrocardiograma, Rx de tórax o con síntomas de insuficiencia cardiaca, todos a quienes se trató con benznidazol y tenían determinación de NT proBNP basal y anualmente, en un seguimiento a 5 años. (Ferrer, 2015)

Se observaron niveles levemente elevados del marcador en el grupo de pacientes chagásicos sin daño, y como el mismo desciende con el transcurrir de los años en los otros grupos, como respuesta al tratamiento con el antiparasitario. El NT proBNP puede estratificar pacientes con enfermedad de Chagas y evaluar la respuesta al tratamiento, tal cual como se muestra en el presente trabajo.

Capítulo 7

CONCLUSIONES

Capítulo 7 - CONCLUSIONES

1) El NT pro BNP de una población de pacientes con Enfermedad de Chagas en fase crónica sin patología demostrada tiene una elevación estadísticamente significativa comparada con una población normal de características clínicas similares.

2) Los resultados muestran al dosaje de NT BNP como una alternativa en la detección de daño miocárdico subclínico en pacientes con enfermedad de Chagas en fase crónica sin patología demostrada.

3) La enfermedad de Chagas en su fase crónica sin patología demostrable, es en algunos pacientes un estado activo de afección miocárdica, los valores de NT pro BNP elevados de la media permiten detectarlos.

4) El NT pro BNP está elevado en los pacientes en fase crónica con afección cardíaca evidente.

ANEXOS

ANEXO 1

Registro Enfermedad de Chagas - Laboratorio

Paciente:..... **Nro.**.....

Determinaciones

Hemograma

Hematíes: _____ Leucocitos: _____

Glucemia: _____

Uremia: _____

VSG: _____

HAI: _____

ELISA: _____

TIF: _____

NT pro BNP: _____

Otras: _____

Registro Enfermedad de Chagas – Datos Clínicos

Investigador:.....

Paciente N°:..... Iniciales del Pacientes:.....

Sexo: M F

Edad:años.

Lugar de Nacimiento (Provincia):.....Rural Urbana

Tiempo de permanencia en área endémica: < a 1 año 1 a 10 años

10 a 20 años + de 20 años

Residencia actual (Provincia):.....Rural Urbana

Condición laboral: Desocupado: Ocupado: Trabajo actual:.....

Nivel de estudios:

Primario: SI NO Completo: Incompleto:

Secundario: SI NO Completo: Incompleto:

Terciario: SI NO Completo: Incompleto:

Probable Forma de Contagio

Vectorial: Congénito: Transfusional: Otras: Especifique:.....

Clasificación del paciente serológico reactivo

Agudo: Reagudización (HIV):

Indeterminado:

Cardiópata “A”:

Cardiópata “B”:

Sintomatología

- Asintomático:

- Sintomático:

Especifique:.....

Electrocardiograma

- Normal:

- Patológico

Trastornos de conducción: NO

SI TIPO:

Arritmias: NO

SI

TIPO:

Otros hallazgos:

Especifique:

ANEXO 2

Péptido natriurético NT pro BNP en la fase crónica sin patología demostrable de la enfermedad de Chagas, utilidad y aplicabilidad clínica

HOSPITAL URQUIZA – FUNDACIÓN INCALP

Consentimiento- Información para el paciente participante de la Investigación

El presente es un trabajo de investigación en Enfermedad de Chagas, en el que Ud. participa voluntariamente. Los resultados de los mismos se utilizarán como Trabajo de Tesis, en el que se intenta demostrar el aporte clínico de la determinación de NT pro BNP en el control y seguimiento del paciente, Ud. podrá solicitar copia de los resultados.

El que suscribe.....declara conocer las características del estudio de Investigación para paciente con Enfermedad de Chagas. Le fueron explicadas por Martín H. Oliva médico a cargo de este estudio.

Se explica que:

Se le realizarán un examen clínico, consistente en anamnesis, examen físico clínico/cardiológico.

Se le realizará un electrocardiograma de 12 derivaciones.

Se le realizará una ergometría (electro de esfuerzo).

Se le realizará un eco cardiograma bidimensional.

Se le realizará en Holter de 24 horas.

Se le realizará la extracción en ayunas de una muestra de sangre para la determinación de análisis de rutina, la serología para Enfermedad de Chagas, y la determinación de NT pro BNP.

Se realizará la recolección de datos en una base de datos creada en Microsoft Office Access.

Conozco y me fueron aclaradas por el médico Martín H. Oliva de eventuales y posibles complicaciones derivadas de la participación en el estudio.

Se brindan teléfonos del médico José Gadea integrante del comité de Bioética de la Institución donde se realiza la investigación: 03442-15487447, así como también del médico Martín Oliva: 03442-15549984. Le servirán a Ud. de eventual contacto para cualquier solicitud o requisitoria.

Firma de la paciente
Aclaración
DNI

Firma del testigo Independiente
Aclaración
DNI

Responsable Martín H. Oliva
DNI 20326435
Matrícula 7940

Sobre Consentimiento Informado

DISPOSICIÓN 6/2008 Y ANEXO- SALUD PÚBLICA

Dirección Nacional de Protección de Datos Personales

Desarrollo de los Procedimientos Relativos a Ensayos de Farmacología Clínica Sometidos a aprobación de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) BO. 18/07/2008.

Visto el Expediente y DH 165.350/08 y las competencias atribuidas a la Dirección Nacional de Protección de Datos Personales por la ley 25326 y su decreto reglamentario 1558 del 29 de Noviembre de 2001, y

Considerando:

Que la ley 25326 de protección de Datos Personales define a su art. 2° lo que entiende por “datos sensibles”, incluyendo dentro de esta clase de datos a la “información referente de la salud”.

Que los datos sensibles cuentan con una mayor protección por parte de las disposiciones legales que rigen la materia.

Que la Dirección Nacional de Protección de Datos Personales interviene en la revisión de los Formularios de Consentimiento Informado que suscriben quienes participan en ensayos de farmacología clínica sometidos a la aprobación de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Que, en razón de su competencia, la mencionada Dirección Nacional solamente analiza los párrafos relativos a la confidencialidad de los datos, a fin de verificar que su contenido sea compatible con las disposiciones de la Ley 25.326, normas reglamentarias y complementarias.

Que asimismo, el Art., 5° del Decreto 1.558/2001, reglamentario de la Ley 25.326 exige que al requerir el consentimiento de una persona debe brindarse a ésta una información acorde con su nivel social y cultural.

Que en el marco de las investigaciones médicas, la forma en que suministre esta información es de significativa importancia.

Que en este contexto y continuando con la política de mejoramiento de la calidad de las investigaciones en atención a la protección de los datos personales de los participante, se estima procedente establecer un proceso de seguimiento respecto de los formularios de Consentimiento Informado suscriptos en el marco de las investigaciones aludidas y que fueran oportunamente aprobados por la Dirección de Protección de Datos Personales.

Que ha tomado la investigación de su competencia el servicio jurídico de asesoramiento permanente de este Ministerio.

Que la presente medida se dicta en uso de las facultades conferidas por el Art. 29°, inc. 1, aps. b) y e) de la Ley 25.326 y el Art. 29°, inc.5, aps a) y e) del Anexo I del decreto 1558/2001.

Por ello,

El Director Nacional de Protección de Datos Personales dispone:

Art. 1.- Establécese que a partir de la entrada en vigencia de la presente, la Dirección Nacional de Protección de Datos Personales requerirá, en el marco de desarrollo de los procedimientos relativos a ensayos de farmacología clínica sometidos a la aprobación de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y cuyas normas de confidencialidad hubieras sido oportunamente aprobados por esta Dirección Nacional, la colaboración de los profesionales intervinientes, así como de las personas que actuaron como testigos al momento de suscribirse el Formulario de Consentimiento Informado y/o integrantes de los Comités de Ética a los fines de verificar el cumplimiento de lo dispuesto en el Art. 5° de Decreto 1.558/2001.

Art. 2- Para cumplir con el control de la ejecución de los Formularios de Consentimiento Informado aludidos en el artículo precedente, los agentes de la Dirección Nacional de Protección de datos personales deberán seguir el procedimiento descrito en el Anexo I de la presente.

Art. 3- Comuníquese, archívese, etc.

Parte 1

PROCEDIMIENTO DE CONTROL EN LA EJECUCIÓN DE LOS FORMULARIOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

I. Individualizar por lo menos tres (3) protocolos por laboratorio, preferentemente en ejecución al momento de efectuar el procedimiento de control.

II. Requerir, conforme el modelo de nota que se adjunta, al laboratorio patrocinante u organización de investigación clínica (C.R.O.) actuante en los estudios seleccionados, los datos identificatorio de los médicos intervinientes en los referidos estudios así como las personas que actuaron como testigos en el momento en que los voluntarios suscribieron el Formulario de Consentimiento Informado (los datos del paciente no se requieren por tratarse de datos sensibles amparados por el secreto profesional, lo que no impide atender cualquier petición que éste hiciera voluntariamente) y el Comité de Ética participante.

III. Seleccionar aleatoriamente dos (2) personas por estudio, las que serán invitadas para aportar información sobre las siguientes cuestiones.

a. Participó en el acto de suscripción del formulario de consentimiento informado.

b. El médico explicó al paciente:

1. Los detalles del estudio a realizar (Vg.: si es una prueba clínica, fármaco genética, etc.);
2. El carácter voluntario de su participación;
3. La forma de suministrar la medicación;

4. Los procedimientos que el paciente debía cumplimentar;
5. Los estudios o análisis complementarios a realizar;
6. Los riesgos y beneficios de someterse al estudio;
7. Los tratamientos alternativos;
8. La posibilidad de retirarse del estudio sin necesidad de dar explicaciones;
9. La forma en que los datos referentes a su salud serían protegidos;

c. El paciente ¿demostró entender acabadamente lo explicado?

d. La respectiva explicación ¿fue formulada como lenguaje accesible para el nivel social y cultural del paciente como lo exige el decreto reglamentario de la Ley de Protección de Datos Personales?

e. Toda otra manifestación que considere de utilidad para incluir en futuros estudios con el fin de optimizar el Consentimiento Informado.

IV. Emitir una conclusión final, la que deberá ser elevada al Director Nacional de Protección de Datos Personales.

Parte 2

“Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos”

Adoptada por la

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964

y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

Introducción

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

Principios generales

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en

investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.

12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.

13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

Riesgos, Costos y Beneficios

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.

17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

Grupos y personas vulnerables

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.

20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

Requisitos científicos y protocolos de investigación

21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

Comités de ética de investigación

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda al protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

Privacidad y confidencialidad

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

Consentimiento informado

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

26. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada participante potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. El participante potencial debe ser informado del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada participante potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el participante potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

28. Cuando el participante potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el participante potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

29. Si un participante potencial que toma parte en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su consentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del participante potencial debe ser respetado.

30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es

una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.

32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

Uso del placebo

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

Quando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

Estipulaciones post ensayo

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados

35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Intervenciones no probadas en la práctica clínica

37. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

ANEXO 3

Calculador para tamaño de la muestra					
Datos cuantitativos en dos grupos independientes					
Grupos independientes					
Diferencia entre medias de los dos grupos	6,1				
Desvío Standard de los valores	4,1				
	Error alfa	Z alfa	Error beta		
Hipótesis 1	0,05	1,96	0,1	Z beta	
Hipótesis 2	0,025	2,24	0,1	1,282	
Hipótesis 3	0,05	1,96	0,1	1,282	
Hipótesis 4	0,01	2,576	0,1	1,282	
Hipótesis 1					
N total	19				
N por grupo	9				
Hipótesis 2					
N total	22				
N por grupo	11				
Hipótesis 3					
N total	19				
N por grupo	9				
Hipótesis 3					
N total	27				
N por grupo	13				

Ingrese los valores en las celdas sepia

ANEXO 4 Cálculos Estadísticos: Statistix

Edad media

STATISTIX 7.0

DESCRIPTIVE STATISTICS FOR SEROL = NO

VARIABLE	N	MEAN	SD	MINIMUM	MAXIMUM
EDAD	15	37.667	13.058	22.000	67.000

DESCRIPTIVE STATISTICS FOR SEROL = si

VARIABLE	N	MEAN	SD	MINIMUM	MAXIMUM
EDAD	16	38.063	13.394	21.000	73.000

DIFERENCIA EN AMBAS POBLACIONES:

STATISTIX 7.0

TWO-SAMPLE T TESTS FOR NT BY SEROL

SEROL	MEAN	SAMPLE SIZE	S.D.	S.E.
NO	2.6093	15	0.8316	0.2147
si	5.1350	14	4.2430	1.1340
DIFFERENCE	-2.5257			

NULL HYPOTHESIS: DIFFERENCE = 0

ALTERNATIVE HYP: DIFFERENCE <> 0

ASSUMPTION	T	DF	P	95% CI FOR DIFFERENCE
EQUAL VARIANCES	-2.26	27	<u>0.0319</u>	(-4.8165, -0.2348)
UNEQUAL VARIANCES	-2.19	13.9	<u>0.0462</u>	(-5.0022, -0.0492)

<u>TESTS FOR EQUALITY</u>	F	NUM DF	DEN DF	<u>P</u>
<u>OF VARIANCES</u>	26.03	13	14	0.0000

CASES INCLUDED 29 MISSING CASES 3

STATISTIX 7.0

KRUSKAL-WALLIS ONE-WAY NONPARAMETRIC AOV FOR NT BY SEROL

SEROL	MEAN RANK	SAMPLE SIZE
NO	11.3	15
si	18.9	14

TOTAL 15.0 29

KRUSKAL-WALLIS STATISTIC 5.7647
P-VALUE, USING CHI-SQUARED APPROXIMATION 0.0164

PARAMETRIC AOV APPLIED to RANKS

SOURCE	DF	SS	MS	F	P
BETWEEN	1	417.738	417.738	7.00	0.0134
WITHIN	27	1611.26	59.6764		
TOTAL	28	2029.00			

TOTAL NUMBER OF VALUES THAT WERE TIED 4
 MAX. DIFF. ALLOWED BETWEEN TIES **0.00001**

ANEXO 5

Nota de constancia de autorización del Comité de Bioética del Hospital para la realización del trabajo de investigación.

 **Comité de Docencia e Investigación**
Hospital "Justo José de Urquiza"
Concepción del Uruguay – Entre Ríos

 **CoDeI**
Hospital J. J. de Urquiza

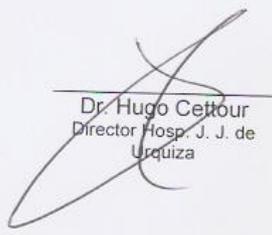
Concepción del Uruguay, 05 de Marzo de 2011.

Facultad de Ciencias Médicas
UNLP
Departamento de Posgrado
Prof. Dr. David Costi
S _____ / _____ D

Por medio de la presente se deja expresa constancia que el Comité de Docencia y Bioética del Hospital J. J. de Urquiza han analizado y evaluado las características del trabajo de investigación de Tesis del médico Martín H. Oliva: "NT pro BNP, en la fase crónica de la Enfermedad de Chagas sin patología evidente, utilidad y aplicabilidad clínica".
No encontrando objeciones al mismo, aprobando su ejecución y realización en este hospital.

Sin otro particular nos despedimos cordialmente.


Dr. José Gadea
Director CoDeI
DR. JOSE GADEA
COMITE DOCENCIA
HOSPITAL "J. J. DE URQUIZA"


Dr. Hugo Cettour
Director Hosp. J. J. de Urquiza

Tel: (03442) 443900 / 443901 / 443902 / 443903 / 443904 / 440905 – Interno: 294
E-mail: comite.docencia@yahoo.com.ar

ANEXO 6

Nota de constancia de la realización de los estudios de laboratorio y determinación de NT pro BNP en el Hospital.

 **Hospital
Justo José de Urquiza**

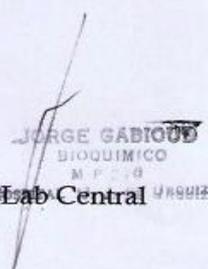
Concepción del Uruguay, 20 de febrero de 2013

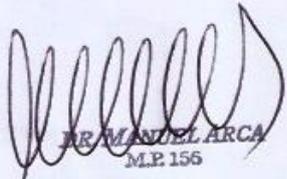
DEPARTAMENTO POS-GRADO.-
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS.-
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA.-
Prof. Dr. DAVID COSTI.-
S _____ / _____ D

De mi mayor consideración:

Por medio de la presente, queremos dejar constancia que las determinaciones de Laboratorio, Serología para Chagas y Dosaje de NT pro BNP, que están incluida en el trabajo de Investigación de Tesis del medico cardiólogo Martin H. Oliva, fueron realizadas en el Laboratorio Central y en el Laboratorio de Chagas y Zoonosis de este Hospital.

Sin otro particular, lo saludan a Ud. muy atte.-.


JORGE GABICCIO
BIOQUIMICO
M.P.C.B.
Jefe Lab Central URQUIZA


DR. MANUEL ARCA
M.P. 156
Jefe Lab Chagas y Zoonosis
MANUEL ARCA
MP 156
LG 5073986

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- Abel, L.C., Rizzo LV, Ianni B, Albuquerque F, Baca F, Carrara D, Bocchi EA, Teixeira HC, Mady C, Kalil J, CunhaNeto E. Chronic Chagas disease cardiomyopathy patients display an increased IFN-gamma response to *Trypanosoma cruzi* infection, *J Autoimmun.* 2001; 17(1):99-107.
- Acquatella H, Gómez Mancebo JR, Cataliotti F, Dávalos V, Villalobos L, de Sequeda M, González H, de Alvarado M. Evaluación de los efectos a largo plazo de la campaña de control de la enfermedad de Chagas en Venezuela: evidencia de cambios favorables en tasas serológicas, anormalidades electrocardiográficas y evolución clínica obtenidas en el Distrito Roscio del Estado Guariqué. Un avance sanitario del país. *Gac Med (Caracas).* 1998; 96:395-405.
- Andrade Z, Andrade S. Patología en *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. Brener Z y Andrade ZA (eds). Guanabara-Koogan. 1979, pag: 199-248 Río de Janeiro.
- Barretto AC, Bellotti G, Deperon SD, Arteaga Fernández E, Mady C, Ianni BM, Pileggi F. The value of the electrocardiogram in evaluating myocardial function in patients with Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 1989; 52:69-73.
- Baruffa G, Alcantara Filho A, Aquino Neto JO. Estudio pareado de cardiopatía chagásica no Rio Grande do Sul, Brasil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1985; 80: 457-463.
- Bezerra de Melo, R; de Oliveira Parente,G; Measurement of human brain natriuretic peptide in patients with Chagas disease. *Arq. Brasileiros Cardiol.* 2005; 84(4):137-140.
- Botoni, F, Ribeiro, A; Coimbra, C; Oliveira Lima, M. Treatment of Chagas Cardiomyopathy. *BioMed Res Intern.* 2013; Article ID849504.
- Caeiro T. alteración del sistema nervioso autónomo. Cap.19. En: Storino R, Milei J. (comp) *Enfermedad de Chagas.* Ed. Mosby-Doyma Argentina. 1994:321-329.
- Cançado JR. Forma aguda de la Enfermedad de Chagas en Brasil. *Rev Asoc Med Brasil.* 1979; 25:112-118.
- Cardoni RL. La respuesta inflamatoria en la infección aguda con *Trypanosoma cruzi*. *Medicina (Buenos Aires).* 1997; 57:227-234.
- Carrasco HA, Mora R, Inglessis G, Contreras JM, Marval J, Fuenmayor A. Estudio de la función del nodo sinusal y de la conducción atrioventricular en pacientes con enfermedad de Chagas. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1982; 52:245-251.
- Chagas C. Nova entidade morbida do homem: resumo geral de estudos etiológicos e clínicos. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1911; 3:219-275.
- Chiale PA, Ferrari I, Mahler E, Vallazza MA, Levin M, Elizari MV, Rosenbaum MB. Prevalencia y eficacia funcionales y bioquímicas de los anticuerpos antireceptores autonómicos cardíacos en pacientes con arritmias ventriculares y disfunción sinusal. *Rev Argent Cardiol.* 2000; 68(3):399-413.
- Clerico A., Emdin M., Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of the cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004; 50:33-50.
- Mitelman JE y Comisiones de Trabajo Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Enfermedad de Chagas. *Rev Argent Cardiol.* 2011; 79(6):544-564.

- Cossio P, Casanova M, Bellido C, Arce L, Storino R, de la Vega M. Chagasic Cardiomyopathy: demonstration of a Serum Gamma Globulin Factor which reacts with Endocardium and vascular Structures. *Circulation*. 1974; 49:13-21.
- Coura J, The main scenarios of Chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmission-A comprehensive review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015; 110(3): 277-282.
- Coura J, De Abreu L, Pereira J, Willcox H. Morbidade da doença de Chagas. IV Estudo longitudinal de dez anos em Pains e Iguatama, Minas Gerais, Brasil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1985; 80:73-80.
- Cunha-Neto E. Repensando la patogenia de la cardiopatía crónica chagásica en el fin de milenio. *Medicina (Buenos Aires)*. 1999; 59:496-500.
- Cunha-Neto E, Chevillard C, Chagas Disease Cardiomyopathy: Immunopathology and Genetics. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 683230. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/683230>
- D'Angelo-Mendoza E, Rodriguez Bonfante C, Camacho I. Pacientes con miocardiopatía dilatada chagásica y cardiopatía no chagásica presentan niveles elevados de factor de necrosis tumoral. *Invest Clin*. 2005; 46(3):219-228.
- Dias J, Prata A, Correia D. Problems and perspectives for Chagas disease control: in search of a realistic analysis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008; 41:193-6.
- Dias J. Historia natural da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 1995; 65:359-366.
- Dias J. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1989; 22:147-156.
- Dias J. Enfermedad de Chagas. Epidemiología, Clínica, Terapéutica. Ed. Programa de Salud Humana. Universidad del Salvador, Bs.As., 1984.
- Diaz M, Gonzalez C, Enfermedad de Chagas agudo: transmisión oral de *Trypanosoma cruzi* como una vía de transmisión re-emergente. *Rev. Univ. Ind. Santander. Salud* 2014; 46(2):
- Farage Frade A, Wide Pisetti C, Ianni BM, Saba B, Lin-Wang HT, Gabriel Nogueira L, de melo Borges A, Buck P, Dias F, Baron M, Rodrigues Pinto Ferreira L, Schmidt A, Marin-Neto JA, Hirata M, Sampaio M, Fragata A, Costa Pereira A, Donadi E, Kalil J, Rodrigues V, Cunha-Neto E, Chevillard C. Genetic susceptibility to Chagas disease cardiomyopathy: involvement of several genes of the innate immunity and chemokine-dependent migration pathways. *BMC Infectious Diseases*. 2013; 13:587. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/587>
- Fernández Mestre M. Immunogenetics of Chagas' disease. *Inmunología*. 2002; 21(1):21-28
- Ferreira R, Ianni B, Abel L, Buck P, Mady C, Kalil J, Cunha-Neto E. Increased plasma levels of tumor necrosis factor alpha in asymptomatic/"indeterminate" and Chagas disease cardiomyopathy patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003; 98(3):407-411
- Ferrer Amate F, Role of NT-proBNP in diagnosis and management of chagasic cardiomyopathy in sanitary area of Murcia, Spain-ePoster#P0858 25th ECCMID-Copenhagen 2015. Disponible en <http://www.eccmidlive.org/resources/role-of-nt-probnp-in-diagnosis-and-management-of-chagasic>.
- Fonseca, S; Reis, M; Coelho, V; Nogueira, L; Monteiro, S; Mairena, E. Locally produced survival cytokines IL-15 and IL-17 may be associated to the predominance of CD8+ T cells at heart lesions of human chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Scand J Immunol*. 2007; 66(2-3):362-71.

- Garcia-Alvarez A; Stiges,M; Pinazo, M; Regueira-Cueva,A; Posada, E; Chagas Cardiomyopathy: The Potencial of Diastolic Dysfunction and Brain Natriuretic Peptide in the Early Identificacion of Cardiac Damage. PLOS-Neglect Trop Dis. 2010; 4 (9):e826.
- García Borrás S, Racca L, Cotorruelo C, Biondi C, Beloscar J, Racca A. Distribution of HLA-DRB1 Alleles in Argentinean Patients with Chagas' Disease Cardiomyopathy. Immun Invest 2009; 38(3-4):268-275.
- Guedes,P; Gutierrez, F; Silva,G; Dellalibera,R; Rodrigues,J; Bendhack, L Deficient regulatory T cell activity and low frequency of IL17- producing T cell correlate with the extent of cardiomyopathy in human Chagas' disease.PLoS Negl Trop Dis. 2012; 6(4):e1630.doi 10.1371 Journal.pntd.0001630.
- Guzman-Marin E., Zabala-Castro J., Acosta-Viana K Importancia de la caracterizacion de cepas de Trypanozoma cruzi. Rev Biomed.1999; 10:177-184.
- Heringer-Walther, M C V Moreira, N Wessel, J L Saliba, J Silvia-Barra, J L B Pena, Brain natriuretic peptide predicts survival in Chagas' disease more effectively than atrial natriureticpeptide Heart. 2005; 91:385-387.
- Higuchi ML. Correlation between Trypanosoma cruzi parasitism and myocardial inflamatory infiltratein human chronic cahagasic myocarditis: lightmicroscopyand inmunohistochemical findings. Cardiovasc Pathol. 1993; 2:101-106.
- Higuchi ML. Doença de Chagas. Importancia do parasita na patogenia da forma crónica cardiaca. Arq Bras Cardiol. 1995; 64(3): 251-254.
-
- Higuchi ML, Fukasawa S, De Brito T, Parzianello LC, Belloti G, Ramires JAF. Different microcirculatory and interstitial matriz patterns in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' disease: a three dimensional confocal microscopy study. Heart 1999; 82:279-285.
- Januzzi J, Camargo C, Anwaruddin S, Baggish L, Chen A, Krauser G, Tung R, Cameron R, Nagurney J, Chae C, Lloyd Jones D, Brown D, Foran Melanson S, Sluss P, Leelewandrowsky E, Lewandrowsky K. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study.Am J Cardiol. 2005; 95(8):948-954.
- Jörg M. La patogenia de la miocardiopatía en la tripanosomiasis cruzi humana (Enfermedad de Chagas). Sem Méd. 1973; 143(49):1523-1539.
- Jörg M. Tripanosomiasis cruzi; anarquía angiotopográfico por descapilación mesenquinoorreactiva, cofactor patogénico de la miocardiopatía crónica. Prensa Med. Argent. 1974; 61(3):94-106.
- Jörg M. Destrucción de vasos capilares, miocitolisis y aneurisma apical en la cardiopatía chagásica. Prensa Med Argent.1980; 67(10):490-494.
- Jörg M. Reactividad en endotelios vasculares frente a antígenos del Trypanosoma cruzi. CM Publicación Científica. 1991; 4(4):134-143.
- Jörg M, Castagnio H, Storino R, Sapino R, Bessola T. Tripanosomiasis Americana (enfermedad de Chagas) y factor de necrosis tumoral alfa. CM publicación Médica. 1994; 7(29): 43-53.
- Jörg M, Freire R. Lipochagomas genianos, lesiones características de la tripanosomiasis cruzi en la primera infancia. Acta Trópica. 1961; 18:318-350.

- Jörg M, Storino R, Bergolio E, Hermmington R, Fliess B, Marayo T, Santos L, Moreno S, Planes A, Cuin E. Correlación de la hiperhomocisteinemia con la gravedad evolutiva de la cardiopatía en la enfermedad de Chagas. *Prensa Med. Argent.* 1998; 85(1):84-91.
- Kaplan D, Ferrari I, Lopez Bergami P, Mahler E, Levitus G, Chiale PA, Levin MJ. Anticuerpos antirreceptores adrenérgicos beta con actividad agonista parcial en pacientes con cardiopatía eléctrica primaria. *Rev Argent Cardiol.* 1996; 64(2):119-127.
- Kloetzel K, Dias J. Mortality in Chagas' disease: life table for the period 1949-1967 in an unselected population. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1968; 10:5-8.
- Köberle F. Patogenia da molestia de Chagas. *Rev Goiana Med.* 1957; 3:155-180.
- Köberle F. Chagas' disease and Chagas syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. *Adv.Parasitol.* 1968; 6:63-116
- Laranja F, Dias E, Nobrega G, Miranda A. Chagas' disease: a clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation.* 1956; 14:1035-1060.
- Ledesma O. Aspectos clínicos de la enfermedad de Chagas aguda. Congreso Argentino de Protozoología y Reunión sobre enfermedad de Chagas. Huerta Grande, Córdoba. 1984.
- Longui S, Atienza A, Perez Prados G, Buying A, Balouz V, Buscaglia C, Cytokine production but lack of proliferation in peripheral blood mononuclear cells from Chagas' disease cardiomyopathy patients in response to T. cruzi ribosomal P proteins. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(6):e2906.doi 10.1371/Journal.pntd.0002906.
- Lugones H, Ledesma O, Storino R, Marteleur A, Ribas Meneclier C, Barbieri G. Chagas agudo. En: Storino R, Milei J (comp.) *Enfermedad de Chagas.* Ed. Mosby-Doyma, Buenos Aires, 1994: páginas.
- Lugones H, Ledesma O. Enfermedad de Chagas en la embarazada y Chagas congénito. II Simposio Internacional de Enfermedad de Chagas (FLAP), Buenos Aires, 1979.
- Macedo V, Prata A, Silva GR da, Castilho E. Prevalence of electrocardiographic changes in Chagas' disease patients. Preliminary information about the National Electrocardiographic Survey. *Arq Bras Cardiol* 1982; 38:261-264.
- Madoery RJ, Dománico A, Marcelino A, Madoery C. Alteraciones electrocardiográficas durante el período intermedio, latente o indeterminado de la enfermedad de Chagas: consideraciones evolutivas. *Rev Lat Cardiol.* 1992; 13:55-59.
- Maguire JH. Treatment of Chagas Disease- Time is running out. *N Engl J Med.* 2015; DOI: 10.1056/NEJMe1510170.
- Marin-Neto J, Rassi J, Actualización sobre la cardiopatía de la enfermedad de Chagas en el primer centenario de su descubrimiento. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62(11):1211-6.
- Mazza S. Acerca de la difusión e importancia de la infección chagásica en la provincia de Tucumán. Publicación de la M.E.P.R.A. Bol N°39, 1938.
- Milei J, Grana D, Storino R. Prognostic impact of Chagas disease in the United States. *Am Heart J* 2009; 157:22-9.

- Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Chagas. Guías para la atención al paciente infectado com *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas) Agosto 2012. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/chagas/images/Equipos/Guia-Nacional-Chagas-version-2709201.pdf>.
- Moleiro F, Pifano F, Anselmi A, Ruesta V. La dinámica epidemiológica de la enfermedad de Chagas en el Valle de los Naranjos. Estado Carabobo-Venezuela. Arch Ven Med Trop Parasitol Med. 1973; 5:47-56.
- Moreira M, Heringer S, Wessel N, Wang Y. Pronostic Value of Natriuretic Peptides in Chagas' Disease: A 3-Year Follow-Up Investigation. Cardiology. 2008; 110: 217-225.
- Moreira M, Wang Y, Heringer S, Wessel N. Pronostic Value of Natriuretic Peptides in Chagas' Disease:A Head-to-Head Comparasion of the 3 Natriuretic Peptides. Conges Heart Fail. 2009; 15(2):75-81.
- Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, Villena E, Quiroz R, Bonilla R, Meeks B, Rao-Melacini P, Pogue J, Mattos A, Lazdins J, Rassi A, Connolly SJ, Yusuf S for the BENEFIT Investigators. N Engl J Med. 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1507574
- Mosca W, Briceño L. Etiopatogenia de la enfermedad de Chagas. Una nueva perspectiva. Arch Hosp. Vargas (Venezuela). 2000; 42:11-17.
- Palmero H, Caeiro T. El desafío de la enfermedad de Chagas. Medicina (Buenos Aires). 1982;42(1):69-76.
- Pereira J, Coura J. Morbilidade da doença de Chagas. Estudo seccional em uma area endemica, Virgem da Lapa, Minas Gerais, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 1986; 19:139-148.
- Pereira J, Cunha R, Willcox H, Coura J. Evolução da cardiopatia chagastica crônica humana no sertão, do estado da Paraíba, Brasil, no periodo de 4.5 anos. Rev Soc Bras Med Trop. 1990; 23:141-147.
- Pozo-Perez A, Jorquera A, Rodriguez F, Romero L, Geraldino O, Cáceres A, Martínez MR. Peptido natriuretico tipo B en pacientes con Enfermedad de Chagas: utilidad diagnóstica en la insuficiencia cardiaca. Invest Clin. 2014; 55(4):321-331.
- Prata S, Cunha D da, Cunha S da, Prata S, Nogueira N. Prevalência de alterações electrocardiograficas em 2000 pacientes chagasicos idosos e não idosos. Arq Bras Cardiol. 1993; 60:369-372.
- Puigbó JJ, Nava Rhode JR, García Barrios H, Gil Yopez C. Cuatro años de estudio longitudinal de una comunidad rural con endemicidad chagásica. Bol Of Sanit Panam. 1969; 66:112-120.
- Puyo AM, Scaglione J, Auger S, Cavallero S, Donoso AS, Dupuy HA, Fernandez BE. Atrial natriuretic factor as marker of myocardial compromise in Chagas' disease. Regul Pept. 2002; 105(2):139-43.
- Rezende J. Manifestações digestivas da doença de Chagas. En Dani R & Castro L de P: Gastroenterología Clínica. 2ª. edición. Ed Guanabara. Río de Janeiro. 1988:1387-1411.
- Ribeiro L, dos Reis A, Barros M, de Sousa M, Rocha A, Perez A, Pereira J, Machado F, Rocha M. Brain natriuretic peptide an left ventricular dysfunction in Chagas' disease. Lancet. 2002; 360:461-462.

- Ribeiro, A; Marcolino, M; Prineas, R; Lima Costa, M; Electrocardiographic Abnormalities in Elderly Chagas Disease Patients: 10-Year Follow-Up of the Bambui Cohort Study of Aging. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000632 doi: 10.1161.
- Rocha A, Meneses A, Silva A, Ferreira M, Nishioka A, Burgarelli M, Almeida E, Turcato Jr G, metze K, Lopes E. Pathology of patients with Chagas disease and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg.*1994; 50:261-268.
- Rocha-Rodrigues,D; dos Reis, M; Romano,A; Pereira,S; Texeira, V; Tostes,S; In situ expression of regulatory cytokines by heart inflammatory cells in Chagas' disease patients with heart failure. *Clin Dev Immunol.* 2012;361730. doi 1155/20 Epub 2012 Jul3.
- Sandeep, R., Mark H.; Daniel L. Impact of Body Mass and Body Composition on Circulating Levels of Natriuretic Peptides. Results From the Dallas Heart Study. *Circulation.* 2005; 112:2163-2168.
- Schiffler R, Mansur G, et al Indigenous Chagas' disease (American Trypanosomiasis) in California. *JAMA.* 1984; 251(22):2893-2894.
- Schmunis G A. Epidemiology of Chagas diseases in non endemic countries: the role of international migration. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2007; 102 (suppl.1):75-85.
- Shaw J, Laison R, Fraiha H, Consideracoes sobre a epidemiologia dos primeiros casos autoctones de doenca de Chagas registados en Belem Para, Brasil. *Rev Saude Publica.*1969; 3:153-157.
- Shikanai-Yasuda M, Carvalho, Oral transmission of Chagas disease. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(6):845-52. doi:10.1093.
- Sosa FJ. Revisión sobre enfermedad de Chagas-Mazza. *Insuf Card.* 2013; 8(4):191-194
- Sterin Borda L, Gorelik G, Borda E. Chagasic IgG binding with cardiac muscarinic cholinergic receptors modifies cholinergic-mediated cellular transmembrane signals. *Clin Immunol Immunopathol.* 1999; 61:387.
- Storino R, Beigelman R, Milei J, Ferrans V. Enfermedad de Chagas: evidencia de engrosamiento de las membranas basales (¿antilaminina?) en miocitos y capilares miocárdicos con microscopía electrónica. *Rev Argent Cardiol.* 1990; 58:135-144.
- Storino R, Jörg M. Vías de infección y aspectos clínicos. En Storino R, Milei J. (comp). *Enfermedad de Chagas.* Editorial Mosby-Doyma Argentina. 1994:185-207.
- Storino R, Jörg ME, Auger S. Atención médica del paciente chagásico. *Manual Práctico. Un enfoque biológico, antropológico y social.* Ed. Ediprof Argentina, Cap. 6, 2003: 62-69.
- Storino R. Enfermedad de Chagas. Cap. 25:774-783. En Mautner B y col. *Medicina.* Centro Editor Fundación Favaloro. Buenos Aires, 1998
- Storino R. Etapas clínicas de la enfermedad de Chagas y evolución natural. *Rev CONAREC.* 1998; 14(48):77-91
- Storino R. La realidad de la enfermedad de Chagas.Hiperfibrinogenemia en la cardiopatía chagásica asociada a hiperhomocisteinemia.Simposio Internacional de Enfermedad de Chagas, III Reunión de Internacional de Expertos Chagas en el Siglo XXI. La Plata, Mayo de 2006. <http://www.fac.org.ar/fec/chagas/c22stori.htm>

- Storino R, Beigelman R, Milei J, Ferrans V. Enfermedad de Chagas: 12 años de seguimiento en área urbana. *Rev Argent Cardiol.* 1992; 60:205-216.
- Talvani A, Rocha M, Cogan J, Maewal P, de Lemos J, Ribeiro A, Teixeira M, Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in chagasic cardiomyopathy. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz.* 2004; 99 (6) 645-649.
- Walderez D, Rocha M, Teixeira M. The clinical immunology of human Chagas disease. *Trends Parasitol.* 2005; 21(12):581-587.
- Walderez DO, Hojo-Souza NS, Gollob KJ. Ther immune response in Chagas diseases and its role in the variability of clinical expression. *Rev Esp Salud Pública* 2013; 87:2532.
- Weinke T, Ueberreiter K, Alexander M. Cardiac morbidity due to Chagas disease in a rural community in Bolivia. *Epidemiol Infect.* 1988; 101:655-659.
- WHO. Chagas disease in Latin America:an epidemiological update based on 2010 estimates. *WER Wkly Epidemiol Rec.* 2015;09(6):33-44.
- Woody NC, Woody HB. American Trypanosimiasis (Chagas disease): first indigenous case in the United States. *JAMA.* 1955; 159:676-7.