
DESCRIPCIÓN Y HALLAZGOS DE MIOCARDIOPATIA DILATADA SECUNDARIA A ENFERMEDAD DE CHAGAS EN LOS PACIENTES QUE CONSULTAN AL HOSPITAL UNIVERSITARIO ERASMO MEOZ EN UN PERIODO COMPRENDIDO ENTRE 2010 – 2015

Castellanos P Claudia T* Reyes G Gloria S**, Contreras S Jose M*, Estupiñan S Marcos F*, Reyes N Daniel F***

***Médico especialista en anestesiología del Hospital Universitario Erasmo Meoz

** Médico internista del Hospital Universitario Erasmo Meoz

*Médicos internos del Hospital Universitario Erasmo Meoz

Resumen

La miocardiopatía dilatada secundaria a la enfermedad de Chagas conlleva una gran carga clínica y social importante en el siglo 21. Latinoamérica es un área endémica de Chagas lo que conlleva una importancia fundamental en describir las características y datos de relevancia en la población afectada por tal patología.

Objetivo: describir las principales características y hallazgos de los pacientes con cardiomiopatía dilatada secundario a enfermedad de Chagas que consultan en un hospital de Colombia – Norte de Santander. **Metodología:** mediante el análisis de historias clínicas recolectamos las variables como sexo, edad, zona de habita entre otras variables sociodemográficas, así como también los antecedentes y hallazgos de relevancia en las ayudas diagnosticas utilizadas. **Resultados:** se obtuvo un total de 104 historias clínicas de pacientes que cumplían los cirterios de aceptabilidad, en cuanto al sexo se pudo establecer que la relación de esta patología es 3:2 para hombres y mujeres respectivamente, la edad promedio oscilaba entre 48 años, el hallazgo electrocardiográfico más importante fue el bloqueo de la rama derecha y la sintomatología por la cual consulta el paciente tiene como inicio el empeoramiento de la clase funcional y el dolor anginoso.

Conclusión: La enfermedad de Chagas afecta al sistema cardiovascular, además obtuvimos un promedio de edad de 48 años lo cual demuestra que a diferencia de otras cardiomiopatías, la secundaria a la enfermedad de Chagas puede tener peores desenlaces, las alteraciones electrofisiológicas son muy comunes, siendo el bloqueo de rama derecha en un 31.7% el que más se presentó.

Palabras claves: Miocardiopatía dilatada, enfermedad de Chagas, electrocardiograma.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana está considerada como la parasitosis más grave en América y es una de las 14 enfermedades del rezago en la lista de la Organización Mundial de la Salud (1), esta es causada por el protozoo flagelado *Trypanosoma Cruzi* (T. cruzi), transmitido principalmente (más de un 80% de las infecciones registradas) por medio de insectos hemípteros y hematófagos, los triatominos quienes que reciben distintas denominaciones populares en las diferentes regiones de América: “vinchucas”, “pitos”, “chirimachas”, “kissing bugs”, etc (2). Esta enfermedad ha causado gran impacto en la salud pública de Colombia, siendo de igual forma una enfermedad desatendida que padecen entre seis y ocho millones de personas en la América latina (2). Las estimaciones actuales indican que cada año se producen unos 28.000 casos agudos nuevos, y cerca de 65 millones de personas viven en riesgo permanente de contraer la enfermedad por transmisión vectorial, además del riesgo de transmisión sanguínea, congénita y su creciente brote de transmisión oral (2).

Entre un 20% y un 30% de las personas infectadas por el parásito desarrollan lesiones y alteraciones cardíacas o digestivas como consecuencia de la infección tripanosómica. Dado su inicio en la infancia (etapa aguda), su curso

silencioso e inaparente (etapa indeterminada) y su larga evolución durante más de 30 años (etapa crónica) la mayoría de las veces, esta enfermedad pasa inadvertida especialmente por no tener síntomas hasta que sobrevienen las alteraciones cardíacas. Es por ello que una descripción de las principales características de los paciente que consultan a las unidades de salud en busca de atención, con sospecha de alteraciones cardíacas de tipo dilatación sean bien estudiados y evaluados en aras de establecer una etiología que permita dirigir un tratamiento óptimo.

METODOLOGÍA

Se revisaron las bases de datos de las historias clínicas como soporte informativo para la localización de todos los pacientes que ingresaron a: consulta externa, cirugía, hospitalización y en general todos los servicios del Hospital Universitario Erasmo Meoz entre los años “2010 y 2015” con los diagnósticos de CIE10: B572 Enfermedad de chagas crónica que afecta al corazón, B571 Enfermedad de chagas aguda que no afecta al corazón, B573 Enfermedad de chagas crónica que afecta el sistema digestivo, I420 Cardiomiopatía dilatada, I428 Otras cardiomiopatías, I429 Cardiomiopatía no especificada, I421 Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, I422 Otras cardiomiopatías hipertróficas. Como

criterios de inclusión se utilizaron, pacientes con edad ≥ 21 años, pertenecientes al departamento de Norte de Santander, tener antecedente o diagnóstico de enfermedad de chagas, padecer cardiomiopatía dilatada de etiología chagásica. Como criterio de exclusión se utilizó diagnóstico de cardiomiopatía por otra causa, y pacientes que no tuviesen prueba de laboratorio confirmatoria de chagas. La recolección de datos se realizó mediante la revisión de las historias clínicas de la totalidad de los pacientes atendidos en Hospital Universitario Erasmo Meoz entre los años “2010 y 2015”, verificando que cumplieran con los criterios de inclusión; se elaboró una base de datos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel con las variables: sexo, edad, área, estrato, antecedentes, prueba de laboratorio confirmatoria de chagas, hallazgos en el EKG, ecocardiograma radiografía de tórax, y la presentación clínica al momento de la consulta.

MARCO TEORICO EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios epidemiológicos de la enfermedad de Chagas típicamente son clasificados entre áreas endémicas y no endémicas, de acuerdo a esto, la mayoría de los individuos infectados residen en México, América Central y Sur, muchos países no endémicos como

Estados Unidos, Canadá, Japón y algunos países europeos tienen riesgo de transmisión debido a los diferentes modelos migratorios (3). Múltiples objetivos realizados sobre el control del vector y la transmisión parasitaria ha llevado a un declive sustancial de su prevalencia global siendo ahora estimada en 6 millones de personas en comparación con las 8 millones en 2005 y las 18 millones en 1990 que ya existían (4). Basados en publicaciones de seroprevalencia de población inmigrante de América latina (1.31%), se ha estimado que aproximadamente 300.000 individuos con infección por *T. cruzi* viven en los Estados Unidos, con 30.000 a 45.000 casos de Miocardiopatía Dilatada y 63 a 315 infecciones congénitas anualmente (5).

En Colombia, casi el 20% de la población vive en zonas endémicas y se ha estimado que cerca del 5% de la población está infectada (3). En Colombia, la prevalencia de la enfermedad de Chagas se ha estimado entre 700,000 y 1, 200,000 personas infectadas y 3, 500,000 personas en riesgo. La región andina es la más densamente poblada del país y alberga los municipios con mayor riesgo de transmisión de la enfermedad de Chagas, seguida de la región de Orinoquia. Los departamentos con las tasas de infección más altas son Arauca (21.1%), Casanare (10%), Santander (6.3%), Norte de Santander (5.2%), Boyacá (3.7%), Cundinamarca (1.9%)

y Meta (1.7 %) (6). Hasta la semana epidemiológica 45 de 2014 se notificaron 1039 casos de Chagas, el 92,2% correspondieron a casos crónicos y el 7,8% fueron a casos agudos. Se notificaron hasta la semana epidemiológica 43 de 2018, 616 casos crónicos, de los cuales se confirmaron 347 (56,3 %). De los confirmados, 28 (8,0 %) eran gestantes, 25 (7,2 %) menores de 18 años, 246 (70,8 %) indígenas y 48 (14 %) casos que no pertenecen a poblaciones priorizadas (Información tomada del Instituto Nacional de Salud de Colombia).

Al ser una enfermedad tropical desatendida, y debido a la demora en la aparición de síntomas clínicos (que puede diagnosticarse 30 años después del contacto con el vector o la fuente de transmisión), la prevalencia e incidencia tanto de la enfermedad de Chagas, como de la miocardiopatía dilatada es subestimada altamente debido a su poco o ausente registro. Es necesario buscar la mejoría de la vivienda, el saneamiento y medidas de erradicación del vector, así como la educación para la salud entre la población. Los habitantes de zonas endémicas a pesar del conocimiento del vector, no cuentan con estrategias eficaces para la erradicación del mismo, constituyendo un problema social y cultural aún mayor (7).

MIOCARDIOPATÍA DILATADA POR CHAGAS

La cardiopatía chagásica aguda es altamente infrecuente, silenciosa y se resuelve sin dejar secuelas significativas. Existen < 1% de casos donde la miocarditis se desarrolla clínicamente durante esta fase, y esto depende del linaje genético del parásito, el estado inmunológico del huésped, la replicación y acumulación de amastigotes en el miocardio. (5)

En la fase indeterminada los pacientes con serología positiva para *Tripanosoma Cruzi* presentan síntomas clínicos indeterminados o en su defecto ninguno. Estos pacientes representan el 60 a 70% de los casos, son los de mejor pronóstico y su tasa de sobrevivencia es la misma que la de un individuo sano. Pese a que la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos durante al menos 30 años, un tercio podría desarrollar implicaciones cardíacas y gastrointestinales dentro los siguientes 10 a 30 años (4).

A pesar de no ser muy común, menos del 10% de los pacientes pueden progresar directamente a la fase crónica, la cual se desarrolla con el paso de los años, reflejando el establecimiento de un nuevo estatus del balance entre el parásito y la respuesta inmune del huésped. La predicción de cómo puede progresar la enfermedad de Chagas a miocardiopatía dilatada aún es un desafío y un área de suma prioridad para los investigadores. Una gran herramienta son los cambios electrocardiográficos, estos

usualmente delimitan la transición desde la forma indeterminada hasta la forma crónica de la enfermedad, los más frecuentes son bloqueo de rama derecha con o sin hemibloqueo anterior de rama izquierda, y la presencia de anormalidades electrocardiográficas típicas. Entre los factores asociados con el progreso de la enfermedad se encuentran: sexo femenino, exposición a reinfección, distensión cardíaca, antecedentes genéticos, descendencia africana, edad mayor, severidad de la infección aguda, estado nutricional, alcoholismo,

inmunosupresión y enfermedades concomitantes (4). VER TABLA 1.

El órgano más frecuentemente afectado por la enfermedad de Chagas en la fase crónica es el corazón y se debe al tropismo particular que tiene el parásito por las fibras miocárdicas, este produce mecanismos moleculares que contribuyen a respuestas degenerativas y destructoras que generan cambios en el tejido cardíaco los cuales terminan en falla cardíaca o incluso muerte súbita (5).

Enfermedad de Chagas: Infección por Trypanosoma Cruzi					
Fase Aguda	Fase Indeterminada	Fase Crónica (Miocardiopatía dilatada por Chagas)			
	A	B1	B2	C	D
Paciente con infección por el T. cruzi y con hallazgos sugestivos de enfermedad en fase aguda	Tienen serología positiva, sin síntomas de falla cardíaca o hallazgos sugerentes de la misma. El electrocardiograma (ECG) es normal. No cambios en sistema digestivo	Pacientes con cardiopatía estructural, cambios en el ECG y ecocardiograma, pero con función ventricular alterada sin signos y síntomas de falla cardíaca	Pacientes con cardiopatía estructural caracterizada por una disfunción ventricular y sin signos o síntomas previos de falla cardíaca	Pacientes con disfunción ventricular y síntomas previos o agudos de falla cardíaca (NYHAetc...)	Pacientes con síntomas refractarios de falla cardíaca, paro cardíaco o tratamiento especializado para alguna otra condición

ECG: Electrocardiograma; NYHA: New York Heart Association: escala que permite medir el grado de disnea del paciente

Tabla 1. Definición y progresión de la enfermedad de Chagas: Tomado y adaptado de: Chagas Cardiomyopathy: An update of Current Clinical Knowledge and Management.

Estas fibras miocárdicas infectadas al microscopio evidencian daño directo producido por vacuolización, lisis celular y degeneración de las miofibrillas asociadas a una intensa infiltración mononuclear dada principalmente por macrófagos y

neutrófilos, desregulación de moléculas de adhesión, activación del sistema de complemento, agregación plaquetaria y opsonización (5).

La miocardiopatía dilatada por Chagas abarca todos los casos de

enfermedad de Chagas con involucramiento cardíaco, definido por la presencia de mínimo un hallazgo anormal pero típico de la enfermedad en el electrocardiograma en cuyos pacientes se tenga una serología positiva para T. Cruzi. También se define como un patrón hemodinámico caracterizado por agrandamiento ventricular izquierdo con deterioro global o segmentario de la función sistólica, independientemente de los hallazgos electrocardiográficos, pero, con resultado serológico positivo (4).

En 2006, se elaboró una escala de riesgo para predecir mortalidad de cardiomiopatía dilatada por Chagas (8). Seis factores independientes fueron identificados: clase funcional NYHA (New York Heart Association clase) III o IV, evidencia de cardiomegalia en radiografía, disfunción ventricular sistólica izquierda vista en ecocardiografía, taquicardia ventricular no sostenida en monitoreo por Holter de 24 horas, voltaje QRS disminuido en electrocardiograma y sexo masculino. La tasa de mortalidad a 10 años para grupos con alto riesgo fue de 84%. El pronóstico de los pacientes con miocardiopatía dilatada por Chagas es peor que cualquier otra etiología de miocardiopatía dilatada. Para la fase crónica la mortalidad por todas las causas en 1, 5 y 10 o más años de seguimiento es 12%, 35% y 69% respectivamente (8). En más estudios, la muerte súbita es la causa más común de muerte (50% - 60%),

seguido de la falla cardíaca (25% - 30%) y eventos embólicos (10% - 15%).

En cuanto a las manifestaciones clínicas cardíacas más frecuentes encontramos:

ARRITMIAS

La enfermedad cardíaca por Chagas es considerada como miocardiopatía arritmogénica, caracterizada por arritmias auriculares y ventriculares, además de una amplia variedad de anormalidades del sistema de conducción (4). Las arritmias cardíacas pueden ser una manifestación solitaria de la enfermedad cardíaca del corazón por Chagas, también denominado síndrome arrítmico, pero usualmente ocurre en combinación con falla cardíaca y eventos tromboembólicos (9).

BRADIARRITMIAS

Los pacientes pueden presentar bloqueos auriculoventriculares de primer, segundo y tercer grado. En un estudio realizado en área endémica para la enfermedad de Chagas, los resultados fueron un incremento de 4 veces más de presentar bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, y 13 veces más de implantación de marcapasos en comparación con el resto de la población, inclusive luego del ajuste de covariables (10). El bloqueo de rama derecha (RBBB) incompleto y completo fue la anormalidad

intraventricular más común y a menudo una de las primeras manifestaciones de la enfermedad de Chagas cardíaca. El RBBB fue detectado en 10% al 50% de los pacientes con enfermedad de Chagas en su etapa crónica. La combinación de RBBB y bloqueo fascicular anterior izquierdo es fuertemente sugestivo de enfermedad de Chagas, y debería incitar a la búsqueda de factores de riesgo y evaluación serológica para tal riesgo. El bloqueo de rama izquierda es mucho menos frecuente (10), sin embargo, es directamente relacionado con el tamaño y funcionamiento del ventrículo izquierdo (11) e indica peor pronóstico (4).

ANORMALIDADES EN EL SISTEMA DE CONDUCCIÓN

La fibrosis muestra una propagación predilecta por el sistema de conducción cardíaco, afectando el nodo sinusal, nodo aurículo-ventricular y las ramas del haz de His (12).

TAQUIARRITMIAS AURICULARES

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia supraventricular más común, encontrada en cerca del 5% de los trazos electrocardiográficos de los pacientes con enfermedad de Chagas crónica (4). Comúnmente los pacientes con fibrilación auricular, padecen de disfunción sistólica ventricular izquierda y retrasos en la conducción aurículo e intra-ventriculares lo que genera una

respuesta ventricular de frecuencia lenta (12).

TAQUIARRITMIAS VENTRICULARES

El principal sustrato arritmogénico ventricular en la enfermedad de Chagas cardíaco son las lesiones miocárdicas necróticas y fibróticas (4). Estas lesiones interrumpen las uniones intercelulares, cambiando el potencial eléctrico cardíaco (13), y formando la base de los circuitos de reentrada para el subsecuente desarrollo de arritmias ventriculares (14). Pese a que, la arritmia puede surgir en diferentes locaciones, el mejor sitio topográfico de aparición es la región inferolateral del ventrículo izquierdo.

FALLA CARDÍACA

La falla cardíaca en la enfermedad de Chagas es típicamente causada por una miocardiopatía dilatada progresiva. Las anomalías en la movilidad regional de la pared usualmente preceden una disminución de la función global ventricular izquierda, lo cual puede ser severo (4). Las anomalías en la función sistólica y diastólica coexisten con síntomas cardinales relacionados a congestión pulmonar.

HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS

El incremento de la disponibilidad de la ecocardiografía para la valoración de la enfermedad de Chagas aguda está mejorando el entendimiento del involucramiento cardíaco de la patología. Los hallazgos más

comunes: derrame pericárdico (42% - 50%), le sigue las anomalías regionales del movimiento de la pared (0% - 28%), y una fracción de eyección ventricular izquierda disminuida globalmente (FEVI; 0% - 35%) (4). El deterioro cardíaco es generalmente un proceso progresivo que puede ser clasificada en varias etapas (de la A a la D) de la forma acordada según recomendaciones internacionales adaptadas para la enfermedad de Chagas (TABLA 1) (15). Los hallazgos ecocardiográficos más comunes se muestran en la TABLA 2 (4).

Hallazgos ecocardiográficos en pacientes con cardiomiopatía dilatada por Chagas.

Anomalías segmentarias del movimiento de la pared: hipoquinesia, aquinesia o disquinesias:

- Pared inferolateral
- Ápex de ventrículo izquierdo
- Septum

Aneurisma de ventrículo izquierdo

Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo

Cardiomiopatía dilatada

Disfunción del ventrículo derecho

Trombos murales

Regurgitación mitral y tricuspídea

Tabla 3 Hallazgos ecocardiográficos más comunes en pacientes con enfermedad de Chagas: Tomado y adaptado de: Chagas Cardiomyopathy: An update of Current Clinical Knowledge and Management.

ANEURISMAS VENTRICULARES

Los aneurismas ventriculares, se encuentran localizados de forma típica en regiones apicales, vistos por ecocardiografía en un 2% a 8.6% de todos los pacientes asintomáticos y en un 24% a 64% (promedio de 55%) de los pacientes con afectación al miocardio moderada y severa (16). Estudios en necropsias incluso

muestran una prevalencia del 30 a 92% (17) y una amplia distribución (82% en el ápex del ventrículo izquierdo y 9% en el ápex del ventrículo derecho) en pacientes que mueren a causa de enfermedad cardíaca de Chagas. La presencia de aneurismas ventriculares predice el desarrollo de trombos murales y stroke (16) y contribuye como sustrato para desarrollar arritmias ventriculares. VER IMAGEN 1.

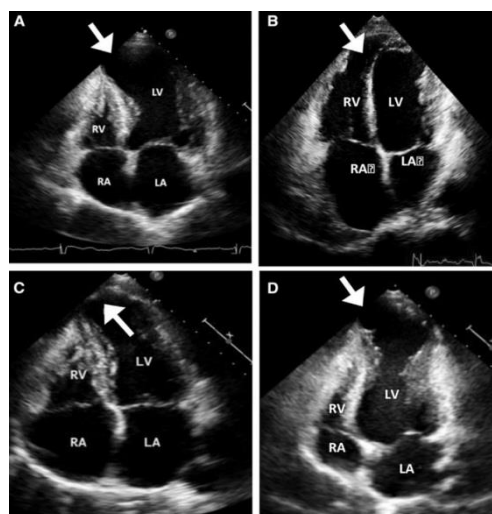


Imagen 1. Aneurismas ventriculares en varios pacientes con miocardiopatía de Chagas. Una variedad de aneurismas ventriculares en pacientes con miocardiopatía de Chagas. A, C y D, aneurisma apical del ventrículo izquierdo (VI). B, Aneurisma apical del ventrículo derecho (VD). LA indica aurícula izquierda; y RA, aurícula derecha. Tomado y adaptado de: Chagas Cardiomyopathy: An update of Current Clinical Knowledge and Management.

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

La detección y el diagnóstico de la cardiopatía de Chagas requieren un alto índice de sospecha. Un ECG de 12 derivaciones puede revelar signos de enfermedad de Chagas crónica oculta en personas asintomáticas (4). Las características de presentación más comunes en pacientes sintomáticos incluyen las relacionadas con insuficiencia

cardíaca, bradiarritmias o taquiarritmias, eventos tromboembólicos y anomalías microvasculares (TABLA 3). Cuando estos signos y síntomas están presentes sin una confirmación diagnóstica clara, se debe buscar antecedentes de factores de riesgo de infección por T. cruzi (TABLA 4) y se deben utilizar pruebas serológicas específicas para confirmar o descartar el diagnóstico de enfermedad de Chagas.

PRUEBA DE LABORATORIO

La detección temprana de la enfermedad de Chagas es fundamental, lo que permite la pronta introducción de un tratamiento. Además, la identificación de la infección en la sangre y los órganos es fundamental para evaluar la idoneidad de un presunto donante para transfusión o trasplante (18). La prueba de PCR es la prueba más sensible en casos agudos infección y para el seguimiento de los receptores de un órgano de un donante infectado por T. cruzi (19). En la fase aguda, la PCR puede mostrar un aumento de la carga de parásitos antes de que los parásitos sean visibles por microscopía (20).

No existe una única prueba de laboratorio estándar de oro para diagnosticar la enfermedad de Chagas crónica (20). En cambio, al menos 2 pruebas serológicas con diferentes métodos para la detección de anticuerpos contra T. cruzi y la sensibilidad y especificidad complementarias son necesarias para confirmar la infección. Los enfoques convencionales en los que incluyen

inmunofluorescencia indirecta, hemaglutinación y ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas). Se ha logrado una alta sensibilidad y especificidad con una sola prueba, la detección de antígenos excretados y secretados por tripomastigotes en un formato ELISA (21).

Signos de presentaciones más frecuentes en pacientes con cardiopatía dilatada por Chagas

Insuficiencia Cardíaca: disnea de esfuerzo, ortopnea, Edema periférico y fatiga.

Bradiarritmia/ Taquiarritmia: palpitaciones, presíncope, síncope.

Eventos tromboembólicos: síntomas que sugieren un ataque isquémico transitorio o un ictus, embolia pulmonar o sistémica.

Anormalidades microvasculares: dolor torácico precordial o retro esternal que es atípico para la angina sin evidencia de enfermedad arterial coronaria epicárdica.

Tabla 3 Signos de presentaciones más frecuentes en pacientes con CCC; Tomado y adaptado de Nunes CM et al: Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management.

Factores de riesgo de la enfermedad de Chagas crónica oculta en personas que viven en entornos endémicos

Pacientes que nacieron o han vivido durante un periodo prolongado en zonas endémicas de tripanosoma Cruzi.

Hijo de una madre de una zona endémica de tripanosoma Cruzi.

Viajeros que transcurrieron por zonas endémicas de T. Cruzi.

La ocupación pone al paciente en contacto con T. Cruzi (transmisión de laboratorio).

Tabla 4 Factores de riesgo de la enfermedad de Chagas crónica oculta en personas que viven en entornos endémicos; Tomado y adaptado de Nunes CM et al: Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management.

EVALUACIÓN Y MONITORIZACIÓN CARDIOVASCULAR

La evaluación de la enfermedad cardíaca en pacientes con infección confirmada por T cruzi es esencial para detectar la insuficiencia cardíaca

temprana y la estratificación del riesgo antes de que se desarrollen los síntomas. Las evaluaciones rutinarias y continuas de los cambios electrocardiográficos, especialmente del ritmo cardíaco, son imperativas porque las anomalías de la conducción suelen ser la primera indicación de progresión de la enfermedad y pueden ser clínicamente silenciosas. El acceso mejorado a la ecocardiografía ha llevado a la incorporación de imágenes no invasivas como una parte más rutinaria de la evaluación continua, y ahora está indicado al menos 1 ecocardiograma en cada etapa de la enfermedad. La TABLA 5 contiene un resumen de las recomendaciones para las pruebas de diagnóstico cardíaco en pacientes con enfermedad de Chagas (4).

ELECTROCARDIOGRAMA

El ECG es la prueba más importante en la evaluación inicial de pacientes con enfermedad de Chagas definida o sospechada. En aquellos que proceden de regiones endémicas, pero sin infección conocida, la existencia de anomalías electrocardiográficas típicas en el ECG puede plantear la sospecha clínica, y es un motivo adicional para solicitar una prueba serológica. En pacientes con diagnóstico serológico confirmado de enfermedad de Chagas crónica, el ECG puede reconocer a aquellos con miocardiopatía establecida, en los que se producirán hallazgos electrocardiográficos típicos o, si es normal, puede señalar la presencia de la forma crónica indeterminada,

que debe ser confirmada por el médico. Ausencia de manifestaciones clínicas y pruebas radiológicas normales (al menos una radiografía de tórax). La presencia de algunas alteraciones electrocardiográficas, como bloqueos auriculoventriculares y fibrilación auricular, exige tratamiento inmediato, y un mayor número de alteraciones electrocardiográficas mayores se relaciona con un mayor riesgo de muerte (22).

MONITOREO HOLTER

Todos los pacientes con cardiomiopatía dilatada por Chagas, independientemente de la gravedad, requieren monitorización Holter de 24 horas para evaluar la presencia y densidad de arritmia ventricular compleja, enfermedad del nódulo sinusal y conducción auriculoventricular (23). La arritmia ventricular oculta no sostenida es más común que en otras miocardiopatías y aumenta su frecuencia a medida que la función cardíaca disminuye: 40% de los pacientes con anomalías leves del movimiento de la pared y 90% de aquellos con insuficiencia cardíaca clínica (24). La TV no sostenida en la monitorización Holter es un marcador independiente de mayor riesgo de muerte (25). La monitorización Holter es especialmente útil en pacientes con presíncope o síncope porque estos síntomas pueden ser causados por bradiarritmias o taquiarritmias y ambas coexisten frecuentemente en pacientes con enfermedad de Chagas.

Modalidad de prueba	Indicaciones de diagnóstico	Evaluación en serie
---------------------	-----------------------------	---------------------

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

En pacientes con enfermedad de Chagas, la radiografía de tórax se realiza mejor en las proyecciones anteroposterior y lateral, lo que facilita la evaluación del tamaño auricular y ventricular. El agrandamiento de las 4 cámaras cardíacas sin congestión pulmonar sugiere una miocardiopatía de Chagas (26) y debe impulsar una evaluación serológica y de imágenes cardíacas adicionales en pacientes sin un diagnóstico confirmado de enfermedad de Chagas.

ECOCARDIOGRAMA

Dadas las altas tasas de derrame pericárdico y deficiencias funcionales y la falta de datos de ecocardiografía transversal en esta población, la ecocardiografía debe formar parte de la evaluación de rutina de todos los pacientes con infección aguda por T cruzi, independientemente de los síntomas. También es razonable obtener al menos 1 ecocardiograma para los pacientes diagnosticados durante la etapa indeterminada de la enfermedad de Chagas. Este estudio establece una línea de base para una comparación posterior y puede detectar el pequeño porcentaje de

ECG (12 derivaciones más una tira de ritmo mínimo de 30 s)	Enfermedad de Chagas aguda Evaluación en base al diagnóstico en la fase crónica de la enfermedad	ECG normal: anual Anormal: - Cambios menores: anual - Cambios importantes: bianual - Disminución de FEVI: bianual - Cambio de estado clínico: Episodio arrítmico, incluidas palpitaciones, síncope y muerte súbita abortada - Evaluación para terapia con dispositivo
Radiografía de tórax	Línea de base para evaluar el tamaño del corazón y la congestión pulmonar y para detectar enfermedades alternativas que pueden contribuir a los síntomas del paciente	Falla cardíaca descompensada
Ecocardiografía	Enfermedad de Chagas aguda Evaluación basal en aquellos que tienen un ECG anormal Evento tromboembólico La ecocardiografía transesofágica es razonable en pacientes con FA con sospecha de accidente cerebrovascular cardioembólico si la ecocardiografía transtorácica inicial es negativa	FEVI conservada: cada 3-5 años FEVI: 1-2 años Cambio del estado clínico (empeoramiento de la IC, eventos embólicos, desarrollo de nuevos cambios electrocardiográficos) Evaluación para terapia con marcapasos o dispositivo ICD
Monitoreo Holter 24 h	ECG normal (forma indeterminada): solo con preocupación específica Evaluación inicial en aquellos que tienen un ECG anormal Presencia de síntomas (síncope) o arritmia en el examen físico	Cambios electrocardiográficos importantes: disfunción del nódulo sinusal, bloqueo auriculoventricular Cambio del estado clínico (presíncope o síncope) Intervención del tratamiento
Prueba de esfuerzo con ejercicio	Evaluación de la capacidad funcional y respuesta cronotrópica Presencia de síntomas, especialmente dolor torácico para descartar isquemia miocárdica	Evaluación previa al empleo para orientar las restricciones de actividad Desarrollo de síntomas IC avanzada, candidata a trasplante cardíaco
Estudios de electrofisiología	Síntomas de arritmia con Holter negativo, TV sostenida y muerte súbita abortada	Cambio de estado clínico con preocupación específica TV recurrente para terapia de ablación
Pruebas de medicina nuclear	Línea de base en la miocardiopatía de Chagas para la evaluación de la función biventricular cuando la ecocardiografía es inadecuada	Presencia de dolor torácico para la detección de defectos de perfusión reversibles (isquémicos) y fijos (fibrosis) Evaluación de la presencia y extensión de la denervación simpática (para fines de investigación)
Resonancia magnética cardíaca	Pacientes seleccionados con miocardiopatía de Chagas para evaluar la extensión de fibrosis	Presencia de arritmias ventriculares complejas, especialmente TV
Cateterismo cardíaco y angiografía coronaria	Dolor torácico atípico incapacitante para descartar la concomitancia de EAC, especialmente en pacientes con múltiples factores de riesgo IC avanzada para evaluar la viabilidad del trasplante cardíaco Biopsia endomiocárdica para la evaluación de los procesos inflamatorios posteriores al trasplante cardíaco, ayudando a distinguir entre el rechazo de órganos y la reactivación del tripanosoma infección cruzi	

ECG: electrocardiograma; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FA: fibrilación auricular IC: insuficiencia cardíaca; ICD: insuficiencia cardíaca descompensada; TV: taquicardia ventricular

Tabla 6. Momento de las pruebas cardiovasculares en la enfermedad de Chagas confirmada. Tomado y adaptado de Nunes CM et al: Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management.

anomalías subclínicas del movimiento de la pared regional o aneurisma ventricular a pesar de un ECG de 12 derivaciones normal. Los pacientes serológicamente positivos con un ECG anormal también deben tener una evaluación ecocardiográfica que se enfoque específicamente en la función sistólica y diastólica del VI, la presencia de aneurisma, el tamaño de la aurícula izquierda y la función del VD. La ecocardiografía de rutina no está indicada después de esto para pacientes asintomáticos con enfermedad cardíaca crónica de Chagas. Sin embargo, la repetición de la ecocardiografía está indicada para pacientes con empeoramiento de la clase funcional, que desarrollan nuevos cambios electrocardiográficos, que han abortado la muerte cardíaca súbita (MCS) y que se someten a evaluación para marcapasos o dispositivos como desfibrilador automático implantable (4).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la miocardiopatía dilatada estará enfocado en la presentación de síntomas y la fase en la cual se encuentre el paciente. Es claro que podemos tener un tratamiento farmacológico, implante de marcapasos o hasta un trasplante cardíaco en casos extremos de gran compromiso miocárdico o alteración en el sistema de conducción.

Un sin número de estudios se han desarrollado a lo largo de los años en

aras de reconocer la terapia farmacológica como una ayuda, retraso o resolución de una miocardiopatía dilatada por Chagas y de sus complicaciones futuras, sin embargo, hay controversia y no se ha logrado estandarizar una vía que ayude a dilucidar más acerca de este contexto. Expondremos los principales puntos de vista y los hallazgos más importantes de la literatura hasta la actualidad que se ha desarrollado en torno a la terapia farmacológica.

TERAPIA ANTIPARASITARIA

La miocardiopatía de Chagas crónica es una miocardiopatía adquirida caracterizada por infiltrados inflamatorios escasos, parasitemia mínima, parasitismo tisular de bajo grado y fibrosis reactiva y reparadora intensa y extensa (4). Existen observaciones las cuales indican que el alto grado de parasitemia en la fase aguda deja esa cicatriz que afectará y conllevará a una serie de peores desenlaces en la fase crónica. Ésta premisa es la que apoya la implementación de una terapia en contra del parásito en la fase aguda de la enfermedad, lo que conllevaría a que disminuya el número y la gravedad de los desenlaces en la fase crónica, bajo esta premisa partimos en la exposición de los diferentes puntos de vista del consenso de expertos y de cómo en la actualidad está enfocado el tratamiento con terapia anti-parasitaria a los pacientes con

cardiomiopatía dilatada secundario a la enfermedad de Chagas.

El nifurtimox y el benzonidazol son los únicos fármacos que han demostrado eficacia en el tratamiento de Enfermedad de Chagas (27) (28). El benzonidazol se considera la primera línea debido a que ha mostrado una mayor tolerancia y es más ampliamente disponible. Los efectos secundarios principales que se han descrito son: dermatitis, leucopenia, neuropatía periférica, anorexia, pérdida de peso, náuseas o vómito e insomnio. Este tratamiento está indicado en todos los pacientes con enfermedad de Chagas aguda independientemente de su vía de contagio, su tasa de éxito de curación está alrededor de 60 – 90%, reportando una tasa de curación mayor a 90% en casos de transmisión congénita y pacientes tratados durante el primer año de vida (29) (30).

Las opiniones de los expertos se encuentran divididas con respecto al rol de la terapia anti-parasitaria en fases indeterminadas de la enfermedad y aún más en la fase crónica, es decir, cuando la miocardiopatía ya está establecida. Es claro que en una forma indeterminada de la enfermedad la progresión va a estar asociada a múltiples factores que aún no son bien entendidos, es por ello que en los individuos que nunca desarrollarían una miocardiopatía el tratamiento antiparasitario no

encontrará cabida y por ende no estaría indicado o no se hallaría ningún tipo de beneficio (5). En el reciente estudio BENEFIT, un ensayo multinacional, multicéntrico y aleatorizado, demostró que no había una diferencia significativa del uso del benzonidazol en la progresión de una miocardiopatía dilatada ya establecida (31). Otros análisis identifican grupos específicos en cuyo caso, se ven beneficiados con el tratamiento. Las mujeres en edad fértil son un objetivo terapéutico con el fin de disminuir la transmisión congénita y en los pacientes con inmunosupresión estaría indicada con la finalidad de reducir el riesgo de reactivación de la enfermedad (32) (33) (34) la tabla 8 resume las indicaciones posibles del tratamiento con terapia antiparasitaria.

La dosis recomendada de benzonidazol fue de 10mg/kg/día para mayores de 18 años, 5mg/kg/día en menores de 18 años en cuyo caso de presentar fase crónica de la enfermedad este tratamiento era llevado a 30 días, y la dosis se daba en dos tomas al día. La dosis máxima recomendada diariamente era de 300 mg (34). El seguimiento para estos pacientes según las guías comienza a los 21 días de tratamiento con un conteo sanguíneo completo, la leucopenia es uno de los hallazgos más evidentes, sin embargo, 1 de cada 1000 tratados van a requerir que se interrumpa el manejo. Para casos de dermatitis leve o moderada

se controla con prednisona 10 mg día durante 10 días, la dermatitis severa era indicador de finalizar tratamiento. La neuropatía periférica se desarrollaba en las fases finales del tratamiento lo que no indicaba una necesidad de retirar el mismo (4).

Es de destacar que existirá una persistencia en la serología para el T cruzi puesto que, el tratamiento reduce la carga parasitaria pero rara vez tiene una tasa de erradicación.

El tratamiento debe ser administrado (Consenso de expertos)	El tratamiento puede ser administrado	El tratamiento no debe ser administrado
Enfermedad de Chagas aguda, independiente del mecanismo de transmisión	Forma indeterminada en pacientes > 18 años de edad	Pacientes con cardiomiopatía dilatada establecida.
Infección congénita		
Mujeres en edad fértil*		
Alto riesgo de contagio**	Cardiomiopatía dilatada: pacientes en enfermedad no avanzada o sin sintomatología evidente, puede ser ofrecido el tratamiento.	
En todos los casos de reinfección		
Pacientes menores de 18 años quienes desarrollan una fase crónica		

*El tratamiento debe ser administrado una vez se descarte el embarazo, debido a que tanto el benzonidazol como el nifurtimox están contraindicados durante el embarazo.

**Entornos de alta exposición o por manipulación de cultivos o muestras serológicas en pacientes con T cruzi positivo.

Tabla 8 Escenarios en el tratamiento con terapia antiparasitaria; Tomado y adaptado de Nunes CM et al: Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management.

TERAPIA CON BETABLOQUEANTES

Hay un número considerable de revisiones que apoyan el uso de la terapia farmacológica en las diferentes fases de la enfermedad crónica de Chagas que afecta al corazón. En reportes del año 1996 con 13 pacientes, los cuales tenían sugestivamente una activación neurohormonal la cual fue reducida

por la administración de digitálicos seguidos de enalapril (35). 18 pacientes estudiados de manera aleatoria en los cuales se comparó los efectos del captopril (a una dosis diaria de 150 mg) versus el placebo, se encontró una reducción en la frecuencia cardíaca, niveles de catecolaminas en orina y función

ventricular (36). El enalapril mostró una eficacia en mejoramiento de la disfunción diastólica (37). En un estudio de roedores con cardiomiopatía dilatada crónica por Chagas, la administración de carvedilol no tuvo cambio en la función y remodelamiento ventricular, la fibrosis vascular; incluso la tasa de mortalidad temprana con carvedilol se redujo (38).

En un estudio retrospectivo (REMADHE), se encontró que los pacientes con cardiomiopatía dilatada por Chagas quienes recibían beta-bloqueadores tenían unas tasas mayores de supervivencia que aquellos pacientes sin la terapia de beta-bloqueantes. Como hallazgo importante para resaltar; la supervivencia de los pacientes con falla cardíaca asociada a la cardiomiopatía dilatada por Chagas fue similar a los pacientes con miocardiopatía dilatada de otra etiología y quienes recibían terapia con beta-bloqueantes (39). Los beta-bloqueadores se han asociado con mejorías en la función diastólica y ventricular, así como un correcto remodelamiento cardíaco que ofrece seguridad terapéutica y, por lo tanto, son fármacos con amplia utilidad en la cardiomiopatía dilatada por enfermedad de Chagas.

TRANSPLANTE CARDÍACO

Desde que la enfermedad cardíaca producida por Chagas ha sido descrita el trasplante cardíaco ha

tenido una gran contraindicación debido al riesgo potencial elevado de recurrencia. Hacia los años 80 las experiencias en distintos centros de Brasil han establecido la viabilidad del trasplante cardíaco para pacientes con cardiomiopatía dilatada por Chagas. Dichos individuos trasplantados son mejores recipientes que los demás visto por cardiopatías de otras etiologías, así como también, un mejor pronóstico en pacientes jóvenes, con pocas comorbilidades e hipertensión pulmonar severa (40).

La reactivación post-trasplante de T Cruzi es frecuente; sin embargo, si es tratado apropiadamente rara vez resulta en la muerte o recaída de cardiomiopatía dilatada (41). La evidencia actual indica que la probabilidad de reactivación podría llegar a ser mayor de 90% en los dos años siguientes al trasplante (42). Podría presentarse síntomas que simulen la fase aguda de la enfermedad de Chagas. La inmunosupresión agresiva juega un rol importante en la reactivación del T Cruzi, la cual se asocia más al uso de AINES (antiinflamatorios no esteroideos), quimioterapia y particularmente protocolos de inmunosupresión (42).

La reactivación debería ser tratada con Benzidazol 5 a 10 mg/Kg por día durante al menos 60 días. Sin embargo, una estrategia de terapia anti tripanosómica universal para todos los trasplantados con

cardiomiopatía dilatada por Chagas no está del todo indicada, en primer lugar, no todos los pacientes experimentarán reactivación post-trasplante y en segundo lugar, existe la posibilidad de toxicidad secundaria al fármaco y el desarrollo de efectos colaterales tales como: neuropatía periférica, anorexia, rash cutáneo, insomnio e inmunosupresión de la médula (42).

RESULTADOS

Se evaluaron 670 historias de cardiomiopatía por todas las causas en el periodo comprendido entre 2010-2015, la prevalencia de cardiomiopatía dilatada por enfermedad de chagas fue del 15.5% (104 casos), el sexo masculino aportó el 60.5% de los casos (63 casos), la media de edad fue de 48 años (DE: 10 años), el estrato 1 y 2 correspondió al 94.2% (98 casos), del total de casos evaluados un 15.3% (16 casos) tenía antecedente de HTA, y un 2.8% (3 casos) DM2. Las pruebas de laboratorio realizadas fueron: ELISA: 37.5% (39), IFI: 36.5% (38), y un 26% de los pacientes ya tenían antecedente de chagas, por lo tanto, para estos no se tomó en cuenta ninguna prueba confirmatoria. Se encontró que un 16.3% (17 casos) presentaban un EKG sin alteraciones, y un 39.4% de los casos si presentó alteraciones en el EKG (41 casos), de los cuales 31.7% (13 casos) correspondían a EV, 26.8% (11 casos) a BRD, 12.1% (5 casos) a BRI, 29.2% (12 casos) a trastornos

mixtos (bradicardia sinusal, bloqueo AV completo e incompleto); el 44.2% (46 casos) no presentaba datos relacionados al EKG. Un 58.6% tenían un ecocardiograma, en donde se evidencio que un 19.6% (12 casos) presento dilatación de cavidad siendo de predominio dilatación del VI (7 casos) y 2 casos reportaron trombos y aneurismas apicales; 47.5% (29 casos) presento una FEVI conservada (>50%), 11.4% (7 casos) presentaron FEVI en rango medio (40-50%), 26.2% (16 casos) FEVI disminuida (<40%), y 14.7% (9 casos) no tenía reporte de FEVI. La radiografía de tórax fue realizada en 28 pacientes, de los cuales el 28.5% presentaban cardiomegalia leve (grado I-II). En cuanto a la presentación clínica encontramos que la disnea era el síntoma predominante en la mayoría de los casos, con un 38.4%, seguido del dolor precordial con un 35.5%, palpitaciones 23%, edema de MI 17.3%, otros síntomas (ortopnea, astenia, adinamia, diaforesis) 22.1%, no presentaban síntomas en el momento de la consulta 33.6% de los pacientes.

CONCLUSIÓN

Actualmente la enfermedad de Chagas es una enfermedad parasitaria que cobra gran importancia principalmente en el continente Latinoamericano, resaltando el impacto que ha tenido en Colombia a lo largo de los últimos

años, sobre todo por su frecuencia, y la distribución de su población en áreas endémicas que abarca hasta un 20 por ciento, llevando a que un gran número de habitantes se encuentren en riesgo de padecer esta enfermedad pese a los esfuerzos que han sido realizados para su erradicación. Aunque se han logrado avances en cuanto a la disminución de su incidencia y prevalencia, continúa siendo un problema de salud pública que no debe pasar a ser un diagnóstico olvidado, y mucho menos ahora que también cobra relevancia en países no endémicos debido a los modelos migratorios poniendo en riesgo a un mayor número de personas.

Si bien, aunque aún es bastante difícil de predecir el desarrollo de Miocardiopatía Dilatada por Chagas, esta continúa siendo la manifestación clínica más importante de esta enfermedad y la que genera mayor morbimortalidad, por lo tanto, representa un gran desafío para médicos e investigadores.

Esta revisión fue planteada para poder profundizar en esta complicación que afecta al corazón en todos sus aspectos, funcional, anatómico y electrofisiológico, sin dejar a un lado el impacto epidemiológico que ha traído consigo esta afección, siendo la miocardiopatía dilatada la que peor pronóstico tiene, con una mortalidad

a 10 años que alcanza hasta el 84%, por lo cual, consideramos que es de gran relevancia tener presente que esta complicación es una manifestación tardía, que puede presentarse hasta 30 años después de la picadura del vector y que por lo tanto es necesario hacer una intervención activa en aquellas áreas endémicas de la enfermedad como las áreas rurales, teniendo en cuenta la dificultad en el control de esta enfermedad debido a su diversidad de manifestaciones y al poder presentarse por tanto tiempo de manera asintomática, lo cual favorece a su propagación.

En nuestro estudio incluimos todos los diagnósticos de cardiomiopatía, en la cual pudimos encontrar que la prevalencia de cardiomiopatía dilatada por enfermedad de Chagas fue del 15,5%, una cifra muy significativa ya que en otros estudios esta prevalencia se encuentra alrededor del 6,9% como lo describen González-Zambrano Héctor y colaboradores en su estudio de prevalencia en el occidente de México. Así mismo, los principales síntomas encontrados en estos pacientes fueron disnea y dolor precordial en alrededor del 36% de los pacientes, y como principal hallazgo electrocardiográfico importante bloqueo de rama derecha en 26,8% de los casos, el cual es la principal alteración electrocardiográfica descrita en la literatura.

Así mismo, la detección de forma temprana es fundamental para lograr un seguimiento adecuado y evitar la progresión a formas graves, debido a esto recalcamos la utilidad del ECG como la prueba más importante en la evaluación inicial de pacientes que proceden de regiones endémicas con infección definida o sin infección, para los cuales la presencia de anomalías en el ECG es un motivo adicional para solicitar una prueba serológica.

A pesar de los grandes esfuerzos realizados por frenar el impacto y la carga de esta enfermedad aún queda un largo camino que recorrer, con esta revisión se espera haber logrado el objetivo planteado al ampliar y actualizar el conocimiento que existe sobre la afección cardíaca causada por el *Tripanosoma Cruzi*, y de esta manera lograr que el personal médico y de salud pueda estar más preparado al enfrentar esta patología en su práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rojo-Medina, J., Ruiz-Matus, C., Salazar-Schettino, P. M., & González-Roldán, J. F. (2018). Enfermedad de Chagas en México. *Gaceta medica de Mexico*, 154(5), 605-612.
2. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Washington, D.C.: OPS; 2018.
3. Díaz, J. M. P., Rey, L. K. P., Castillo, K. E. R., & Rojas, V. P. R. (2015). Enfermedad de chagas: realidad de una patología frecuente en Santander, Colombia. *Revista Médicas UIS*, 28(1), 81-90.
4. Nunes, M. C. P., Beaton, A., Acquatella, H., Bern, C., Bolger, A. F., Echeverría, L. E., ... & Ribeiro, A. L. P. (2018). Chagas cardiomyopathy: an update of current clinical knowledge and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 138(12), e169-e209.
5. Kevin M. Bonney, Daniel J. Luthringer, Stacey A. Kim, Nisha J. Garg, David M. Engman. Pathology and pathogenesis of Chagas Heart Disease. HHS public access. *Annu Rev Pathol [Internet]*. 2019 January. 14: 421- 447. <http://doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043711>.
6. León Cielo, Ortiz Mario Iván, Tovar Catalina, Negrete Jorge, Arroyo Ernesto, González Camila. Detection of *Trypanosoma cruzi* strains circulating in Córdoba department (Colombia) isolated from triatomines (Hemiptera: Reduviidae) collected by the community. *Biomédica [Internet]*. 2019 June [cited 2019 Oct 20]; 39(2): 266-277.
7. Pérez, L. D. J. C., Castañeda, R. Z., Corrales, M. A. R., & Contreras, J. C. (2002). Miocardiopatía dilatada chagásica en el estado de Chiapas, México. *Trabajo*, 13(4).
8. Espinosa, R., Carrasco, H. A., Blandria, F., Fuenmayor, A. M., Molina, C., González, R., & Martínez, O. (1985). Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973–1983). *International journal of cardiology*, 8(1), 45-56.
9. Ribeiro, A. L., Nunes, M. P., Teixeira, M. M., & Rocha, M. O. (2012). Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nature Reviews Cardiology*, 9(10), 576.
10. Marcolino, M. S., Palhares, D. M., Ferreira, L. R., & Ribeiro, A. L. (2015). Electrocardiogram and Chagas disease: a large population database of primary care patients. *Global heart*, 10(3), 167-172.
11. RIBEIRO, A. L. P., ROCHA, M. O. D. C., Barros, M. V. L., Rodrigues, A. R. V., & MACHADO, F. S. (2000). A narrow QRS does not predict a normal left ventricular function in Chagas' disease. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 23(11P2), 2014-2017.
12. Pimenta, J., Miranda, M., & Silva, L. A. (1980). Abnormal atrioventricular nodal response patterns in patients with long-term Chagas' disease. *Chest*, 78(2), 310-315.
13. Milei, J., Pesce, R., Valero, E., Muratore, C., Beigelman, R., & Ferrans, V. J. (1991). Electrophysiologic-structural correlations in chagasic aneurysms causing malignant arrhythmias. *International journal of cardiology*, 32(1), 65-73.
14. de Paola, A. A., Horowitz, L. N., Miyamoto, M. H., Pinheiro, R., Ferreira, D. F., Terzian, A. B., ... & Portugal, O. P. (1990). Angiographic and

- electrophysiologic substrates of ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis. *The American journal of cardiology*, 65(5), 360-363.
15. Dias, J. C. P., Ramos Jr, A. N., Gontijo, E. D., Luquetti, A., Shikanai-Yasuda, M. A., Coura, J. R., ... & Silveira, A. C. (2016). II Consenso Brasileiro em doença de Chagas, 2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 25, 7-86.
 16. Xavier, S. S., De Sousa, A. S., Do Brasil, P. E. A. A., Gabriel, F. G., De Holanda, M. T., & Hasslocher-Moreno, A. (2005). Apical aneurysm in the chronic phase of Chagas disease: prevalence and prognostic value in an urban cohort of 1053 patients. *Rev SOCERJ*, 18(4).
 17. Moia, B., Rosenbaum, M. B., & Hojman, D. (1955). Aneurismas ventriculares en la miocarditis crónica chagásica. *Rev Argent Cardiol*, 22, 113.
 18. Bern C, Montgomery SP, Katz L, Caglioti S, Stramer SL. Chagas disease and the US blood supply. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21:476–482. doi: 10.1097/QCO.0b013e32830ef5b6
 19. Sánchez-Camargo CL, Albajar-Viñas P, Wilkins PP, Nieto J, Leiby DA, Paris L, Scollo K, Flórez C, Guzmán-Bracho C, Luquetti AO, Calvo N, Tadokoro K, Saez-Alquezar A, Palma PP, Martin M, Flevaud L. Comparative evaluation of 11 commercialized rapid diagnostic tests for detecting *Trypanosoma cruzi* antibodies in serum banks in areas of endemicity and nonendemicity. *J Clin Microbiol*. 2014;52:2506–2512. doi: 10.1128/JCM.00144-14
 20. Schijman AG, Vigliano C, Burgos J, Favaloro R, Perrone S, Laguens R, Levin MJ. Early diagnosis of recurrence of *Trypanosoma cruzi* infection by polymerase chain reaction after heart transplantation of a chronic Chagas' heart disease patient. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:1114–1117.
 21. Luquetti A, Rassi A. Diagnóstico laboratorial da infecção por *Trypanosoma cruzi*. In: Brener Z, Andrade Z, Barral-Netto E, eds. *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. 2nd ed. Rio de Janeiro, Brazil: Guanabara Koogan; 2000:344–378.
 22. Covarrubias C, Cortez M, Ferreira D, Yoshida N. Interaction with host factors exacerbates *Trypanosoma cruzi* cell invasion capacity upon oral infection. *Int J Parasitol*. 2007;37:1609–1616. doi: 10.1016/j.ijpara.2007.05.013
 23. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(suppl 1):152–158.
 24. Rassi A Jr, Gabriel Rassi A, Gabriel Rassi S, Rassi L Jr, Rassi A. Ventricular arrhythmia in Chagas disease: diagnostic, prognostic, and therapeutic features [in Portuguese]. *Arq Bras Cardiol*. 1995;65:377–387.
 25. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi GG, Hasslocher-Moreno A, Sousa AS, Scanavacca MI. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355:799–808. doi: 10.1056/NEJMoa053241
 26. Marin-Neto JA, Andrade ZA. Why is there predominance of right heart failure in Chagas' disease? [in Portuguese]. *Arq Bras Cardiol*. 1991;57:181–183.
 27. Magill A, Reed S. American trypanosomiasis. In: Magill AJ, Ryan ET, Solomon T, Hill DR, eds. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Diseases*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2011:653–664.
 28. Wegner DH, Rohwedder RW. The effect of nifurtimox in acute Chagas' infection. *Arzneimittelforschung*. 1972;22:1624–1635.
 29. Altcheh J, Biancardi M, Lapeña A, Ballering G, Freilij H. Congenital Chagas disease: experience in the Hospital de Niños, Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina [in Spanish]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38(suppl 2):41–45.
 30. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, Villena E, Quiroz R, Bonilla R, Britto C, Guhl F, Velazquez E, Bonilla L, Meeks B, Rao-Melacini P, Pogue J, Mattos A, Lazdins J, Rassi A, Connolly SJ, Yusuf S; BENEFIT Investigators. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:1295–1306. doi: 10.1056/NEJMoa1507574
 31. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MO. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9:576–589. doi: 10.1038/nrcardio.2012.109
 32. Pinazo MJ, Miranda B, Rodríguez-Villar C, Altclas J, Brunet Serra M, García-Otero EC, de Almeida EA, de la Mata García M, Gascon J, García Rodríguez M, Manito N, Moreno Camacho A, Oppenheimer F, Puente Puente S, Riarte A, Salas Coronas J, Salavert Lletí M, Sanz GF, Torrico F, Torrés Tendero D, Ussetti P, Shikanai-Yasuda MA. Recommendations for management of Chagas disease in organ and hematopoietic tissue transplantation programs in nonendemic areas.

33. Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, Codebó MO, Denner S, Heredia C, Streiger M, Sosa Estani S. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3312. doi: 10.1371/journal.pntd.0003312
34. Khoury AM, Davila DF, Bellabarba G, et al. Acute effects of digitalis and enalapril on the neurohormonal profile of chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1996;57:21–9.
35. Roberti RR, Martinez EE, Andrade JL, et al. Chagas cardiomyopathy and captopril. *Eur Heart J* 1992;13:966–70.
36. Szajnbok FE, Barretto AC, Mady C, et al. [Beneficial effects of enalapril on the diastolic ventricular function in Chagas myocardiopathy]. *Arq Bras Cardiol* 1993;60:273–8.
37. Pimentel Wde S, Ramires FJ, Lanni BM, et al. The effect of beta-blockade on myocardial remodelling in Chagas' cardiomyopathy. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67:1063–9.
38. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, et al. Betablocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *Circ Heart Fail* 2010;3: 82–8.
39. Bocchi, E. A., & Fiorelli, A. (2001). The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. *The Annals of thoracic surgery*, 71(6), 1833-1838.
40. Fiorelli, A. I., Santos, R. H. B., Oliveira Jr, J. L., Lourenço-Filho, D. D., Dias, R. R., Oliveira, A. S., ... & Bocchi, E. A. (2011, January). Heart transplantation in 107 cases of Chagas' disease. In *Transplantation proceedings* (Vol. 43, No. 1, pp. 220-224). Elsevier.
41. Nogueira, S. S., Felizardo, A. A., Caldas, I. S., Gonçalves, R. V., & Novaes, R. D. (2018). Challenges of immunosuppressive and antitrypanosomal drug therapy after heart transplantation in patients with chronic Chagas disease: a systematic review of clinical recommendations. *Transplantation Reviews*, 32(3), 157-167.
42. Bern, C. (2011). Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. *New England Journal of Medicine*, 364(26), 2527-2534.