

REVISION BIBLIOGRAFICA

Consideraciones sobre el Manejo de la Insuficiencia Cardíaca Crónica en la Enfermedad de Chagas

Raúl A. Espinosa

Unidad de Cardiología, Hospital Dr. Miguel Pérez
Carreño del Instituto Venezolano de los Seguros
Sociales. Caracas, Venezuela

Correspondencia: Raúl Espinosa.

Email: remcardiol@hotmail.com

Recibido: Octubre 2009 **Aprobado:** Octubre 2010

*

Ponencia realizada en la Consulta Técnica Nacional sobre Diagnóstico y Manejo de la Enfermedad de Chagas en México. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez – Organización Mundial de la Salud – Organización Panamericana de la Salud. Ciudad de México, octubre 2007

RESUMEN

La enfermedad de Chagas continúa siendo uno de los principales problemas de Salud Pública en los países de Centro y Suramérica. Los pacientes infectados por el *Trypanosoma cruzi* que desarrollan un daño miocárdico avanzado, tienen un alto riesgo de mortalidad por insuficiencia cardíaca o muerte súbita. La presencia continua y en baja carga del parásito, de respuestas inmune, la alteración de la microvasculatura coronaria y la disautonomía cardíaca, son los mecanismos propuestos para explicar el desarrollo de esta cardiomiopatía en la fase crónica. Otras investigaciones sugieren que las anomalías del parasimpático y predominio simpático presentes en la cardiopatía chagásica van precedidas de un daño miocárdico, en forma similar a otras cardiopatías en fase dilatada, donde esta activación neurohumoral contribuiría al progreso de la cardiomiopatía; y con el uso de medicamentos que controlen esta actividad se puede obtener resultados favorables en la historia natural de la enfermedad. En la época actual, son pocos los estudios donde se ha evaluado el beneficio de los medicamentos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en la cardiomiopatía chagásica, pero existen evidencias con estudios aleatorizados, de seguimiento y observacionales, que medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los bloqueadores beta adrenérgicos y antiarrítmicos como la amiodarona, entre otros, son eficaces y seguros en el tratamiento de esta cardiopatía. Se realiza una revisión del manejo de la Insuficiencia cardíaca en el paciente con cardiopatía por *T. cruzi*.

Palabras clave: Cardiomiopatía chagásica. Insuficiencia cardíaca. Patología. Terapéutica.

ABSTRACT**Considerations on the management of chronic heart failure in Chagas disease**

Chagas disease is one of the main public health problems today in Central and South American countries. Patients infected with *Trypanosoma cruzi* who develop severe myocardial damage have a high risk of mortality from heart failure or sudden death. The continuous presence of low loads of the parasite, the immune response, alteration of the coronary microvasculature, and heart disautonomy are the proposed mechanisms explaining the development of a cardiomyopathy in the chronic phase. Other investigations suggest that the abnormalities of the parasympathetic nervous system and sympathetic prevalence present in Chagas cardiopathy are preceded by myocardial damage, similarly

as in other cardiopathies in dilated phase, where this neurohumoral activation would contribute to the progress of the cardiomyopathy; and that favorable results in the natural course of the illness can be obtained with the use of medication for the control of this activity. Currently, there are few studies assessing the benefits of medications for the treatment of heart failure in Chagas cardiomyopathy, but evidence from randomized follow-up and observational studies suggests that medications such as angiotensin converting enzyme inhibitors, beta blocker adrenergic and antiarrhythmics like amiodarone, among others, are effective and safe for the treatment of this cardiopathy.

Key words: Chagas cardiomyopathy. Heart failure. Pathology. Therapeutic.

INTRODUCCION

La Organización Mundial de la Salud, ha estimado que cerca de 90 millones de personas en 18 países de América Central y del Sur, viven en áreas endémicas en convivencia con el agente transmisor de la enfermedad de Chagas, un triatomíneo hematófago, que los habitantes de la zona lo llaman "vinchuca", "barbeiro", "chipo", "pito", "chinche", de acuerdo al país de residencia. La enfermedad tiene una prevalencia de 16 a 18 millones de casos y se estima que el número de nuevos casos por año estaría en el orden de los 150.000. Esta patología, la enfermedad de Chagas, conduce a una cardiopatía crónica entre 4 a 6 millones de personas, con la consecuente posibilidad de complicaciones, entre estas la insuficiencia cardíaca y produce más de 45.000 muertes al año. Por lo anterior, la enfermedad de Chagas es considerada uno de los problemas de Salud Pública mas graves en nuestros países Latinoamericanos (1).

Es importante destacar, que no todos los pacientes infectados por el *Tripanosoma cruzi* (*T cruzi*) desarrollan una cardiopatía; se calcula que solo un 20 al 30% de los infectados, en un lapso de 10 a 20 años evolucionan a un grado de cardiopatía (2). Esta nosología posee la particularidad de permitirnos conocer aquellos pacientes portadores de la enfermedad en sus etapas iniciales y poder hacerles un seguimiento hasta la aparición de un daño miocárdico avanzado con o sin insuficiencia cardíaca, donde un gran numero de ellos en plena edad productiva desarrollan incapacidad con un alto riesgo de complicaciones (arritmias cardíacas complejas, trastornos de conducción cardíaca y los embolismos sistémicos o pulmonares) e incluso la muerte, ya sea por el cuadro congestivo al que evolucionan o de forma súbita.

Conviene considerar que la migración rural hacia las áreas urbanas, común en nuestros países, ha ocasionado que los sujetos infectados con *T cruzi* desarrollen su cardiopatía en las ciudades, donde erróneamente se les diagnostica una miocardiopatía dilatada idiopática o una cardiopatía isquémica por enfermedad arterial coronaria; en forma contraria el paciente infectado que reside en las ciudades por varias décadas puede verse sometido a otros factores de riesgo cardiovascular y desarrollar una cardiopatía mixta.

La Insuficiencia Cardíaca en la Enfermedad de Chagas. La cardiopatía chagásica a diferencia de otras cardiopatías que también generan arritmias ventriculares y supraventriculares, trastornos de conducción, tromboembolismo e insuficiencia cardíaca, ha evidenciado un peor pronóstico. En estudios de seguimiento en poblaciones hospitalarias que desarrollaron insuficiencia cardíaca, se comparó la mortalidad con la miocardiopatía dilatada (3) y otras cardiopatías frecuentes, isquémica por enfermedad arterial coronaria e hipertensiva (4,5), mostrando que los

pacientes con insuficiencia cardíaca consecuencia a la enfermedad de Chagas tenían la mayor mortalidad.

Hasta la fecha se han propuestos cuatro mecanismos para explicar el desarrollo de la cardiopatía en el paciente con serología positiva para *T cruzi*: la disautonomía cardíaca, la alteración de la microvasculatura miocárdica que condiciona isquemia, el daño miocárdico dependiente al parásito y el desarrollo de una respuesta autoinmune (6). A pesar de que los dos primeros son importantes, se ha considerado que el papel de estos en la patogénesis de la cardiopatía es secundario a los otros mecanismos, donde la presencia continua y en baja carga del parásito, junto a la reacción autoinmune, conducen al daño miocárdico en la fase crónica de la enfermedad de Chagas. En los últimos años se ha postulado una hipótesis alterna a la teoría neurogénica, apoyada esta última en la disautonomía; la teoría neurogénica considera que la anormalidad del sistema nervioso autónomo es primaria, específica e irreversible, en cambio la teoría alterna propone que las anormalidades del parasimpático y predominio simpático observadas en la cardiopatía chagásica, van precedidas por el daño miocárdico y la disfunción ventricular izquierda, como ocurre en las otras cardiopatías en fase dilatada, en consecuencia la activación neurohumoral en los pacientes con daño miocárdico son probablemente secundarias, inespecíficas y parcialmente reversibles, donde esta activación contribuiría a la progresión de la disfunción ventricular izquierda (7,8). De acuerdo a esta nueva propuesta, una acción medicamentosa para contrarrestar la activación neurohumoral, podría influir favorablemente sobre la historia natural de la enfermedad de Chagas

En el paciente con insuficiencia cardíaca, todos los métodos de exploración cardiovascular muestran un importante compromiso del corazón, donde junto a la clínica complementan el diagnóstico y nos orientan en el manejo; estos métodos son: el electrocardiograma (ECG), la radiografía de tórax, el ecocardiograma y el ECG dinámico "Holter"

Historia Natural. En 1973, Carrasco et al, en el Instituto Cardiovascular de la Universidad de Los Andes, inició una línea de investigación en pacientes crónicos con serología positiva para Chagas (9). Los objetivos de las investigaciones estuvieron enfocados en primer lugar en buscar una clasificación clínica donde ubicar al paciente con serología positiva al *T cruzi*, evaluando diversos métodos de exploración cardiovascular para identificar la presencia de daño miocárdico y con la información anterior conocer la evolución de la enfermedad y cuales serían las variables clínicas y paraclínicas que indicarían un pronóstico. Con los resultados iniciales se logró proponer una clasificación que ubica al paciente seropositivo en tres grupos en base al grado de daño miocárdico y los sitúa en diferentes estadios evolutivos. Los pacientes con electrocardiograma (ECG) normal se ubican en el grupo I, donde los métodos diagnósticos no invasivos muestran poco o ningún daño miocárdico, solo estudios como el cineventriculograma izquierdo y la biopsia endomiocárdica evidencian un daño miocárdico segmentario o sub-celular; los pacientes con ECG anormal, dado por arritmias ventriculares, trastornos de la conducción intraventricular o auriculoventricular, muestran un daño miocárdico detectado por la mayoría de los métodos diagnósticos, estos pacientes pueden estar asintomáticos o con ligeros síntomas y corresponden al grupo II y otros presentan síntomas y signos de insuficiencia cardíaca, son los pacientes del grupo III.

En 1983 se reportó el seguimiento a 10 años de una población hospitalaria que conformó esta clasificación clínica. Se observó que los pacientes del grupo I, mostraron una sobrevida similar a un grupo control de sujetos sanos. Una vez que el paciente desarrolla un daño miocárdico evidenciado por el ECG y otros métodos diagnósticos, la sobrevida se redujo a un 65% a los 10 años y si estos evolucionaban hacia una insuficiencia cardíaca congestiva, la sobrevida se reducía rápidamente en el primer y segundo año, 70% y 47% respectivamente, quedando solo el 9% vivos al final del seguimiento (10). Las causas de muerte fueron: la insuficiencia cardíaca, la muerte súbita y los episodios tromboembólicos.

En los pacientes con cardiopatía congestiva, grupo III, la mitad de las muertes fue por insuficiencia cardíaca con severa falla de bomba, seguida muy de cerca por la muerte súbita, 39% y en menor proporción los accidentes cerebrovasculares.

El estudio anterior fue continuado por dos seguimientos, a 15 y 25 años, los cuales sugieren que un adecuado manejo farmacológico de la insuficiencia cardíaca crónica en el paciente con enfermedad de Chagas, mejoran la sobrevida. El primer seguimiento con 34 pacientes en el grupo III, correspondió a un período entre 1973 y 1983, donde la terapia usada en los pacientes con insuficiencia cardíaca era digital y diuréticos, además de antiarrítmicos clase I. Un segundo seguimiento a 15 años con 104 pacientes mostró una tendencia a mejorar la sobrevida en un 20%, época donde se inició el uso de vasodilatadores arteriales y venosos (11). El último seguimiento con 118 pacientes en estado congestivo fue de 25 años y luego de un descenso brusco en el primer año similar al primero, se observó una franca reducción de la mortalidad en este grupo de pacientes alcanzando una sobrevida del 43% al final del seguimiento (3). La diferencia de este último estudio con los anteriores, es que los pacientes durante la década de los 90 comenzaron a recibir inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y amiodarona en su esquema terapéutico.

Manejo de la Insuficiencia Cardíaca. De acuerdo a la evidencia actual, se realizó una revisión del manejo médico farmacológico y no farmacológico del paciente con insuficiencia cardíaca crónica consecuencia de la enfermedad de Chagas. Hasta la fecha, han sido pocos los estudios donde se han evaluado la eficacia y seguridad de medicamento en esta enfermedad, una de las causas es el poco interés por parte de las compañías farmacéuticas en apoyar y financiar estudios, ya que las condiciones sociales de la mayoría de los pacientes no implicarían un beneficio económico.

En esta revisión nos apoyaremos en las indicaciones y recomendaciones del uso de medicamentos aparecidos en guías y consensos sobre la enfermedad de Chagas (12-14) y en los consensos Internacionales sobre diagnóstico y manejo de la insuficiencia cardíaca crónica de otras etiología (15-18), además de trabajos científicos, publicaciones y opiniones de expertos que han estudiado y trabajan a diario junto al paciente chagásico. Los principales objetivos del tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica, ya sea farmacológico o quirúrgico, son los de mejorar la calidad de vida y prolongar la sobrevida del paciente

Manejo no farmacológico. El manejo médico no farmacológico se iniciaría con un control de su actividad física indicando reposo en su fase descompensada y una vez estable estimular la realización de actividades

físicas aeróbicas con lo que se obtiene un beneficio de acondicionamiento en la musculatura esquelética que disminuye los cuadros de disnea durante el ejercicio. El uso de restricciones dietéticas es importante para el control de su estado congestivo, debe reducirse la ingesta de sal en los alimentos a no más de 2 o 3 gramos de sal al día, así como el consumo de líquidos, tenga o no hiponatremia y de acuerdo a las condiciones ambientales y su actividad.

La obesidad implica una sobrecarga adicional al corazón, por lo que se hace necesario un control de sus hábitos nutricionales para reducir el peso adicional. En contraparte, podemos encontrar a un paciente con un estado de mal nutrición extrema que lo conduce a la caquexia, con pérdida de masa muscular y grasa corporal, factor que se constituye como un predictor de baja sobrevida

Manejo farmacológico. a) Digital. Este es un fármaco frecuentemente utilizado en el manejo de la insuficiencia cardíaca desde hace más de 200 años. Ha mostrado su beneficio en mejorar la capacidad funcional del paciente con cardiopatía congestiva pero en el caso de la cardiopatía chagásica tiene sus restricciones. El uso rutinario en nuestros pacientes se ve restringido por el riesgo a empeorar los trastornos de conducción auriculoventricular o del automatismo cardíaco como lo sería la disfunción del nodo sinusal, condiciones frecuentes en el paciente chagásico (19). No se recomienda su uso en presencia de bradicardia, su principal indicación sería en los pacientes con fibrilación auricular y respuesta ventricular elevada o la presencia de taquicardia tenga o no un bloqueo de rama.

El estudio, Digitalis Investigation Group (DIG) en 1997 evidenció que la digoxina no disminuye la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca, pero sí logra un beneficio al reducir el número de hospitalizaciones (21); un complemento del estudio anterior ha sugerido que manteniendo los niveles séricos de digoxina por debajo de 1 ng/ml, podría obtenerse un efecto beneficioso sobre la sobrevida (22). Otro estudio que evaluó el efecto agudo del digital sobre el perfil neurohormonal en pacientes chagásicos con ICC severa encontró que estos pacientes tenían elevados los niveles de norepinefrina, aldosterona y de la actividad de la renina plasmática, logrando una reducción de estas neurohormonas con el uso de metil-digoxina por vía endovenosa (20); lo anterior evidencia la capacidad del digital de restaurar parcialmente la capacidad de los mecanorreceptores cardíacos al modular la actividad simpática eferente del corazón y la periferia. Recién, Theodoropoulos et al (23) al realizar un análisis de predictores de mortalidad en pacientes con cardiopatía chagásica crónica y disfunción sistólica, en la época actual del tratamiento de la insuficiencia cardíaca, encontraron que el uso de la digoxina fue uno de los predictores independientes de mortalidad para estos pacientes; una limitación de este estudio es que no se pudo realizar la medida de los niveles séricos de digoxina por razones económicas.

b) **Diuréticos.** Su indicación es para reducir la sobrecarga de líquido consecuencia de la disfunción cardíaca, que lleva a una congestión pulmonar y edema periférico. Con estos se obtiene el beneficio de disminuir los síntomas de disnea y como consecuencia mejorar la capacidad al ejercicio. De la amplia variedad de diuréticos los más usados son los diuréticos de asa, la furosemida y la bumetanida, aunque también son de utilidad los tiazídicos, principalmente cuando existe resistencia a los

primeros y el uso combinado de ellos promueve la diuresis. Una vez estabilizado el paciente debe reducirse las dosis del diurético e incluso se podría suspender, con el propósito de reducir el riesgo de trastornos metabólicos y electrolíticos, que su uso inducen. Al igual que en otras cardiopatías la hiponatremia se relaciona con mayor mortalidad (23).

Es conveniente la vigilancia de la función renal y de los electrolitos en sangre a través de exámenes periódicos. Además se podría plantear la posibilidad de un autocontrol, donde el paciente podría regular la dosis del diurético, basándose en los cambios de síntomas, peso y la presencia de edemas.

c) Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Junto al digital y los diuréticos, conforman el llamado tratamiento convencional de la insuficiencia cardíaca. Su uso está recomendado en todos los pacientes con disfunción sistólica establecida, tengan o no síntomas, dado los beneficios sobre la morbi-mortalidad que han evidenciado los diferentes estudios (15-18).

Un estudio multicéntrico conducido en nuestro país, en un grupo de pacientes chagásicos con insuficiencia cardíaca clase funcional III o IV de la New York Heart Association (NYHA) y función sistólica severamente deprimida, fueron aleatorizados en forma doble ciego, a recibir enalapril o placebo. Todos los pacientes recibieron digital y diuréticos, previamente. A los 8 meses de seguimiento se observó una alta mortalidad en el grupo de pacientes que recibía placebo, con respecto al grupo enalapril, lo que obligó al Comité de Ética y Vigilancia del estudio a interrumpirlo precozmente. A pesar de la diferencia de mortalidad en ambos grupos, 43% versus 73%, esta no fue estadísticamente significativa, pero es importante mencionar que el grupo de pacientes que recibió enalapril mejoró su clase funcional a estadios I o II, a diferencia del grupo control que se mantuvo en su clase inicial, este último cambio sí fue significativo (24).

Otro estudio observacional en la misma época que el anterior, evaluó otro IECA, el captopril, en un grupo de pacientes con miocardiopatía chagásica de ambos sexos, todos ellos en clase funcional IV, los cuales fueron aleatorizados, simple ciego, a recibir el IECA o placebo en dosis progresiva hasta alcanzar los 150 mg al día del medicamento, junto al digital y diurético; ambos grupos fueron seguidos por un periodo de 7 semanas. Los resultados al final del seguimiento mostraron en el grupo captopril: una reducción de la frecuencia cardíaca, descenso de las catecolaminas urinarias, aumento de la renina plasmática y reducción del número de arritmias ventriculares, principalmente las parejas de extrasístoles. Este estudio sugiere el beneficio de este IECA en controlar los efectos de la activación neurohumoral en un grupo de pacientes chagásicos con insuficiencia cardíaca (25).

Es importante recordar que la dosis ideal de mantenimiento es la máxima tolerable para cada paciente en forma individual, esto se soporta en los grandes estudios clínicos y no en la mejoría de los síntomas, con el propósito de obtener el mejor beneficio en término de supervivencia. Muchos pacientes con cifras de tensión arterial sistólica reducida, entre 90 y 100 mmHg, experimentan un aumento progresivo con el uso de los IECA.

d) **Antagonistas de los receptores de la angiotensina:** Son otro grupo de medicamentos que han mostrado ser útiles en los pacientes con insuficiencia cardíaca. El valsartán y el candesartan han evidenciado ser igual de eficaces que los IECA en términos de reducir la mortalidad y mejorar la morbilidad. En la actualidad su indicación es como una alternativa a los IECA cuando estos últimos no son tolerados, principalmente por su efecto adverso de la tos. Algunos estudios han sugerido la posibilidad de combinarlos, IECA mas ARA II, cuando con el solo uso del IECA persisten los síntomas o para revertir el remodelado ventricular. Posiblemente el beneficio de estos en el paciente chagásico con cardiopatía congestiva sea el mismo que con los IECA

Otro grupo de medicamentos que pueden funcionar como una alternativa a la intolerancia de los IECA o los ARA II, es la combinación de dos fármacos con propiedades vasodilatadoras, la hidralacina y el dinitrato de isosorbide. Su utilidad en reducir la mortalidad, la morbilidad y mejorar la calidad de vida fue evidenciada por un estudio en pacientes con insuficiencia cardíaca en la década del 80.

e) **Antagonistas de la aldosterona:** El estudio Rales (26), donde un diurético ahorrador del potasio, la espironolactona, fue administrado en pacientes con insuficiencia cardíaca severa que recibían tratamiento convencional, mostró que el grupo que recibió espironolactona tuvo al cabo de 2 años de seguimiento, una reducción del riesgo relativo para mortalidad en un 30%. Este efecto sobre la mortalidad se explicó por una disminución en la progresión de la insuficiencia cardíaca y a la reducción de muerte súbita.

El uso de estos medicamentos se apoya en el hecho de que a pesar de recibir IECA, la angiotensina II es un importante estímulo a nivel adrenal para la producción de aldosterona. Además, a parte del efecto que realiza la aldosterona a nivel renal, de retención de sodio y pérdida de potasio, se ha encontrado que también produce efectos deletéreos en el miocardio y endotelio vascular al estimular receptores mineralo-corticoides que también se consiguen en estos órganos, produciendo hipertrofia, fibrosis, disfunción endotelial y la pérdida regulatoria del sistema nervioso autónomo. En los pacientes con cardiopatía chagásica en fase crónica, solo se tiene un reporte del uso de este medicamento y sugiere que fue eficaz y seguro (27)

f) **Bloqueantes de los receptores beta (β) adrenérgico.** En la época actual de manejo de la insuficiencia cardíaca crónica, las guías o consensos consideran el uso rutinario de los β bloqueante en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca estable leve, moderada o severa, producto de una miocardiopatía isquémica o no-isquémica, función sistólica del ventrículo izquierdo reducida y que reciban tratamiento convencional. Lo anterior, excepto en casos de contraindicaciones relativas como las enfermedades bronco-pulmonares obstructivas, presencia de bradicardia o hipotensión.

Algunos grupos de Investigadores no consideran este tipo de indicación en los pacientes con enfermedad cardíaca de Chagas, esto como consecuencia a la presencia de alteraciones del sistema nerviosos autónomo con disautonomía central y periférica, generalmente asociada a la presencia de anticuerpos antimuscarínicos circulantes, que favorecen la aparición de ritmos bradicárdicos e hipotensión arterial, lo que obligaría a tener mayores precauciones con respecto a la indicación y necesidad de controles

exhaustivos (13); además señalan que el uso de β bloqueante en los pacientes chagásicos lejos de producir un efecto beneficioso podría agravar su estado hemodinámico.

En contraposición con el comentario anterior, un pequeño estudio descriptivo, donde los investigadores consideran que las anomalías del sistema nervioso autónomo son consecuencias de la enfermedad y no causadas por esta como lo propone la teoría neurogénica, administraron un β bloqueante, el metoprolol, en 9 pacientes chagásicos con insuficiencia cardíaca severa, clase funcional III o IV (28). Es importante señalar que todos los pacientes se encontraban con frecuencia cardíaca elevada y cifras de tensión arterial sistólica disminuidas. Los pacientes venían recibiendo un tratamiento convencional que incluía un IECA y a todos ellos se les indicó metoprolol vía oral, iniciado con una dosis de 5 mg diario e incrementos de 5 mg semanales hasta completar la dosis de 50 mg día, en un lapso de 10 semanas. Los resultados clínicos y paraclínicos, a las 10 semanas evidenciaron: 1. una mejoría importante de la clase funcional en todos los pacientes, con disminución de la frecuencia cardíaca y elevación de la tensión arterial sistólica, 2. a través del ecocardiograma se observó como el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo severamente dilatado en su condición basal redujo sus dimensiones y la fracción de eyección (FE) del ventrículo se incrementó de un promedio basal del 20% a 27% y 3. Los niveles de norepinefrina plasmática que se encontraban elevados en el inicio se redujeron con el metoprolol; todos estos cambios fueron estadísticamente significativos, excepto la reducción de la norepinefrina. Este trabajo sugiere el beneficio de los β bloqueante en un grupo selectivo de pacientes chagásicos con insuficiencia cardíaca severa, con mejoría del estatus clínico y la función ventricular, beneficio que podría explicarse por la acción cardioprotectora del medicamento sobre la actividad neurohumoral.

Recientemente, un estudio aleatorizado en pacientes con miocardiopatía chagásica crónica, a recibir un β bloqueante, el carvedilol, después de inhibir parcialmente el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), con un IECA, el enalapril y un antagonista de la aldosterona, la espironolactona, donde el 83% de los participantes, 42 pacientes, estaban en una clase funcional I-II de la NYHA y el resto, 7 pacientes, en clase funcional III. La inhibición del SRAA, resultado segura y hemodinámicamente bien tolerada en el total de pacientes, asociado a una mejoría en la calidad de vida y clase funcional, así como una reducción del índice cardiotorácico en la radiografía de tórax, reducción de los niveles de péptidos natriurético B plasmático y un incremento de la FE del ventrículo izquierdo, siendo más significativa en aquellos pacientes con FE menor al 45%. La asociación posterior con el carvedilol fue segura, bien tolerada y una tendencia a incrementar la FE. Los investigadores concluyen que una optimización del tratamiento con enalapril, espironolactona y posteriormente carvedilol, fue segura y asociada a beneficios en el estatus clínico y la función cardíaca (27).

Como complemento de los dos estudios anteriores, Theodoropoulos et al (23), evidenciaron en un seguimiento a pacientes con cardiopatía chagásica crónica e insuficiencia cardíaca sistólica, que la no utilización de un β bloqueante en el tratamiento era un predictor independiente de mortalidad. Grandes estudios aleatorizados son necesarios para evidenciar los efectos de esta clase de medicamentos sobre la mortalidad y morbilidad. Actualmente se lleva a cabo el estudio CHARYTY (29), estudio aleatorizado, doble ciego, bisoprolol y placebo, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica debido

a una cardiopatía chagásica, donde posiblemente se puedan responder muchas interrogantes sobre el uso de los β bloqueante en la enfermedad de Chagas.

Dentro de las recomendaciones generales para su uso, conviene que el paciente este en una condición relativamente estable sin la necesidad de estar recibiendo un soporte inotrópico por vía parenteral y tener un adecuado control de la sobrecarga hídrica con los diuréticos, Se iniciaran con pequeñas dosis y posterior incrementos cada 1 o 2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento o la máxima dosis que el paciente tolere. En caso de que presente hipotensión o bradicardia, debe buscarse la posibilidad de reducir otros medicamentos que puedan estar condicionando esa situación; también es importante que el paciente este en el conocimiento que con las primeras dosis puede haber un discreto empeoramiento de su clase funcional por una depresión miocárdica temporal, para luego observarse la mejoría clínica.

g) **Antiarrítmicos.** La disfunción miocárdica que se acompaña de fibrosis y activación neurohumoral son factores propicios para que se desencadenen arritmias. En el paciente chagásico con daño miocárdico avanzado, las arritmias ventriculares son un factor de riesgo y predisponen a la muerte súbita (11,30).

En uno de los estudios de seguimiento de pacientes chagásicos, analizados anteriormente (11), al estudiar la relación de las arritmias ventriculares simples (monomórficas) y complejas (multiformes, parejas o taquicardia ventricular no sostenida) con la función ventricular izquierda se encontró, que los pacientes con fracción de eyección entre 30 y 49%, que mostraron en el ECG dinámico de larga duración "Holter", arritmias ventriculares complejas, tuvieron mayor mortalidad al compararlos con los pacientes con arritmias simples o ausencia de estas; esta diferencia se hace estadísticamente significativa desde el primer año (80% vs 100%, $p < 0,01$) y más evidente a los 10 años de seguimiento (62% vs 94%). En el grupo de pacientes con disfunción sistólica severa, fracción de eyección menor del 30%, presentaron una alta mortalidad, independiente de que la arritmia fuera simple o compleja; en contraparte los pacientes con fracción de eyección superior al 50% tuvieron una sobrevida adecuada, independiente a la presencia o no de arritmias complejas.

En los pacientes chagásicos con daño miocárdico avanzado y presencia de arritmias ventriculares el uso de la amiodarona ha mostrado evidencias de beneficio (31), en cambio otros antiarrítmicos como la quinidina, la procainamida y la disopiramida, aumentan la mortalidad a causa de un importante efecto proarrítmico en el paciente chagásico (32). Las guías o consensos sobre insuficiencia cardíaca crónica no consideran el uso rutinario de los antiarrítmicos, ya que el uso de los bloqueantes beta (β) adrenérgicos y de los IECA pueden reducir el riesgo de muerte súbita ocasionado por una arritmia cardíaca. La gran mayoría coincide que la presencia de fibrilación auricular en el paciente con insuficiencia cardíaca, debe tratarse con amiodarona, con la posibilidad de restaurar y mantener el ritmo sinusal en cerca del 80%.

El estudio conducido por el Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina (GESICA), donde fueron incluidos un buen número de pacientes con cardiopatía chagásica (33), evaluó el uso de

la amiodarona en un grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca severa y una función sistólica muy deprimida, fracción de eyección por debajo del 35%. Los pacientes venían recibiendo tratamiento convencional para la insuficiencia cardíaca, la cual se mantuvo y fueron aleatorizados a recibir amiodarona o placebo. Primero se utilizó una carga del medicamento a dosis de 600 miligramos diarios durante 14 días y luego se continuó con una dosis de mantenimiento de 300 mg durante 2 años. El medicamento logró disminuir la mortalidad en el grupo amiodarona con respecto al control, con una reducción del riesgo en un 28%, resultado que fue estadísticamente significativo. Como era de esperarse los eventos adversos atribuibles al medicamento fueron mas frecuentes en el grupo amiodarona.

h) **Anticoagulantes orales.** La importancia del tromboembolismo como complicación de la miocardiopatía chagásica crónica estriba en su profilaxis a través de la detección de pacientes de alto riesgo embolígeno, pacientes con aneurisma ventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, bloqueos AV completos y aquellos con antecedentes de un episodio embólico (34). El tratamiento y profilaxis consisten en el uso de anticoagulantes, oral o parenteral, en la misma forma que se utiliza en otras cardiopatías con riesgo de embolismo sistémico o pulmonar. En la actualidad no existen estudios que evidencien que el uso de los anticoagulantes orales reduzca o modifique el riesgo de muerte o episodios vasculares.

Opciones Quirúrgicas. Algunos pacientes con cardiopatía dilatada en fase congestiva, pueden tener una respuesta inadecuada al tratamiento médico administrado en forma óptima, con un gran compromiso de su capacidad funcional y un mal pronóstico a corto plazo; en estos pacientes se podría plantear una opción quirúrgica. El trasplante cardíaco es una que ha logrado mantener una sobrevida similar a los realizados en las miocardiopatías dilatadas idiopáticas, con el riesgo adicional de presentar neoplasias malignas o de tener una reactivación de la infección por *T. cruzi*, la cual parece ser baja (35-37). La cardiomioplastia dinámica (38) y la ventriculectomía parcial izquierda (39) serían otras opciones, que en un inicio se consideraron como posibles alternativas al trasplante, pero sus resultados a largo plazo no son tan adecuados; en la actualidad las guías o consensos sobre insuficiencia cardíaca crónica no los recomiendan (16-18).

La resincronización cardíaca biventricular con marcapaso, podría ser una alternativa a las opciones quirúrgicas, donde su objetivo es mejorar la asincronía del miocardio en presencia de un bloqueo de la conducción intraventricular y un QRS mayor de 120 mseg, principalmente el bloqueo avanzado de la rama izquierda del haz de His, con un beneficio en términos de mejorar la calidad de vida, clase funcional, función sistólica y mortalidad, que ha sido evidenciado en cardiomiopatías de diferente etiología, incluyendo la chagásica (40). Con la alta incidencia de arritmias ventriculares complejas en la enfermedad de Chagas y su relación con la mortalidad, posiblemente la terapia de resincronización se vea favorecida con el uso conjunto de los cardiodesfibriladores implantables (41).

Consideraciones finales. Se debe considerar la necesidad de realizar prevención secundaria en los pacientes con evidencia de daño miocárdico, ya sea leve o avanzado, sin signos de cardiopatía congestiva, con el propósito de evitar el deterioro progresivo del miocardio que llevaría a un estado de insuficiencia cardíaca, de una gran incapacidad y alta mortalidad.

La primera de ellas es erradicar el parásito con terapia específica en el paciente con daño miocárdico, ante la hipótesis de que, la persistencia del *T cruzi* en el tejido cardíaco explicaría la progresión de la enfermedad; actualmente se desarrolla un estudio multicéntrico Latinoamericano, el BENEFIT, donde se evalúa el uso del benznidazol, en términos de disminuir la progresión del daño miocárdico y reducir la morbi-mortalidad (42). La segunda sería contrarrestar la remodelación cardíaca y la activación neurohumoral con medicamentos, de forma similar a lo observado en otras cardiopatías (43). La última, sería el uso de cardiodesfibriladores implantables en los pacientes con daño cardíaco y arritmias ventriculares complejas, que tienen evidencia de una alta mortalidad (11,30), donde se podría lograr una prevención de la muerte súbita.

Luego de analizar las anteriores evidencias, podemos considerar que las recomendaciones para el manejo de la insuficiencia cardíaca en pacientes con enfermedad de Chagas no difieren a las planteadas por otras condiciones o etiologías que producen disfunción cardíaca, donde la fisiopatología y activación neurohumoral son comunes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chagas Disease Report. Tropical Disease Research, Progress 1997-1998. Fourteenth Programme Report. Geneva. World Health Organization 1999
2. Rosenbaum M. Chagasic myocardiopathy. Prog Cardiovasc Dis 1964; 7: 199-225
3. Henríquez BJ, Carrasco HA, Molina C, Parada H, Angulo D. Índices pronósticos de la miocardiopatía chagásica crónica y la miocardiopatía dilatada primaria. Dos décadas de seguimiento. Infor Med 2001; 3: 5-16
4. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. Int J Cardiol 1997; 60: 187-193
5. Freitas HFG, Chizzola PR, Paes ÂT, Lima ACP, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. Int J Cardiol 2005; 102: 239-247
6. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. Circulation 2007; 115: 1109-1123
7. Davila DF, Rossell RO, Donis JH. Cardiac parasympathetic abnormalities: cause or consequence of Chagas heart disease? Parasitology Today 1989; 5: 327-329
8. Davila DF, Inglessis G, Mazzei-Davila CA. Miocardiopatía chagásica y sistema nervioso autónomo. Estudios clínicos. Arch Inst Cardiol Mex 1999; 69: 35-39
9. Carrasco HA, Barboza JS, Inglessis G, Fuenmayor A, Molina C. Left ventricular cineangiography in Chagas's disease: detection of early myocardial damage. Am Heart J 1982; 104: 595-602
10. Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F, Fuenmayor AM, Molina C, Gonzalez R, Martinez O. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). Int J Cardiol 1985; 8: 45-56
11. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Durán D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. Int J Cardiol 1994; 43: 27-38
12. Primer Consenso Venezolano sobre la enfermedad de Chagas. Avances Cardiol 2001; 21: 14-23
13. Consenso de Enfermedad de Chagas. Sociedad Argentina de Cardiología. Miocardiopatía chagásica dilatada. Rev Arg Cardiol 2002; 70 (supl 1): 69-87

14. Consenso Brasileiro em doença de Chagas. Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério de Saúde. Ver Soc Brás Med Trop 2005; 38 (supl III): 1-29.
15. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico y Tratamento da Insuficiência Cardíaca. Arq Brás Cardiol 2002; 79 (supl IV): 1-30.
16. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2005;112: 1825–1852
17. Grupo de Trabajo de Diagnóstico y Tratamiento de La Insuficiencia Cardíaca Crónica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guía de practica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Rev Esp Cardiol 2005; 58: 1062-1092
18. Adams KF, Lindenfeld J, Arnold JMO, Baker DW, Barnard DH, Baughman KL et al. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Cardiac Failure* 2006; 12 (1): e1–e122.
19. Pereira-Barretto AC, Pileggi FJC. Digital na cardiopatia chagásica. Arq Bras Cardiol 1982; 38: 283-289.
20. Khoury AM, Davila DF, Bellabarba G, Donis JH, Torres A, Lemorvan C et al. Acute effects of digital and enalapril on the neurohormonal profile of chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1996; 57: 21-29
21. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533
22. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871-878
23. Theodoropoulos TAD, Bestetti RB, Otaviano AP, Cordeiro JÁ, Rodrigues VC, Silva AC. Predictors of all-cause mortality in chronic Chagas' heart disease in the current era of heart failure therapy. *Int J Cardiol* 2008; 128: 22-29
24. Acquatella H, Davalos V, Cataliotti F, Rodriguez I, Gomez JR, Morales E. Early interruption of a multicentric double-blind placebo-control trial of enalapril in Chagas heart disease. Proceedings of XIV Inter-American Congress of Cardiology, 1992 May 23-27. Orlando, FL, USA; 1992: 23
25. Roberti RR, Martinez EE, Andrade JL, Araujo VL, Brito FS, Portugal OP et al. Chagas cardiomyopathy and captopril. *Eur Heart J* 1992; 13: 966-970
26. Pitt B, Zannad F, Renne WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, Palensky J, Wittes J, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717
27. Botoni FA, Poole-Wilson PA, Ribeiro ALP, Okonko DO, Oliveira BMR, Pinto AS et al. A randomized Trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007; 153: 544.e1-544.e8
28. Dávila DF, Angel F, de Bellabarba GA, Donis JH. Effects of metoprolol in chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2002; 85: 255-260
29. Quiros FR, Morillo CA, Casas JP, Cubillos LA, Silva FA. CHARITY: Chagas cardiomyopathy bisoprolol intervention study: a randomized double-blind placebo force-titration controlled study with Bisoprolol in patients with chronic heart failure secondary to Chagas cardiomyopathy [NCT00323973]. *Trials* 2006; 7:21
30. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease. A systematic review of observational studies. *Circulation* 2007; 115: 1101-1108
31. Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ, Tambussi AM, Przybylski J, Lázari JO et al. Efficacy of amiodarone during long-term treatment of malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J* 1984; 107: 656-665
32. Mendoza I, Camardo J, Moleiro F, Castellanos A, Medina V, Gómez JR et al. Sustained ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis: electrophysiologic and pharmacologic characteristics. *Am J Cardiol* 1986; 57: 423-427

33. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomized trial of low dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994; 344: 493-498
34. Oliveira JS, Correa RR, Navarro MA, Muchillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 52: 147-151
35. De Carvalho VB, Sousa EFL, Vila JHA, da Silva JP, Caiado MR, Araujo SR, Macruz R, Zerbini EJ. Heart transplantation in Chagas's disease: 10 years after the initial experience. *Circulation* 1996; 94: 1845-1847
36. Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin AO, Uip D, Bacal F, Higuchi ML et al. Heart transplantation for chronic Chagas' heart disease. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1727-1733
37. Bocchi EA, Fiorelli A on behalf of the First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1833-1838
38. Moreira LF, Stolf NA, Braile DM, Jatene AD. Dynamic cardiomyoplasty in South America. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 408-412
39. Moreira LFP, Stolf NAG, Higuchi ML, Bacal F, Bocchi EA, Oliveira SA. Current perspectives of partial left ventriculectomy in the treatment of dilated cardiomyopathy. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2001; 19: 54-60
40. Zuelgaray JG, Martinelli M, Scuzzuso F, Costa R, Reyes W, Takeda R et al, por los participantes del Registro CONTAK Latinoamericano. Terapia de resincronización en insuficiencia cardíaca: Registro CONTAK Latinoamericano. *Rev Fed Arg Cardiol* 2003; 32: 50-53
41. Dubner S, Valero E, Pesce R, Zuelgaray JG, Mateos JC, Filho SG et al. A Latin American registry of implantable cardioverter defibrillators: the ICD-LABOR study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 420-428
42. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Morillo CA, Avezum A, Connolly ST, Sosa-Estani S, Rosas F, Yusuf S on behalf of BENEFIT Investigators. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: The benznidazole evaluation for interrupting trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J* 2008; 156: 37-43
43. Espinosa RA, Carrasco HA, Parada H, Uzcátegui GJ, Pérez RR, Guillén LA. Prevención secundaria en la cardiopatía chagásica: efecto del captopril en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca congestiva. *Cardiol Intercontinental* 2001; 10: 115-121