

**Rafael Porcile**

[rafael.porcile@vaneduc.edu.ar](mailto:rafael.porcile@vaneduc.edu.ar)

**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA**  
**CÁTEDRA DE FISIOLÓGIA**

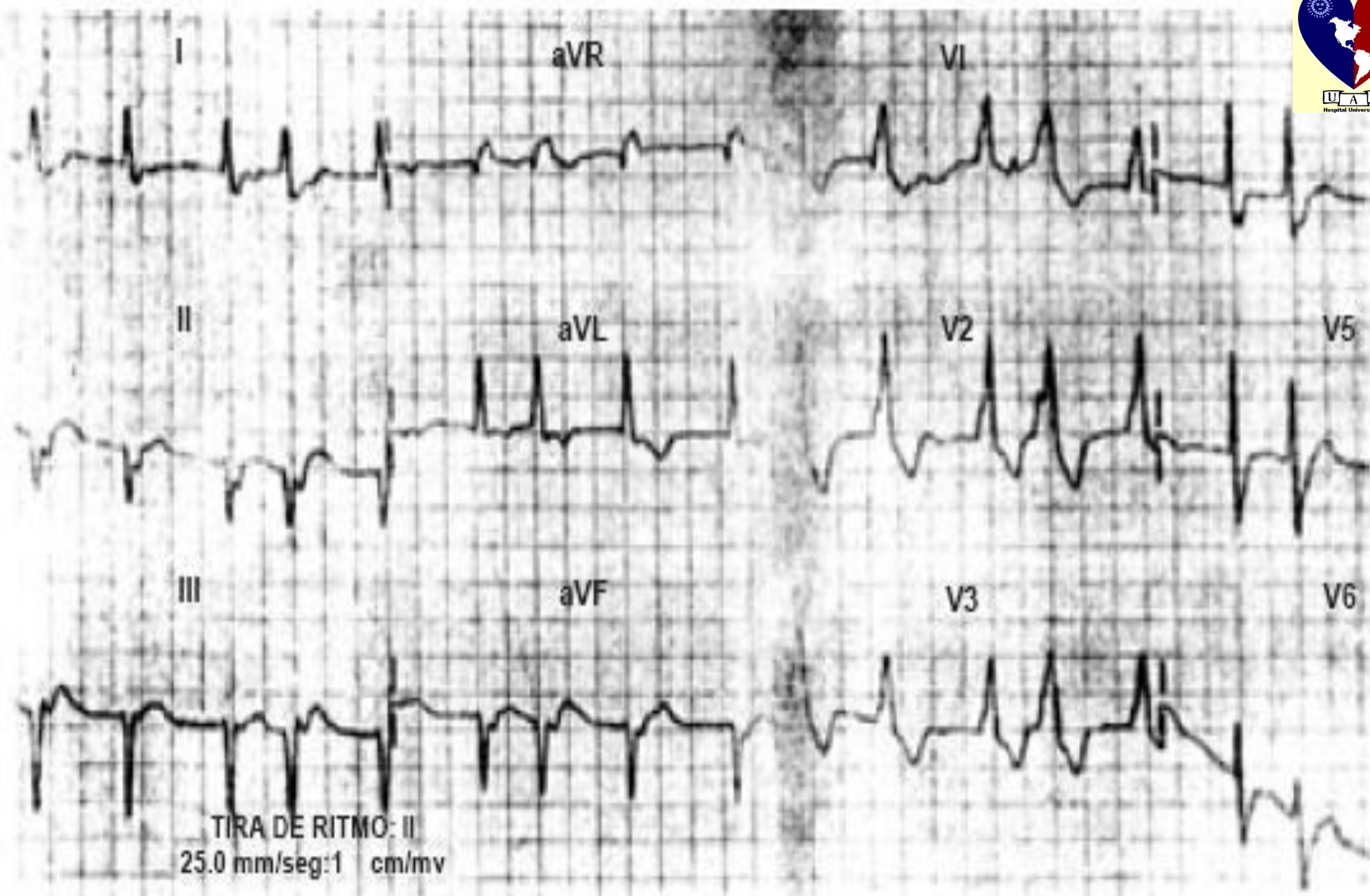
**Universidad Abierta Interamericana**

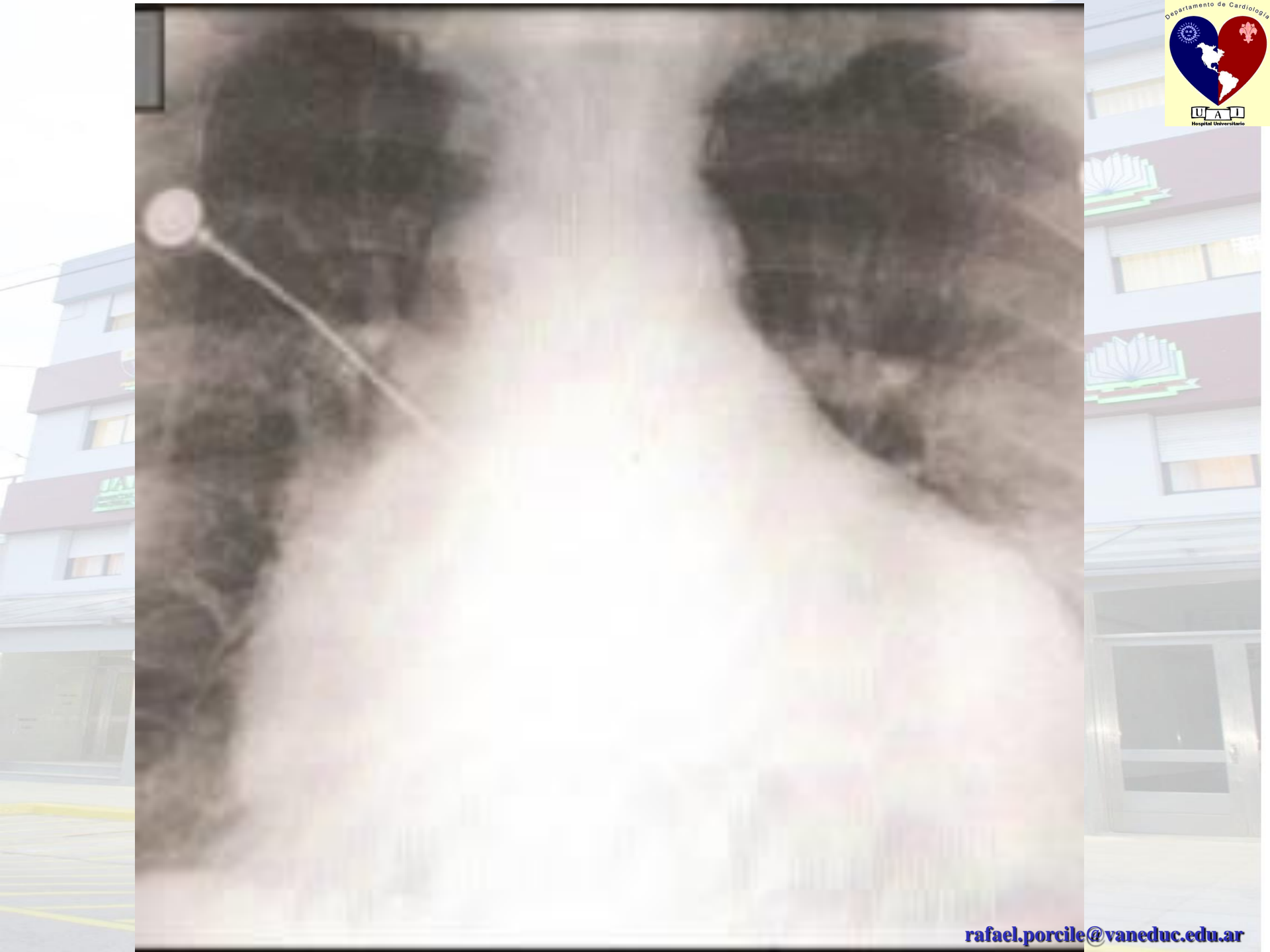
**Datos personales:** Mujer de 79 años, ama de casa.

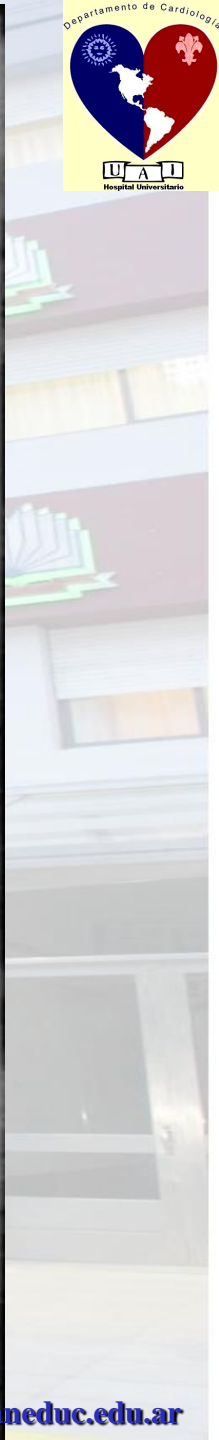
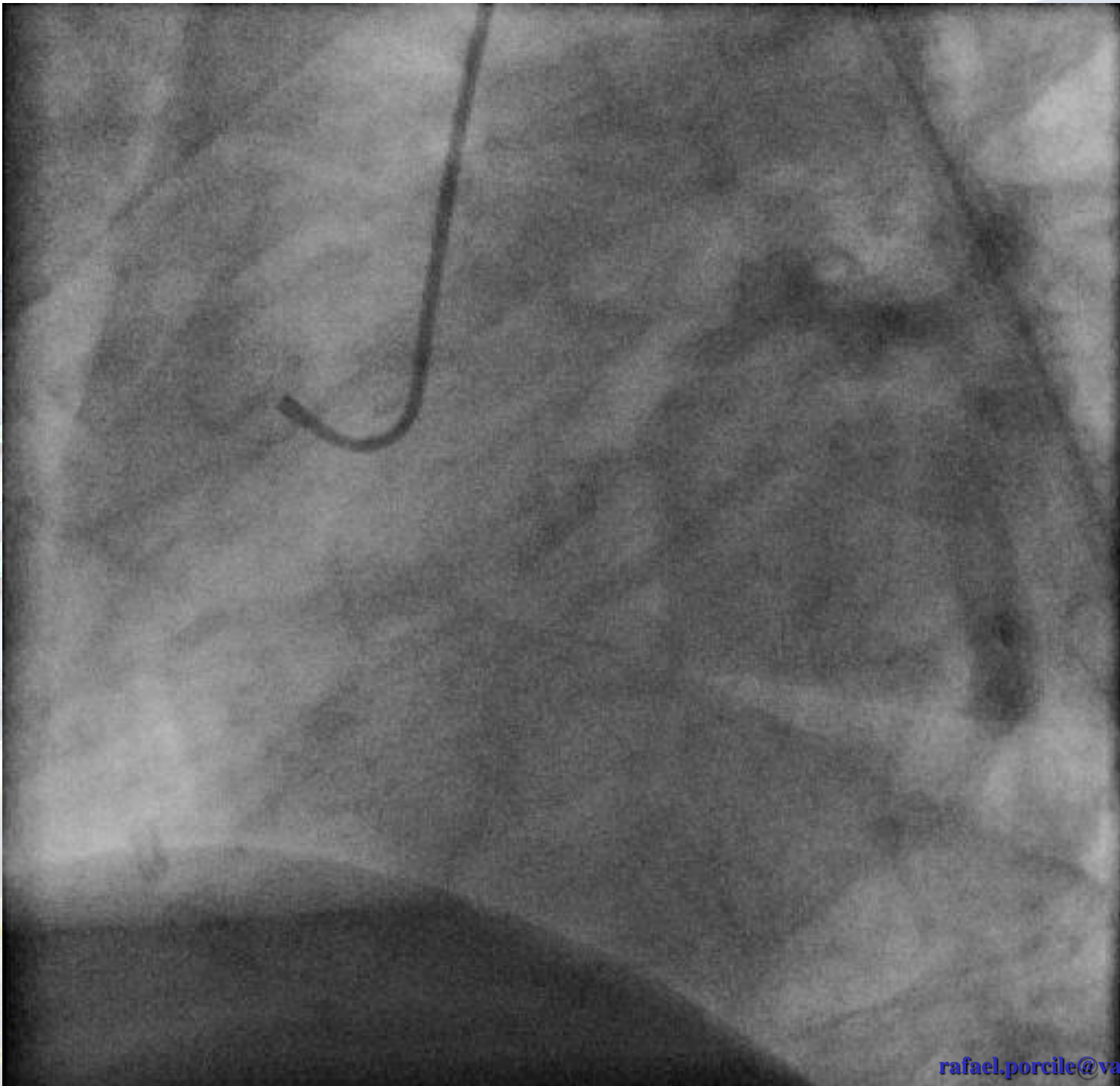
**Motivo de consulta:** tos, expectoración y disnea.

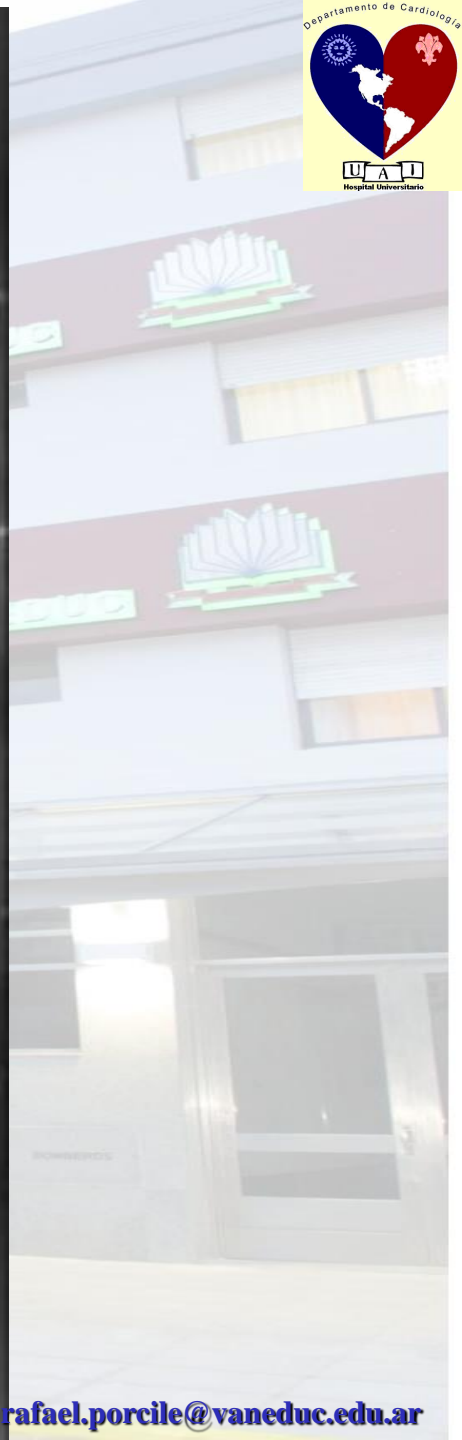
**Enfermedad actual:**

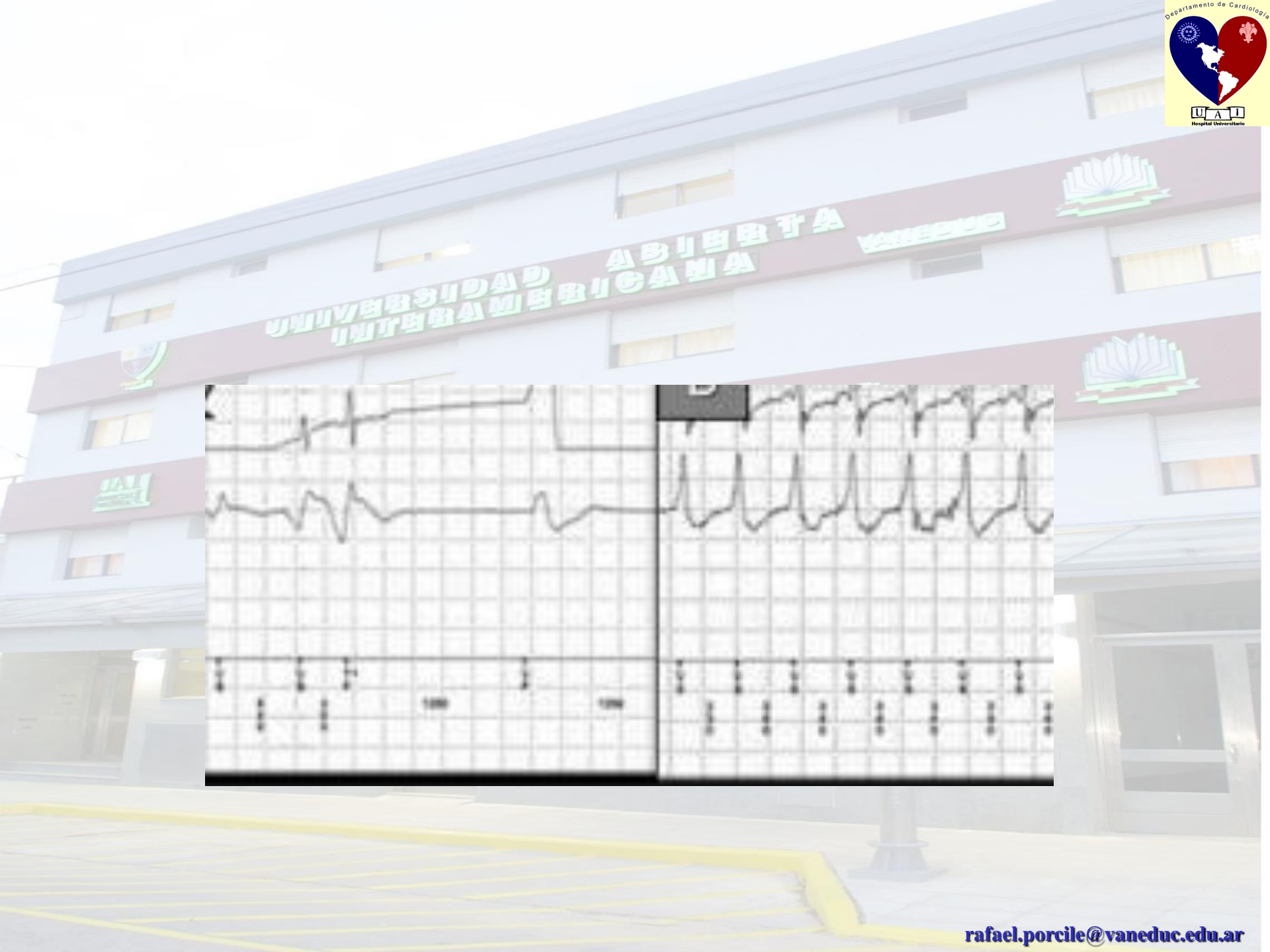
Comienza 10 días previos al ingreso con tos y expectoración mucosa, sensación febril y disnea a moderados esfuerzos.



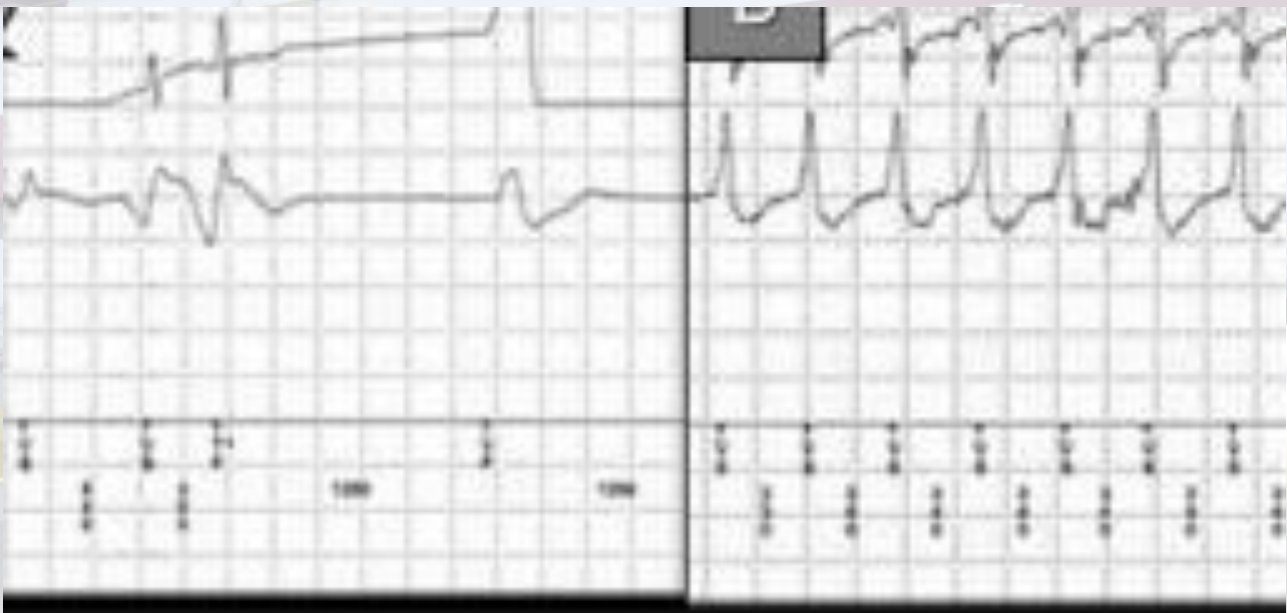








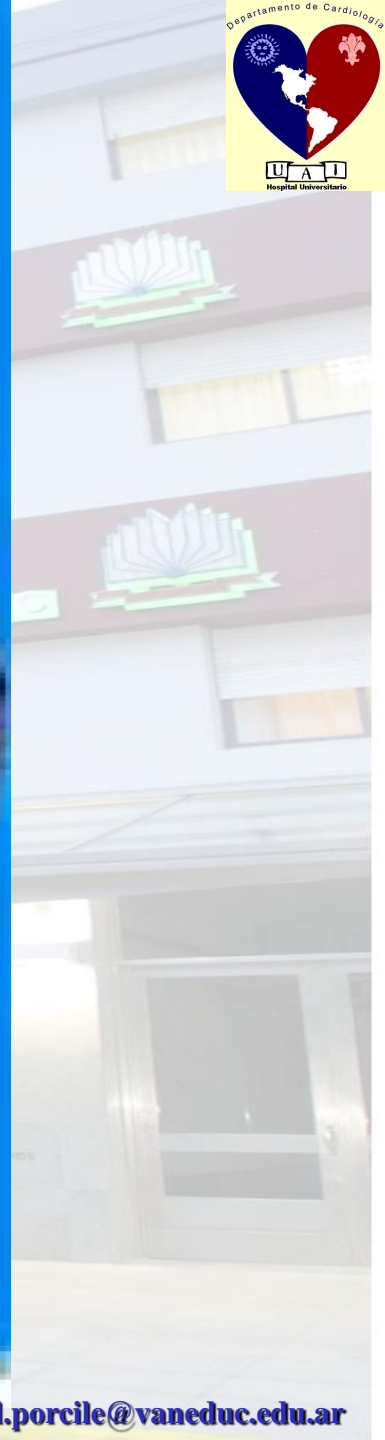
UNIVERSIDAD AMERICANA VANEDUC



# AUTOPSIA













# ENFERMEDAD DE CHAGAS MAZZA

**Rafael Porcile**

[rafael.porcile@vaneduc.edu.ar](mailto:rafael.porcile@vaneduc.edu.ar)

**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA  
CÁTEDRA DE FISIOLÓGIA**

**Universidad Abierta Interamericana**

# Un de poco Historia

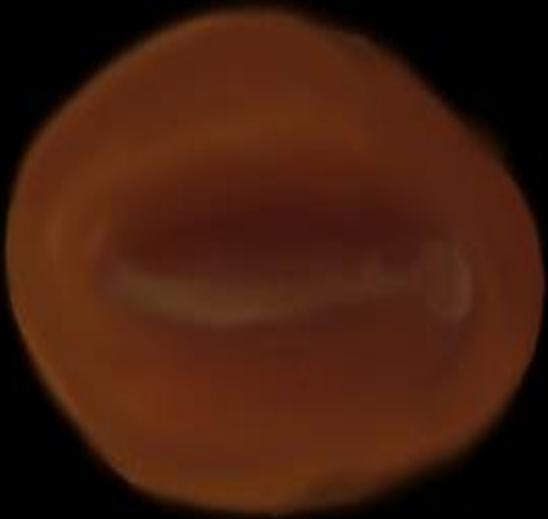
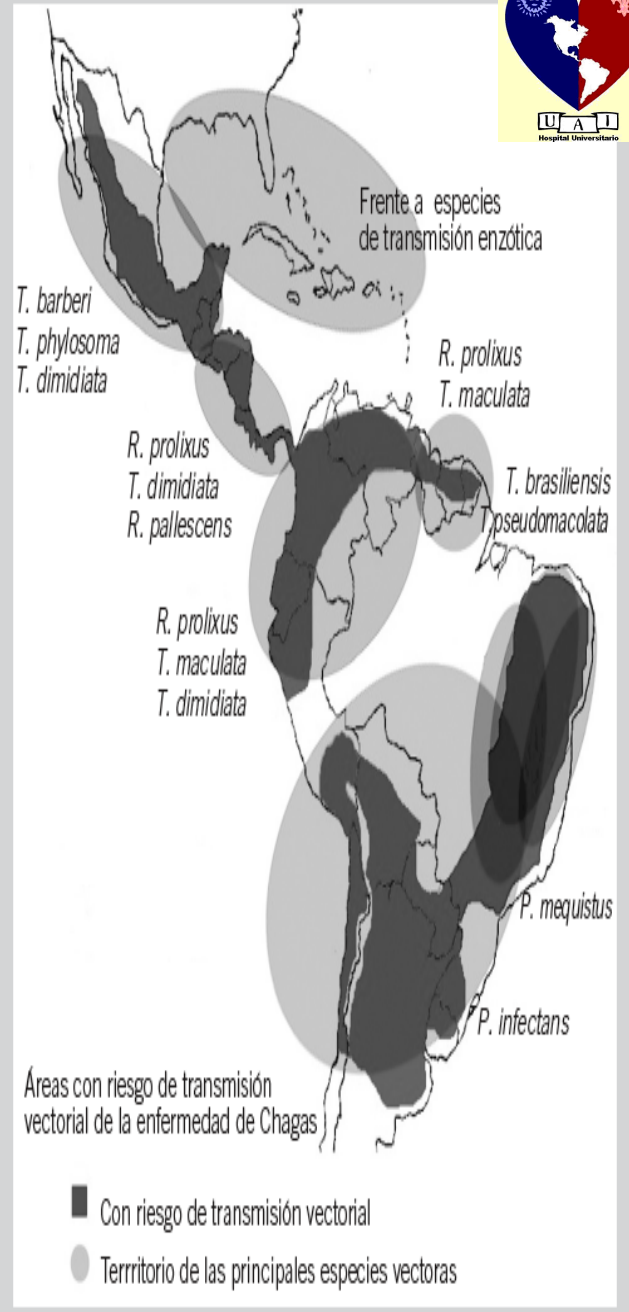


- Todo comenzó en un hospital de un hospital brasileño **Carlos** Chagas descubrió a los enfermos que presentaban características propias. Chagas descubrió más tarde llevar a cabo un tiempo después un microscópico al observar de su ciclo evolutivo como agente transmisor de una enfermedad.

el científico descubrió en Brasil. Allí encontró características propias de la enfermedad que

un parásito unicelular. Lo estudió a través de la **vinchuca** (la tripanosoma) de descubrimiento: el tripanosoma.

- Mas tarde, en la Argentina, el médico **Salvador Mazza** estudió la enfermedad en un gran numero de pacientes. Sus observaciones fueron de tanta trascendencia que a esta enfermedad se la denomina de Chagas-Mazza



*Rafael Porcile*

# 10 MILLONES PERSONAS INFECTADAS

desde Estados Unidos hasta  
Argentina y Chile



21  
PAISES  
LATINO  
AMERICANOS

15  
ASOCIACIONES  
EN AMÉRICA,  
EUROPA Y EL  
OESTE DEL PACÍFICO



# 100 MILLONES

PERSONAS ESTAN EN RIESGO DE INFECCIÓN



# 200.000

NUEVOS CASOS



# 20.000

MUERTES ANUALES

# 10%

DE LOS PACIENTES QUE SON  
DIAGNOSTICADOS MUNDIALMENTE  
EN PARTE DEBIDO A SU FRECUENTE  
EVOLUCION CLÍNICA SILENCIOSA





**En América Latina la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cerca de 90 millones de personas (un cuarto de la población) habita en zonas donde la enfermedad de Chagas es endémica y que 18 a 20 millones están infectadas por el agente causal, el *Trypanosoma cruzi*.**



### ■ Sin Riesgo

### ■ Bajo Riesgo

Provincias que certificaron la interrupción de la transmisión vectorial y por lo tanto demostraron a través de los indicadores entomológicos y serológicos y garantizaron coberturas de vigilancia activa.

### ■ Mediano Riesgo

Provincias sin notificación de casos agudos vectoriales, con IID < al 5%, con coberturas de vigilancia mayor al 50%, (leese con información de viviendas de área endémica) y prevalencia serológica en menores de 5 años < a 5%

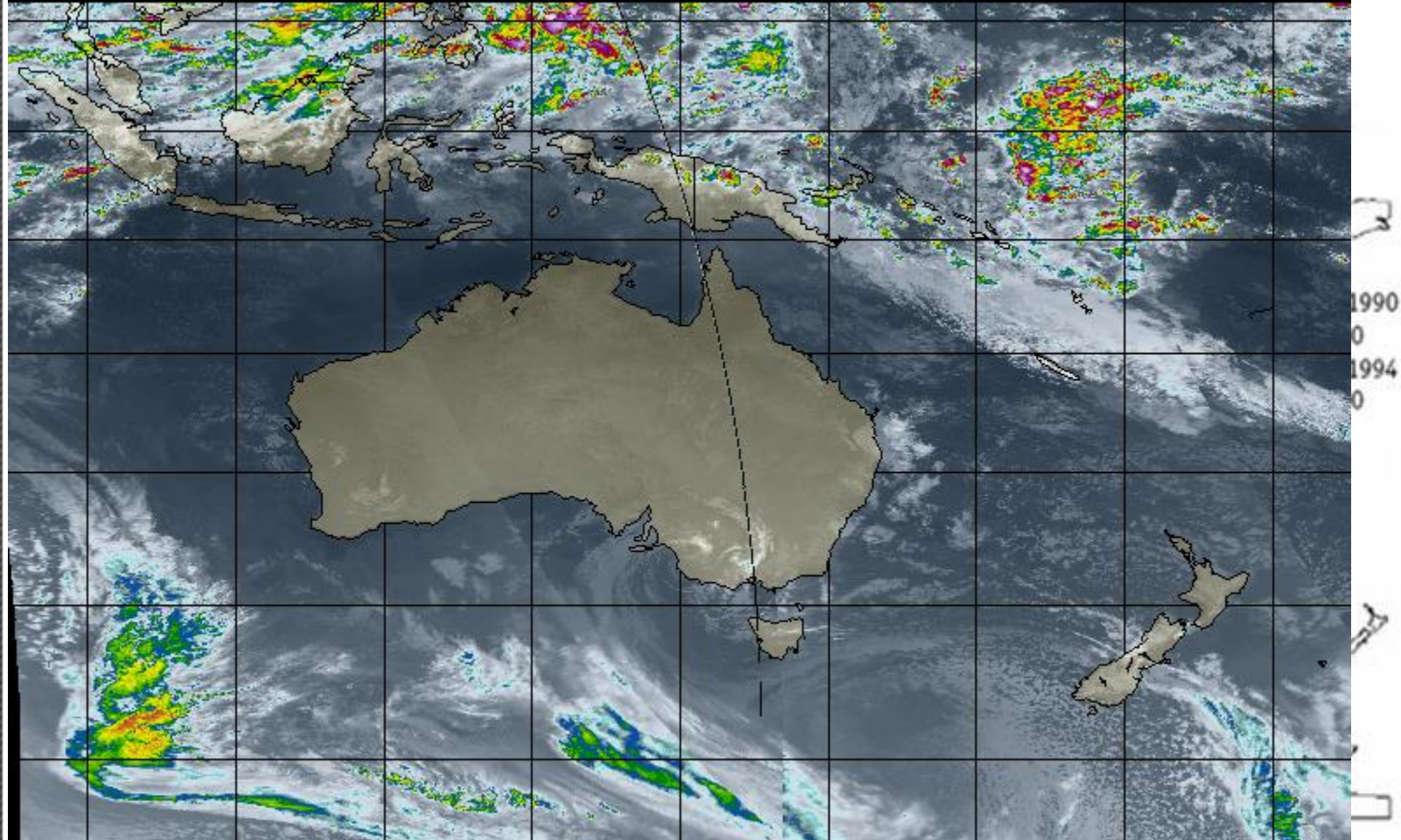
### ■ Alto Riesgo

Provincias con notificación de casos agudos vectoriales, un Índice de Infestación Domiciliar (IID) > al 5%, sin cobertura de vigilancia activa o deficiente y prevalencia serológica en menores de 5 años > a 5%

# Migración de personas infectadas

Mapa 2. Flujo de migraciones de América Latina hacia regiones no endémicas para la enfermedad de

15:00 11-JUL-2018 GMT Copyright © 1998-2018 MSI Corporation <http://www.usi.com>



Learn more: [www.cdc.gov/parasites/npi/](http://www.cdc.gov/parasites/npi/)

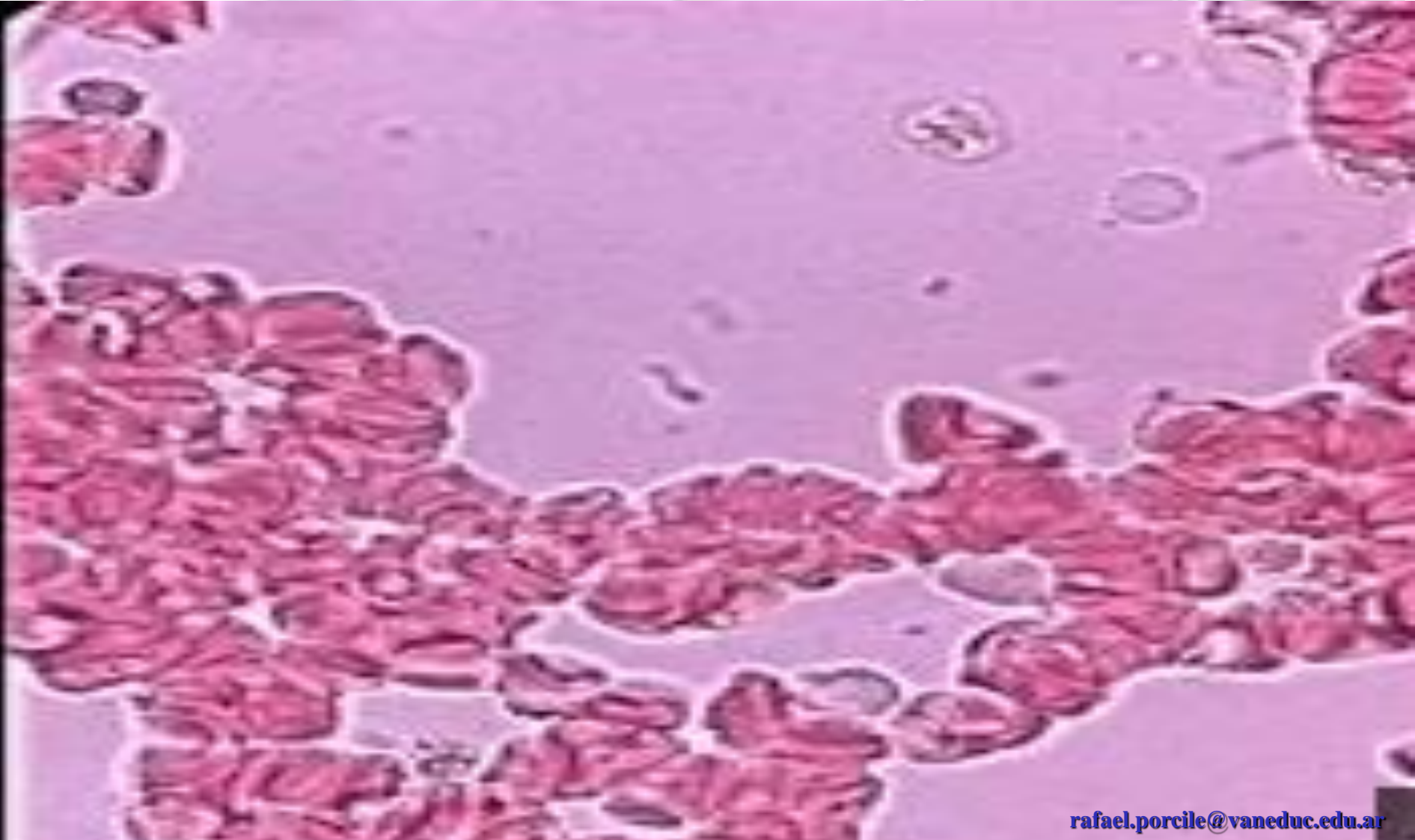
→ 300.000-999.000

→ 20.000-99.000

Adaptado de Schrenis, G, 2007

**Adicionalmente ocurren cada año cerca de 550.000 nuevos casos y 50.000 muertes por esta entidad. La enfermedad lleva a una pérdida anual de 2.7 millones de años de incapacidad ajustada, constituyéndose en la más importante enfermedad parasitaria del continente y en una escala global en la tercera después de la malaria y la esquistosomiasis**

# Ciclo del parásito





CO<sub>2</sub>

**Enfermedad de Chagas :  
Complejo oftalmo-ganglionar o “signo de  
Romaña”.**





# En el triatomino

# En el hombre

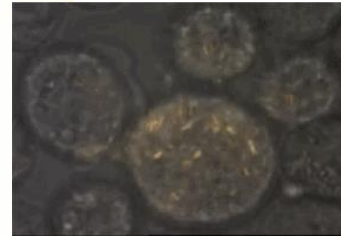
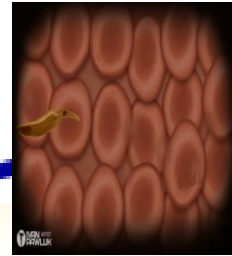
1

Picadura del triatomino  
(paso de los tripomastigotos metacíclicos en las heces del animal)



2

Los tripomastigotos metacíclicos penetran en las diferentes células alrededor de la picadura. En su interior se transforman en amastigotos



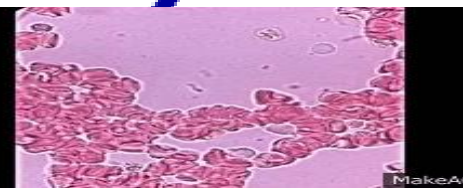
3

Los amastigotos se multiplican por fisión binaria en las células de los tejidos infectados

Los tripomastigotos pueden infectar otras células y se transforman en amastigotos intracelulares en los nuevos sitios de infección. Pueden aparecer los signos clínicos a partir de este ciclo infeccioso

4

Los amastigotos intracelulares se transforman en tripomastigotos, salen de la célula y después entran en la circulación sanguínea



Picadura del triatomino  
(Ingestión de tripomastigotos)

5



7

Multiplicación en el estómago



8

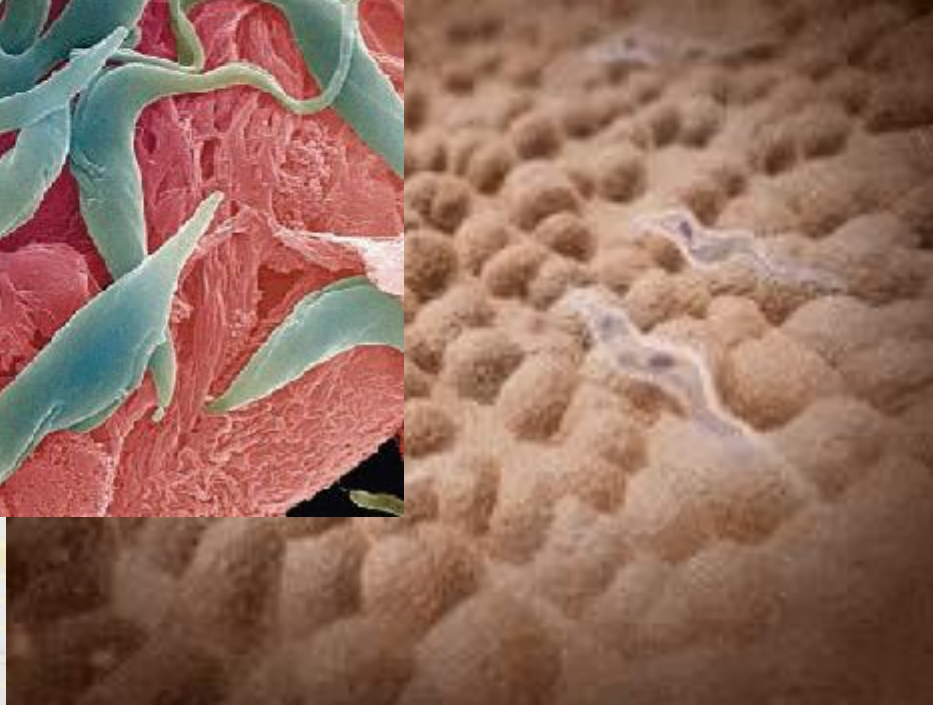
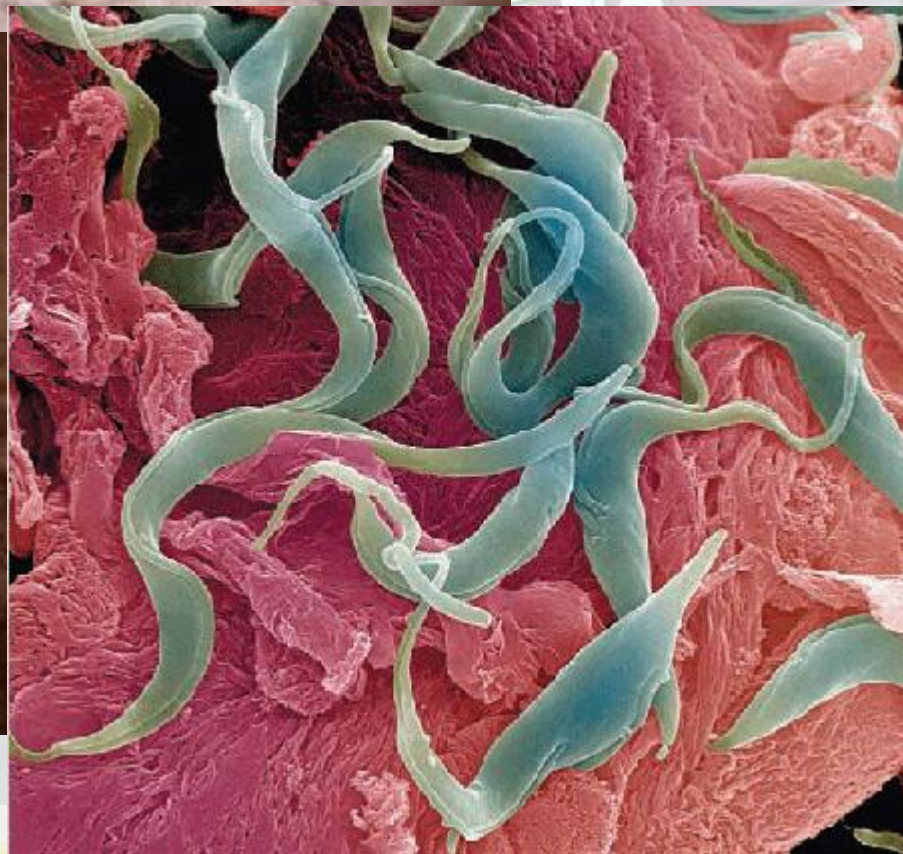
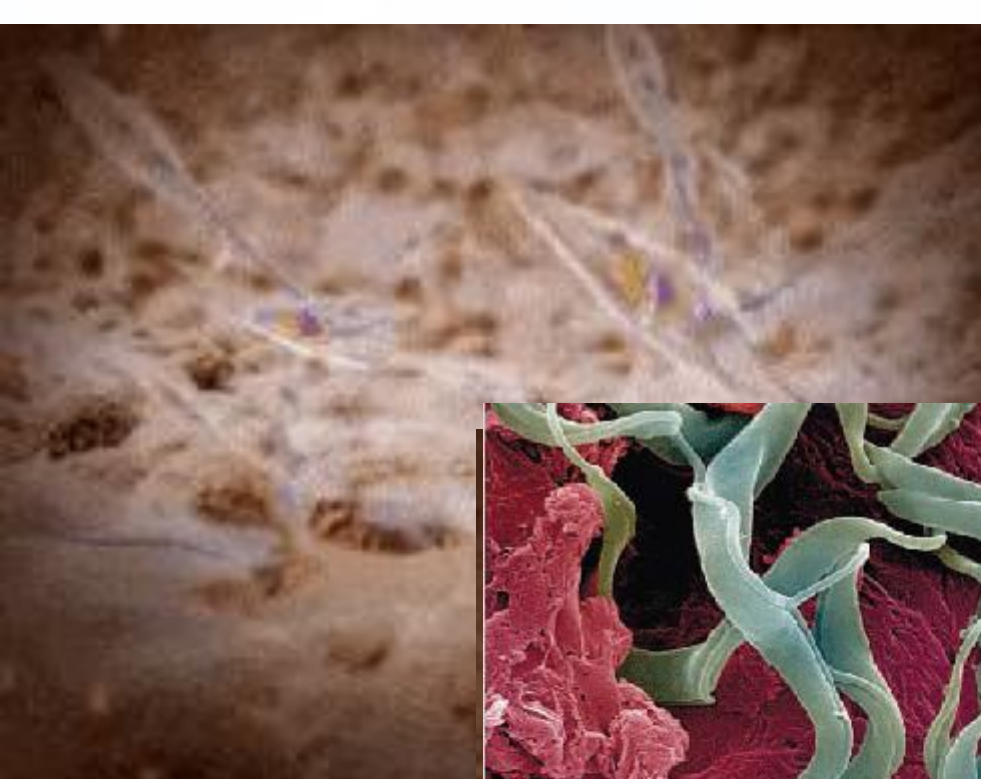
Tripomastigotos metacíclicos en el intestino

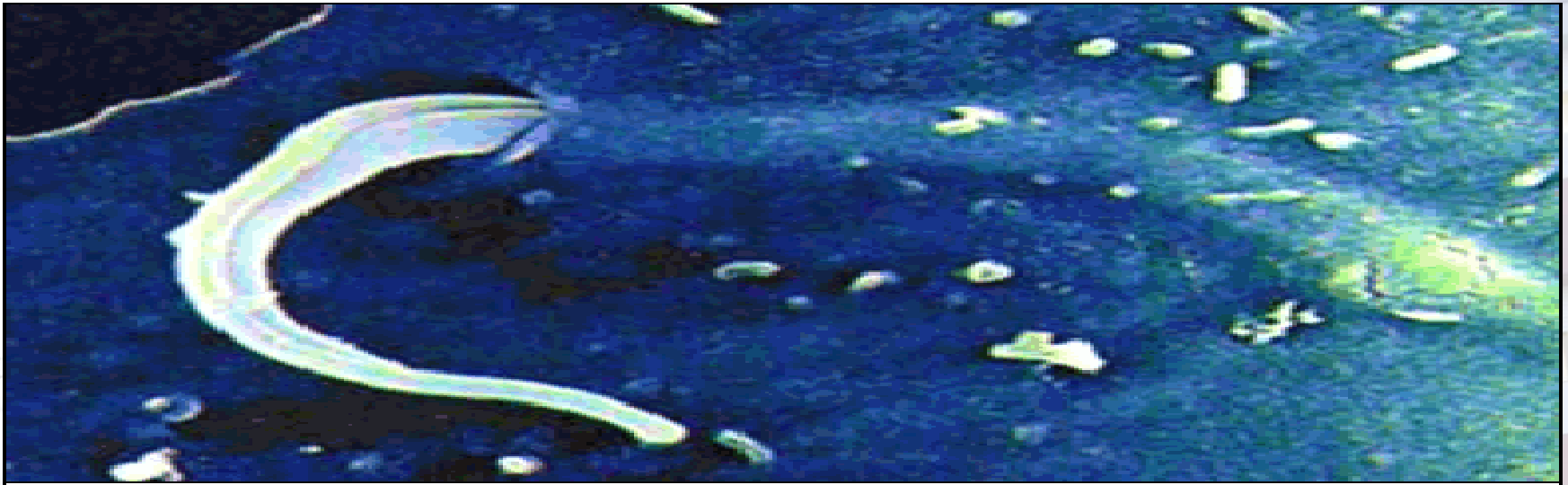


6 Epimastigoto en el estómago



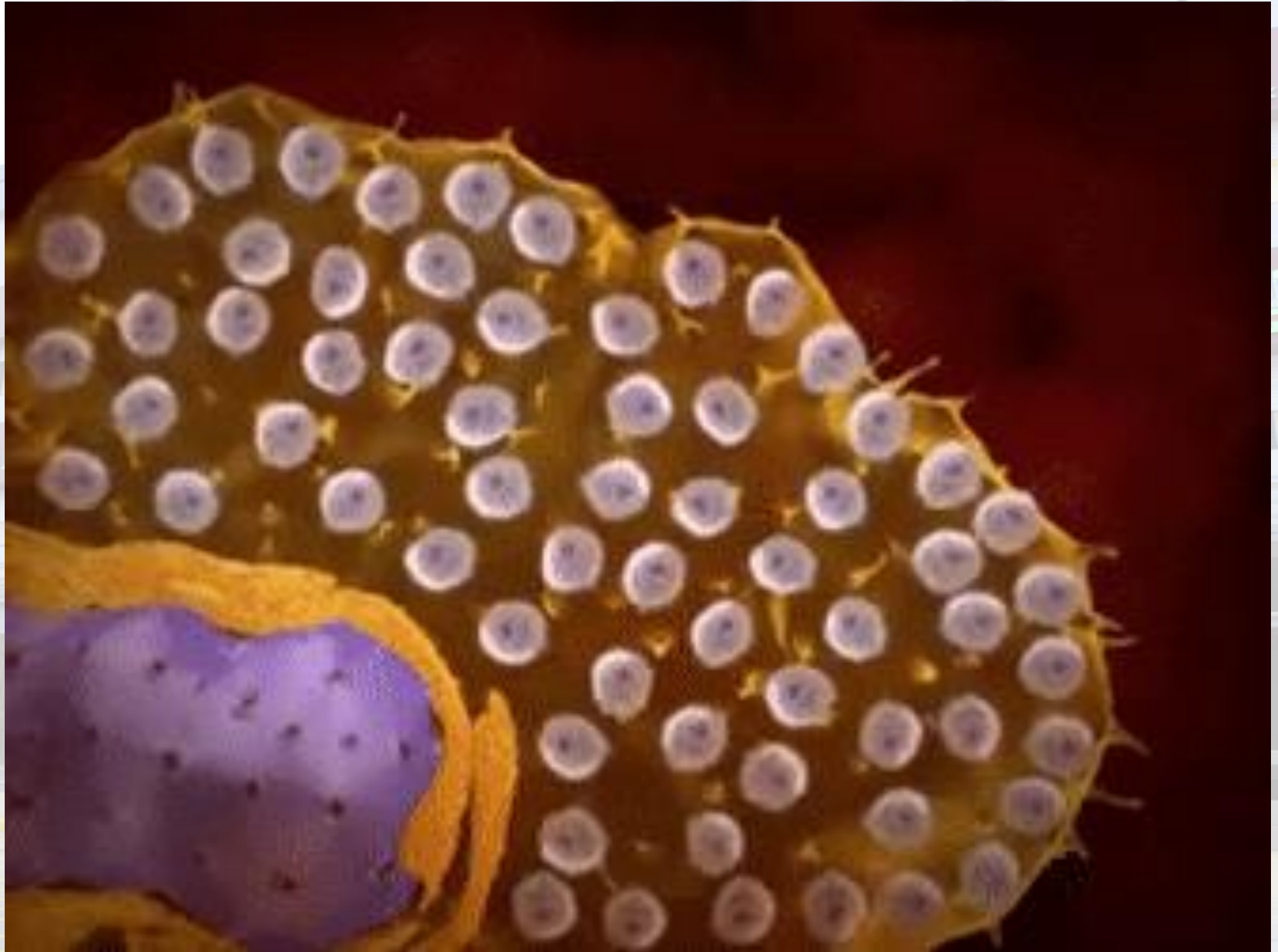
**i** = Inicio de la infección  
**d** = Diagnóstico posible

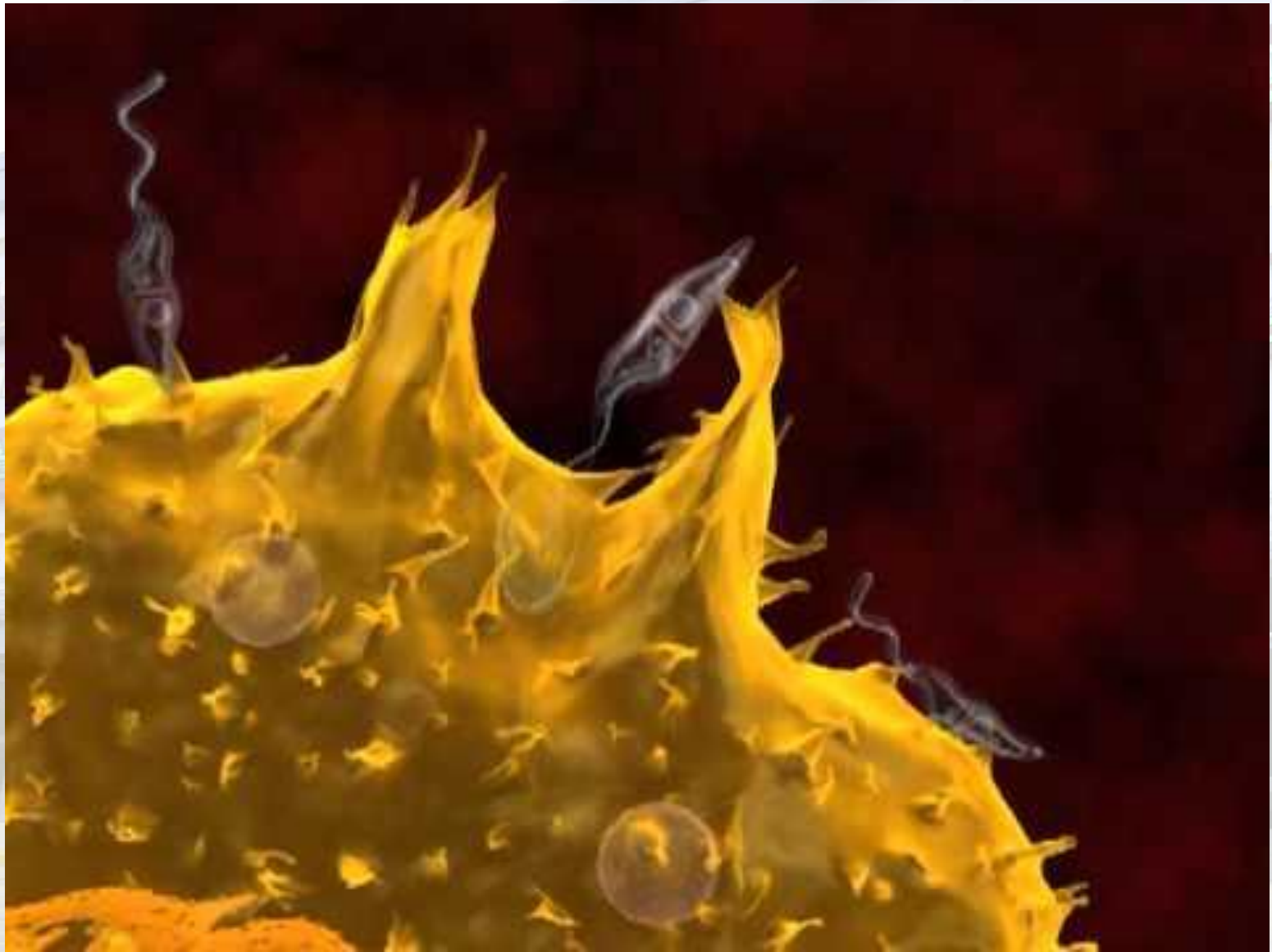


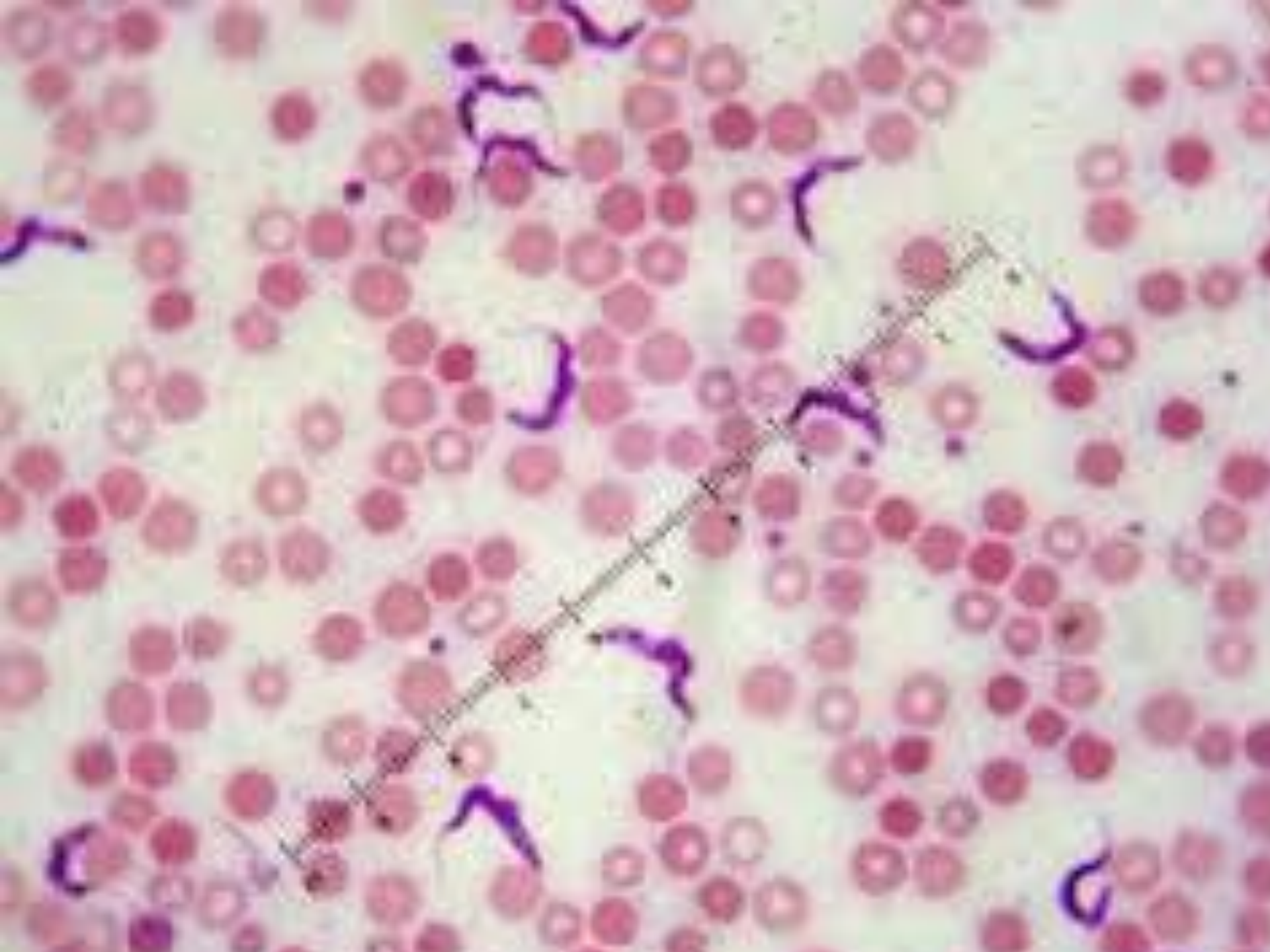


**Imagen 5, se observa la magnificación en microscopia electrónica de un tripomastigote penetrando una célula humana.**



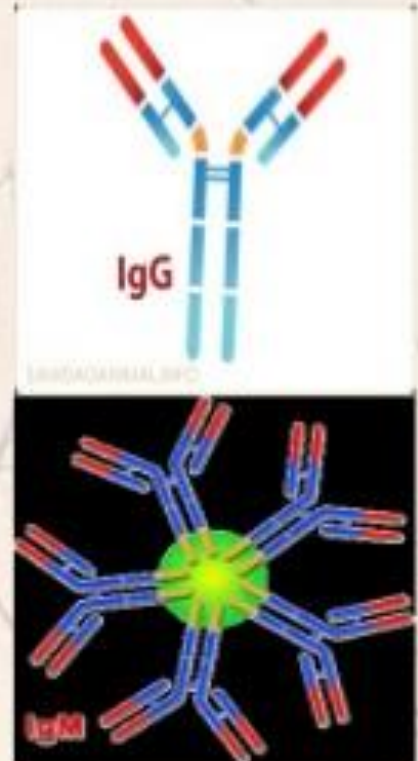






# Inmunidad en el Chagas

- La infección por *T. cruzi* induce una buena inmunidad
- Los parásitos tienen mecanismos para evadir la respuesta inmune
- El huésped produce Ac específicos de tipo IgG e IgM y en la inmunidad celular participan activamente los Macrófagos.
- En el daño tisular se ha sugerido que exista una relación de tipo autoinmune.
- Hasta el momento no existe ninguna vacuna que proteja de la infección.



Anticuerpos y autoanticuerpos



Respuesta inmune

Autoinmunidad  
Fibrosis



Hipersensibilidad retardada

**PARÁSITO**

Transtornos microvasculares

Transtornos autonómicos



Disautonomía  
Arritmias

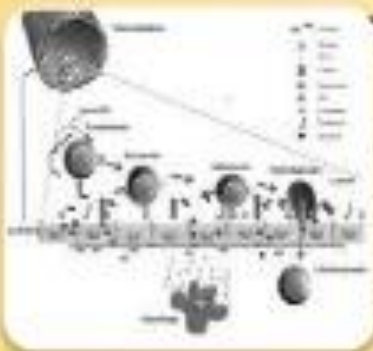


Trombosis plaquetaria





**DISAUTONOMÍA:** esta teoría tiene sus orígenes en el año 1922 Carlos Chagas



**TEORIA MICROVASCULAR:** Se realizaron estudios in vitro que han mostrado que podría existir un efecto directo del parásito o a través de mecanismo autoinmune actuando sobre el endotelio

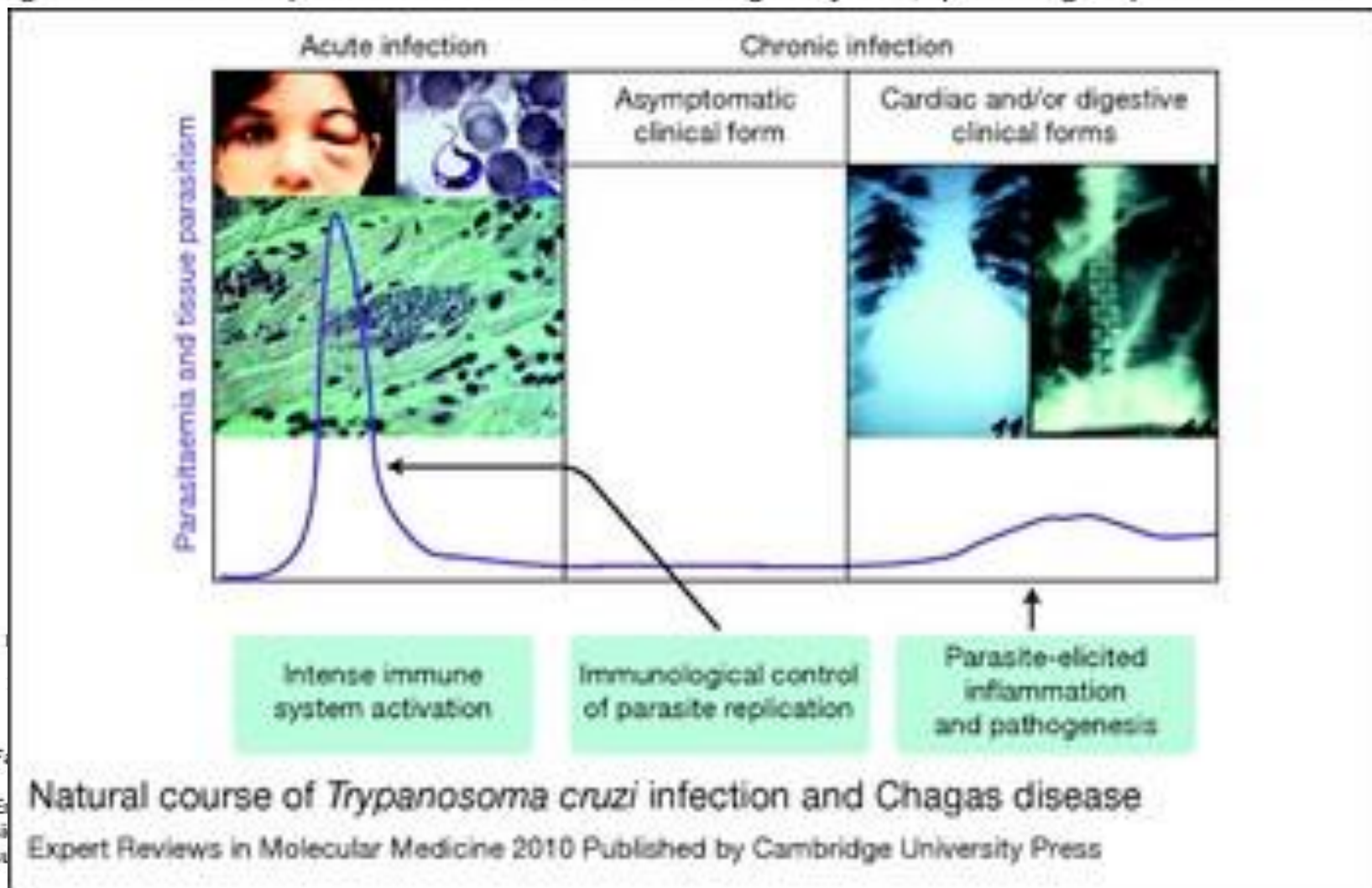


**DAÑO DIRECTO:** El grado de agresión del parásito dependería de propiedades genéticas propias del parásito y del huésped.

# **Stress-Induced Proliferation and Cell Cycle Plasticity of Intracellular *Trypanosoma cruzi* Amastigotes**



al. 2005), donde se demuestra que las células NK tienen una subpoblación NK CD1d que regula negativamente la respuesta inflamatoria en la fase aguda y otra, que la regula positivamente.



### Inmunidad humoral

Aun cuando en la fase aguda parecieran ser fundamental en el control de la infección, en la fase crónica su rol no es tan claro. Kretzli y colaboradores (Kretzli and Brener 1982) han descrito la presencia de anticuerpos con la capacidad de inducir lisis de los tripomastigotes por el complemento, y su presencia se ha asociado a la presencia del parásito ya que su título disminuye en los pacientes curados (Cordeiro, Martins-Filho et al. 2001). Sin embargo, lo anterior es paradójico ya que el parásito persiste en el hospedero a pesar de la presencia de este anticuerpo y de complemento. Por otra parte la transferencia pasiva de anticuerpos ha demostrado que induce protección en animales experimentales por lo cual deben tener por lo menos un rol coadyuvante durante esta fase.

[MBio](#). 2018 Jul 10;9(4). pii: e00673-18. doi:  
10.1128/mBio.00673-18.

## **Stress-Induced Proliferation and Cell Cycle Plasticity of Intracellular *Trypanosoma cruzi* Amastigotes**

Parasite growth plasticity was evident and characterized by rapid and reversible **suppression of amastigote proliferation in response to exogenous nutrient restriction or exposure to metabolic inhibitors that target glucose metabolism or mitochondrial respiration.**

In most instances, reduced parasite proliferation was accompanied by the accumulation of amastigote populations in the G<sub>1</sub> phase of the cell cycle, in a manner that was rapidly and fully reversible upon release from the metabolic block

## Trasplante cardíaco para la enfermedad de Chagas

Fernando Saad, MD, PhD\*, Prof. Edmar Alcides Bocchi, MD, PhD\*\*

En los últimos 20 años, los protocolos de inmunosupresión en pacientes sometidos a un trasplante cardíaco, debido a la enfermedad de Chagas, experimentaron por lo menos tres momentos diferentes, y hemos testificado varios cambios y descubrimientos en la reactivación de esta enfermedad luego del trasplante, en la mortalidad, y en el desarrollo de neoplasias. La primera fase fue importante, especialmente, porque hasta ese momento, la enfermedad de Chagas era una contraindicación absoluta para el trasplante cardíaco.

La segunda fase comenzó cuando se realizaron ajustes a los protocolos de inmunosupresión, con dosis más bajas para evitar efectos adversos, especialmente neoplasias.

Hoy en día, las estrategias para cambiar la inmunosupresión, especialmente, la sustitución de micofenolato mofetilo por azatoprina, se muestran efectivas en la reducción de la reactivación de la enfermedad de Chagas.

El trasplante cardíaco para la enfermedad de Chagas es una realidad. Aunque, en comparación con otras etiologías, los pacientes chagásicos trasplantados presentan peculiaridades. En la actualidad, estas dificultades son bien conocidas, proporcionando mejores tratamientos y estrategias preventivas.

**Palabras clave:** Enfermedad de Chagas - Trasplante cardíaco - Reactivación de la inmunosupresión

(*Rev Bras J Cardíaca* 2008; vol 13; 2:88-98)

### Introducción

La enfermedad de Chagas es una tripanosomiasis causada por un protozoo llamado *Trypanosoma cruzi*, el cual es endémico en América Latina desde México hasta el Sur de Argentina y Chile. Generalmente, es transmitido por el contacto con las heces de tripanosomas. También, pueden ocurrir derivados de sangre y transmisión vertical. La forma crónica de esta enfermedad, frecuentemente, compromete al sistema digestivo y al corazón. La forma cardíaca es la más aguda, atacando alrededor del 30% de los pacientes infectados<sup>1</sup>. Esta enfermedad es responsable de hasta el 18% de los casos de insuficiencia

cardíaca (IC) refractaria en Brasil<sup>2</sup>. Las manifestaciones clínicas del daño cardíaco son variables. En los casos más benignos, hay alteraciones del ritmo cardíaco con pequeños cambios en la función diastólica, hasta el bloqueo aurículo-ventricular grave, arritmias ventriculares severas, muerte súbita y daños difusos de la contracción ventricular por agresión crónica del miocardio, que se caracteriza como miocardiopatía chagásica<sup>3</sup>.

Comparada a otras etiologías, la miocardiopatía chagásica es considerada la peor para la IC. Se ha sugerido que una intensa activación inflamatoria, asociada a las arritmias y a una alta incidencia de eventos embólicos, pueden ser los responsables de la exorbitante mortalidad Moccin y col. mostraron que la activación inflamatoria en la enfermedad cardíaca chagásica difiere de la miocardiopatía dilatada (idiopática), y está asociada a la severidad de la IC<sup>4</sup>.

La reactivación de la infección por el *Trypanosoma cruzi* post-trasplante persiste como problema en el seguimiento clínico, sin embargo, en muchos estudios realizados en diferentes órganos y tejidos, se demostró una sobrevida aceptable<sup>5-7</sup>. Con esos resultados, la enfermedad de Chagas ya no representa una contraindicación para el trasplante, y el criterio para la selección de pacientes para trasplante entre los pacientes con enfermedad de Chagas es similar al de aquellos no chagásicos, excepto cuando presentan megacólon o megacisto duodenal, los cuales sí pueden ser considerados como contraindicaciones<sup>8</sup>.

\* Cardiólogo, Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante, Instituto del Corazón (InCor), Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo, Brasil.  
Editor en Jefe de los Archivos Brasileños de Cardiología, São Paulo, Brasil.

\*\* Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo, Jefe de Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante del Instituto del Corazón (InCor), Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo, Brasil.

Correspondencia: Fernando Saad, MD, PhD  
Av. Divino Salvador, 365, ap.201  
Moema, São Paulo, Capital, Brasil.  
CEP: 04038-011  
E-mail: fsaad@ufsc.usp.br

Recibido: 09/03/2008  
Aceptado: 20/08/2008

Los p  
hacen  
celula  
autoin  
se det

# Transmisión



- 1- **Transmisión vectorial** es la principal vía de transmisión (80%), En los humanos se debe a la transmisión vectorial, a través de las heces del *Triatoma*.
- 2- **Vía trasplacentaria**, la infección prenatal por vía trasplacentaria de *Trypanosoma cruzi* en la circulación materna con infección aguda o crónica, es posible
- 3- **Leche materna**, la posibilidad de infección del hijo por la leche de madre que padece enfermedad de Chagas es posible, ha sido verificada clínicamente y cuenta con ratificación experimental.
- 4- **Hemotransfusión**, otro considerable número de infecciones se produce mediante la transfusión de sangre proveniente de donadores con infecciones ignoradas, generando cuadros clínicos agudos en los receptores
- 5- **Ingestión de alimentos contaminados**, como la carne poco cocida de mamíferos silvestres

**LA NACION | SOCIEDAD | CIENCIA**  
Cada día nacen cuatro chicos con el  
parásito del Chagas en el país

1 de julio de 2018 • 20:29

No sólo puede diagnosticarse sino también tratarse, y con un medicamento de bajo costo (gratis para el paciente) fabricado en el país. Sin embargo, la enfermedad de Chagas todavía es un flagelo en la Argentina: todos los años nacen alrededor de 1400 chicos infectados con el parásito que la provoca, alrededor de cuatro por día.



5/10/2017 - 6:01 Clarin.com

**30%**

disminuyó en los últimos años el uso del preservativo, según estimaciones del Ministerio de Salud de la Nación.

**1.600.000**

personas tienen Chagas en la Argentina, casi el 4% de la población. Cada año surgen cerca de 1.300 casos congénitos.

**10.312**

diagnósticos de tuberculosis se hicieron en 2016 en el país. Casi el 50%, en la ciudad de Buenos Aires y el Conurbano.

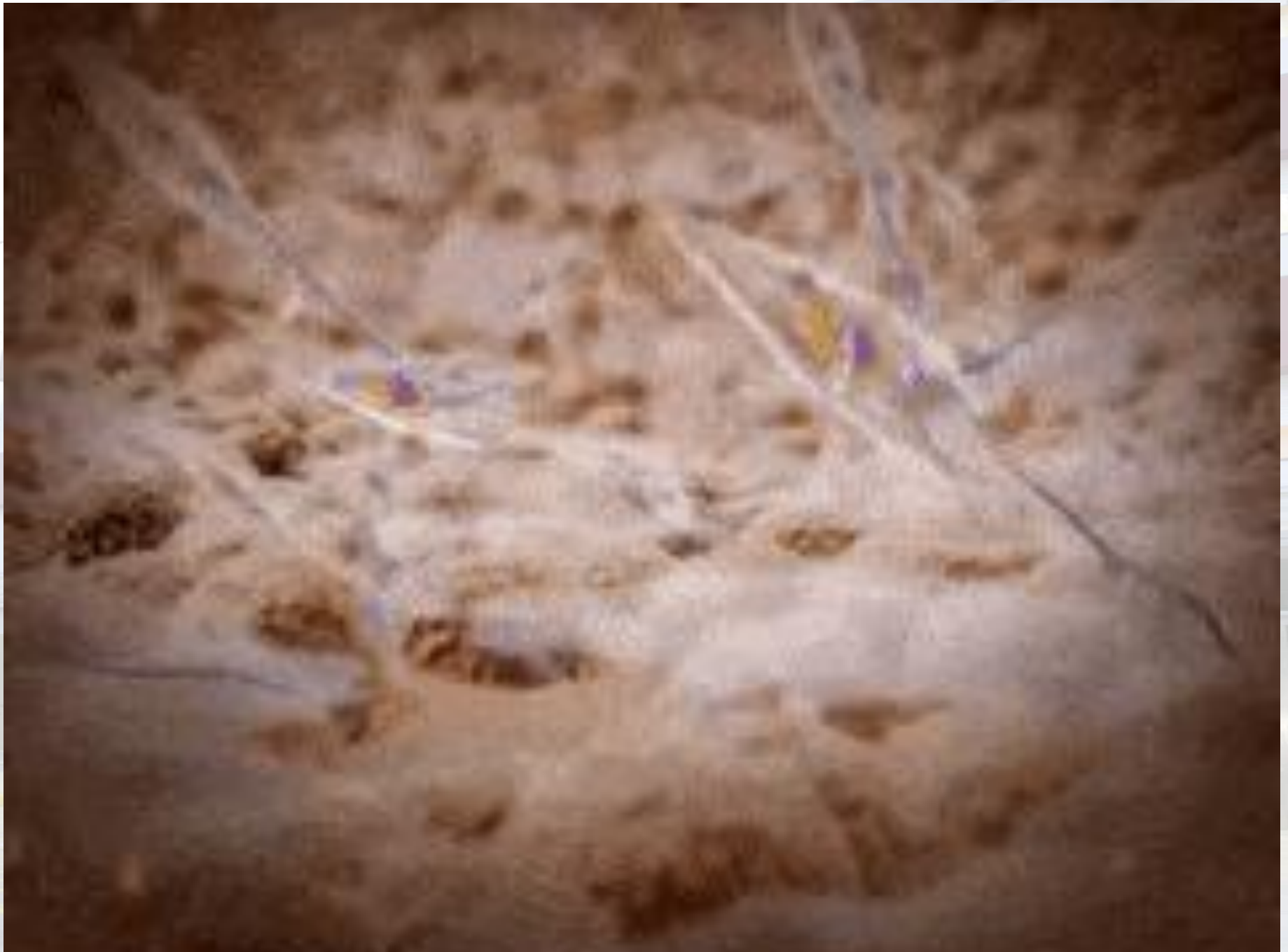
**7.300.000**

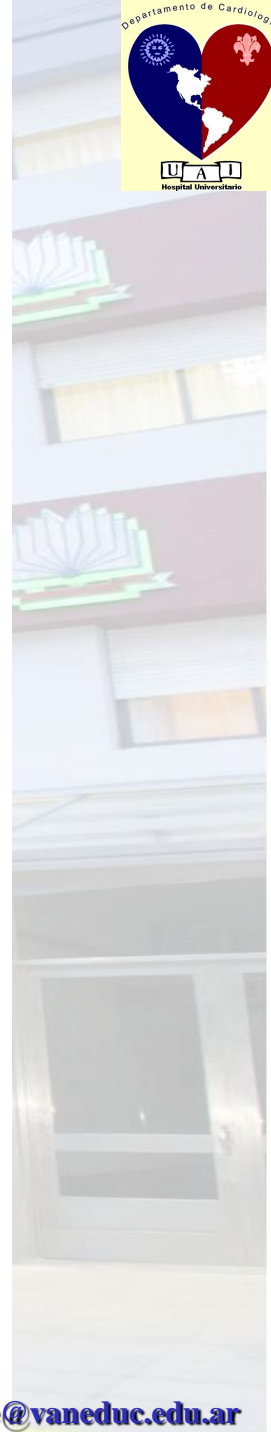
personas están expuestas al Chagas en Argentina. Prevén controlar el contagio en 300.000 viviendas para 2018.

**18,4%**

subieron los casos de sífilis en el país, de 2016 a 2017. El contagio de madre a feto, 8,6% (datos oficiales provisorios).



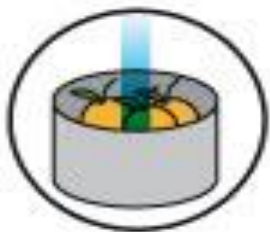




# ¿Cómo combatirlo?



Mantener las viviendas limpias y en buen estado.



Lavar bien los alimentos antes de consumirlos.



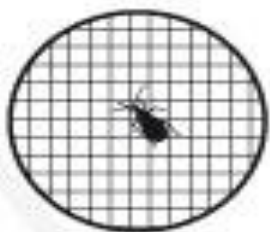
Evitar materiales de construcción cerca de la casa.



Mantener la casa ventilada y bien iluminada.



Limpiar detrás de los cuadros y muebles.



Si es posible, colocar mallas y protectores de insectos en ventanas y puertas.



Alejar la cama, enseres y demás muebles, de la pared.



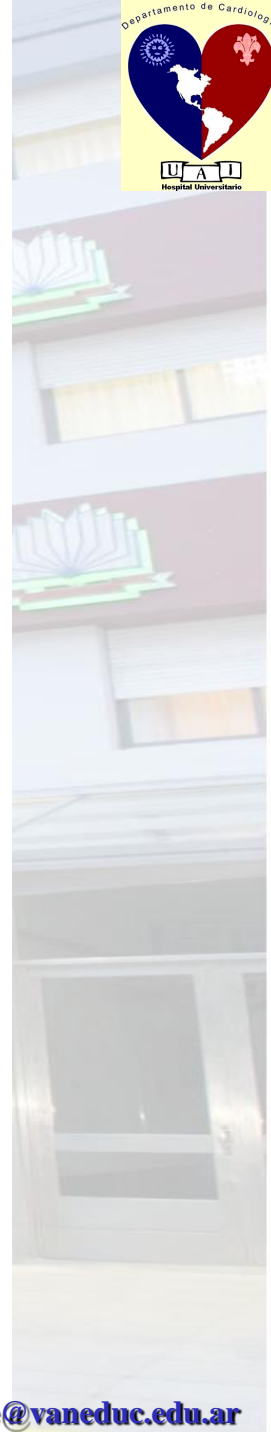
Tener a los animales en lugares limpios, seguros y alejados de la casa.



Los colchones y muebles de tela, deben estar forrados.



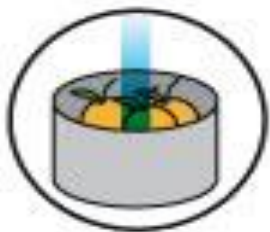
Realizar una fumigación semestral.



# ¿Cómo combatirlo?



Mantener las viviendas limpias y en buen estado.



Lavar bien los alimentos antes de consumirlos.



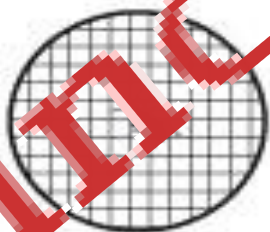
Evitar materiales de construcción cerca de la casa.



Mantener la casa ventilada bien y minada.



Limpiar detrás de los cuadros y muebles.



Si es posible, colocar mallas y protectores de insectos en ventanas y puertas.



Alejar la cama, enseres y demás muebles, de la pared.



Tener a los animales en lugares limpios, seguros y alejados de la casa.



Los colchones y muebles de tela, deben estar forrados.

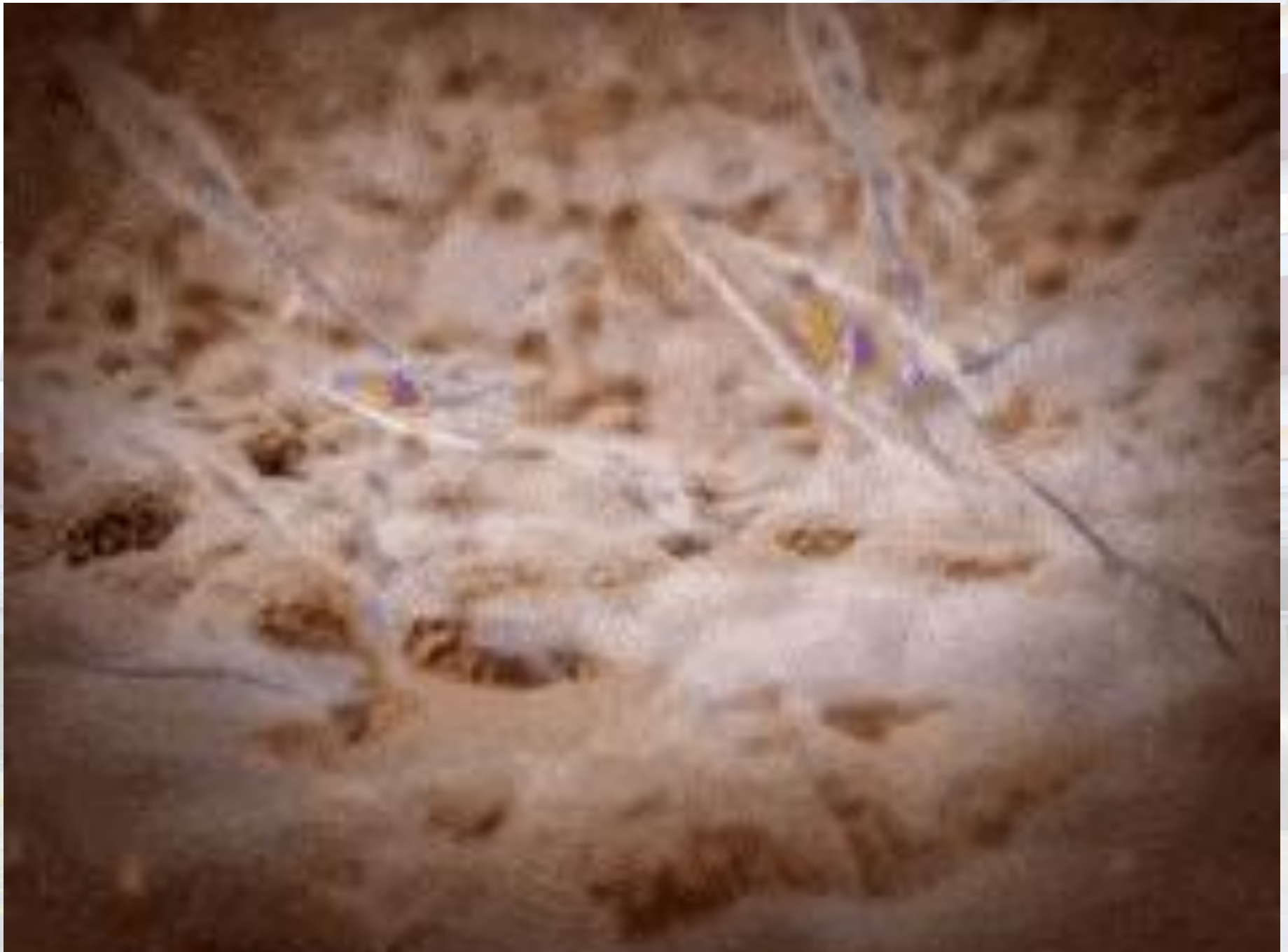


Realizar una fumigación semestral.

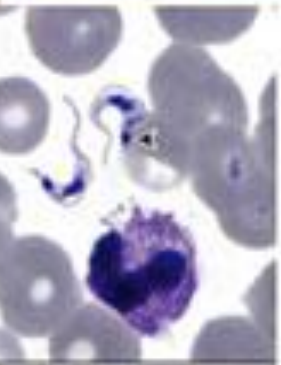
**ALERTA VITICOLA**



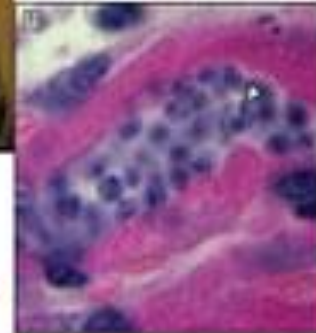
Tiempo de WhatsApp



# FASES CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN



- 10 años - décadas
- Asintomática
- Serología positiva
- Xenodiagnóstico ¿?
- PCR



Aguda → Indeterminada → Crónica

- 2 a 4 meses
- Asintomática o con pocas manifestaciones, algunas severas
- Examen directo

- Serología positiva / PCR
- Enfermedad cardíaca (leve/severa)  
20 - 30 % de pacientes indetermin.
- Enfermedad de tracto GI
- Enfermedad neurológica
- Expectativa de vida menos de 9 a.

Tratamientos disponibles:

- Benznidazol 5 - 7.5 mg/kg/día
- Nifurtimox 8 - 10 mg/kg/día por 60 -90 d.

**DNDi**

Drugs for Neglected Diseases initiative



# La fase aguda



## - Fase aguda

Los tripomastigotes metacíclicos provocan una reacción inflamatoria local en el sitio de entrada, y en poco tiempo son fagocitados por los macrófagos en los cuales empiezan a multiplicarse (amastigotos) ya que son capaces de escapar de la vacuola fagocítica.

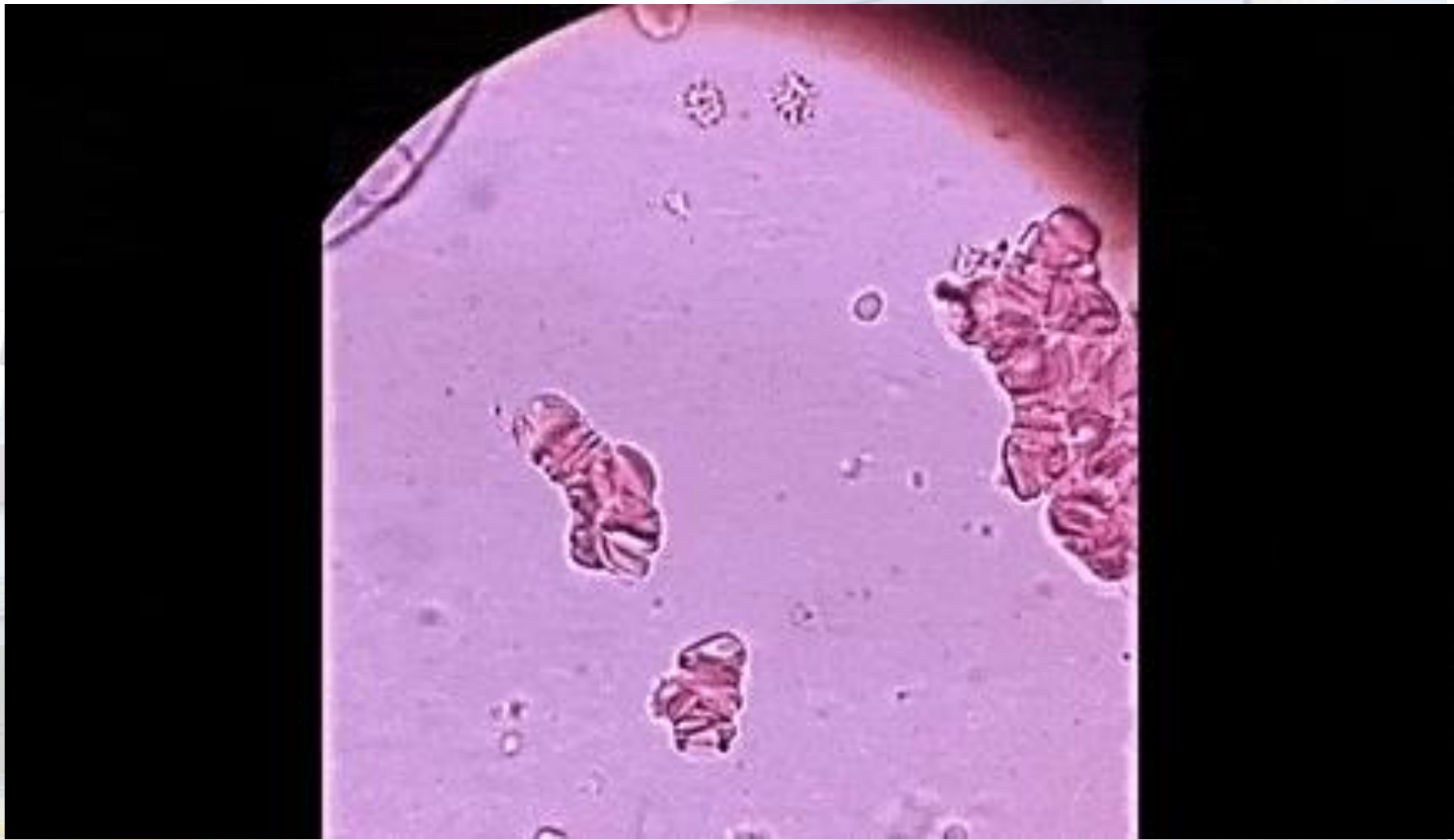
La lesión inflamatoria causada por *T. cruzi* en el sitio de entrada se denomina **chagoma**.

Los músculos, incluido el miocardio, son los tejidos más fuertemente parasitados lo que puede causar miocarditis y necrosis.

Puede encontrarse una linfocitosis acompañada de elevadas parasitemias y leve elevación de los niveles de transaminasas en la enfermedad aguda. (hepatoesplenomegalia, febrícula, adenopatías)

En algunos pacientes, los parásitos se pueden encontrar en el líquido cefalorraquídeo







## Puerta de Entradas

## Tipicidad

## Formas de Comienzo

1.- Con puerta de Entrada Aparente

Complejo oftalmoganglionar

Chagoma de Inoculación

2.- Con puerta de Entrada Aparente

a) Forma Típicas

1- Chagoma Hematógeno

2- Lipochagoma

3-Edema

b) Forma Atípicas

1-Febril

2-Visceral (hepatoespleno)

3-Cardiaca

4-Neurológica

5- Digestiva, etc

Lab. Parasitologia - Hospital Dr. "Luís Carlos MacGennep"



# Fase aguda

- Período de incubación 1 a 2 semanas
- Parasitemia elevada
- Habitualmente asintomática
- Síntomas inespecíficos:
  - CEG, fiebre, edema, mialgias y artralgias
  - Hepatoesplenomegalia
  - Signos clínicos de puerta de entrada
  - Presentación grave (<1%): meningoencefalitis o miocarditis (niños, inmunocomprometidos)
- Duración total: 4 a 8 semanas



Romaña sign



Chagoma

## 1. FASE AGUDA

Duración

20-30 días

---

### SÍNTOMAS

Malestar general.  
Inflamación de los ganglios.

El 5 % presenta alteración ocular



Párpados inflamados

## 2. FASE INTERMEDIA

Duración

10-20 años

---

### NO HAY SÍNTOMAS

El 50 % de los enfermos están en esta fase

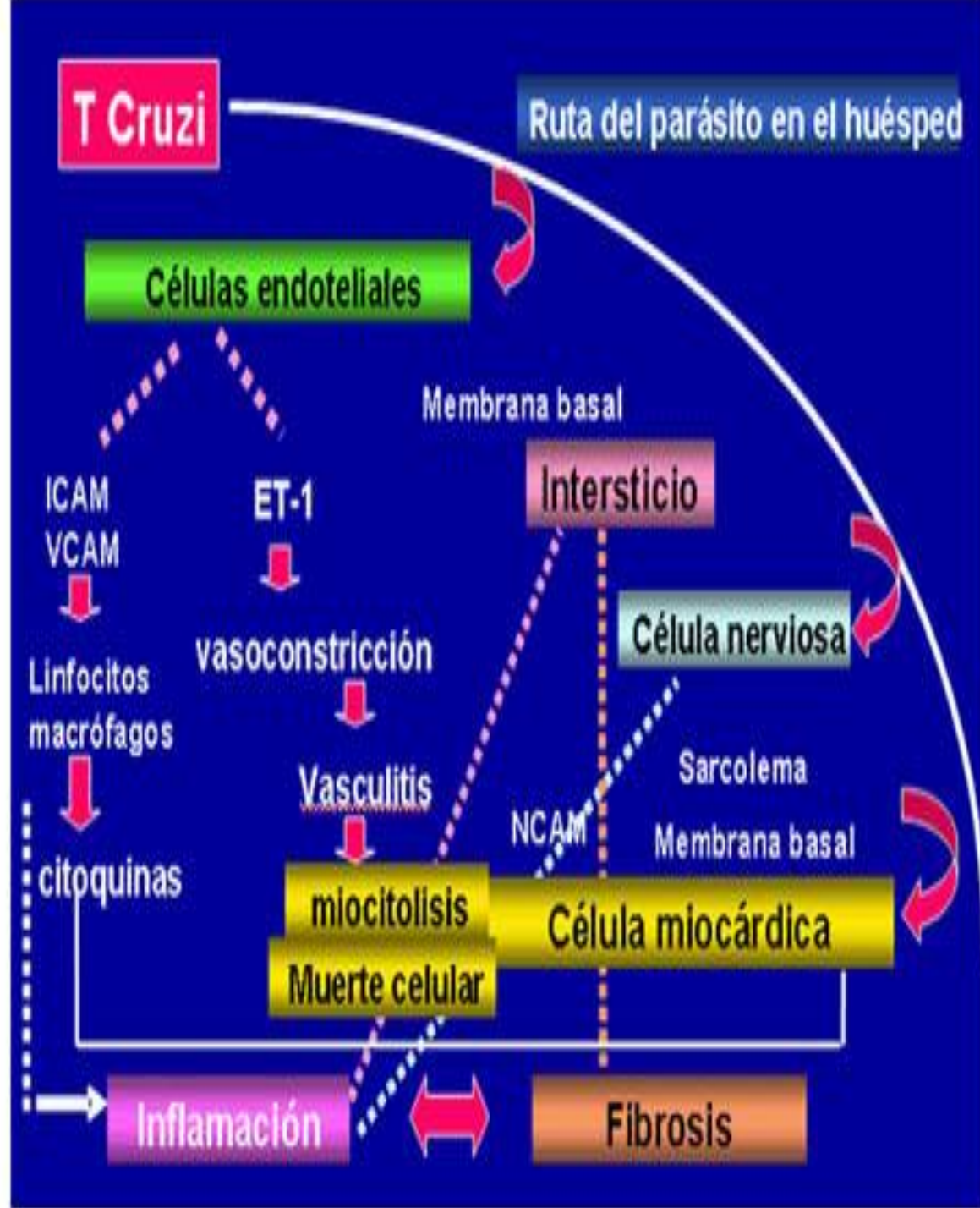
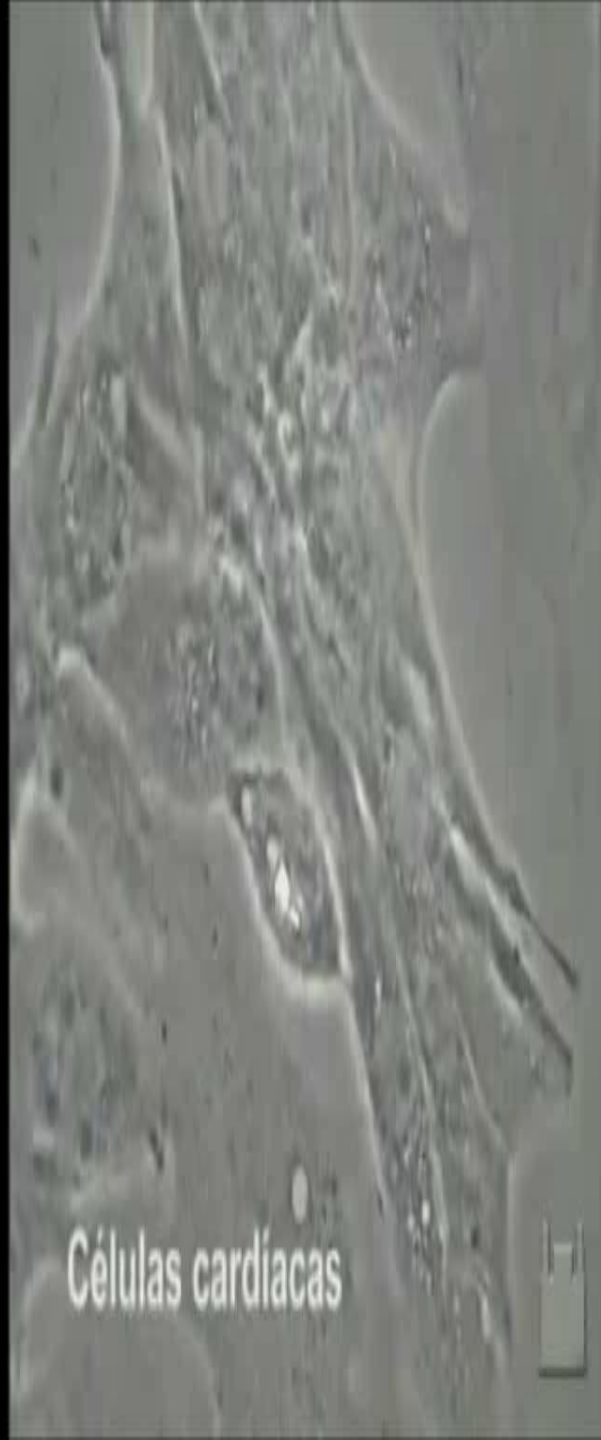


## ENFERMEDAD DE CHAGAS – SU PERIODO AGUDO

Distintas especialidades alguna de cuyas patologías tienen síntomas semejantes a los del periodo agudo de la Enfermedad de Chagas

ESPECIALIDAD	SINTOMAS O CUADROS SISTEMICOS DEL CHAGAS AGUDO
ALERGIA	EXANTEMA MORBILIFORME O MACULOSO
CARDIOLOGIA	MANIFESTACIONES CLINICAS, E.C.G. Y RADIOLOGICAS
CLINICA MEDICA	DIVERSOS SINTOMAS Y CUADROS SISTEMICOS
DERMATOLOGIA	CHAGOMA DE INOCULACION, CHAG. HEMATOGENO, EXANTEMA
GASTROENTEROLOGIA	HEPATO-ESPLENOMEGALIA, VOMITOS, DIARREA
HEMATOLOGIA	ANEMIA INTENSA Y ELEVADAS LEUCOCITOSIS
INFECTOLOGIA	TODOS, CORRESPONDE A LA ESPECIALIDAD
NEFROLOGIA	EDEMA GENERALIZADO O DE MIEMBROS INFERIORES
NEONATOLOGIA	CHAGAS CONNATAL O CONGENITO
NEUMONOLOGIA	BRONQUITIS
NEUROLOGIA	IRRITABILIDAD, CONVULSIONES (MENINGOENCEFALITIS)
OBSTETRICIA	ABORTOS, MORTINATOS
ODONTOLOGIA	CHAG. DE INOCULACION EN MEJILLA SIMULANDO FLEMON DENTAL
OFTALMOLOGIA	COMPLEJO OFTALMOGANGLIONAR O SIGNO DE ROMAÑA
OTORRINILARINGOLOGIA	S. DE ROMAÑA TOMADO POR SINUSITIS FRONTAL O ETMOIDAL
PEDIATRIA	TODOS, 80% DE LOS AGUDOS SON NIÑOS MENORES DE 10 AÑOS
UROLOGIA	ORQUIEPIDIDIMITIS

La agresividad de la fase aguda depende de la respuesta inmune del huésped





# Acute *Trypanosoma cruzi* infection



Hyperergic immune response  
Persistence of many parasites in the host  
(immunodepression of the host)

Periodic recirculation of the parasite

Strong delayed hypersensitive response

Dilated microcirculation  
ischemic lesions due to steal phenomenon and low perfusion in border zones

Myocardial aneurism and SA and AV nodes injuries

Arrhythmia      Sudden death

## Chronic phase of Chagas disease



Myocarditis and fibrosis

Extracellular matrix alterations

Ventricular dilation

Chronic heart failure

Adequate immune response

Low number of parasites remaining in the host

Weak delayed hypersensitive response

Weak inflammation, hypertrophy or fibrosis of the myocardium

Indeterminate form

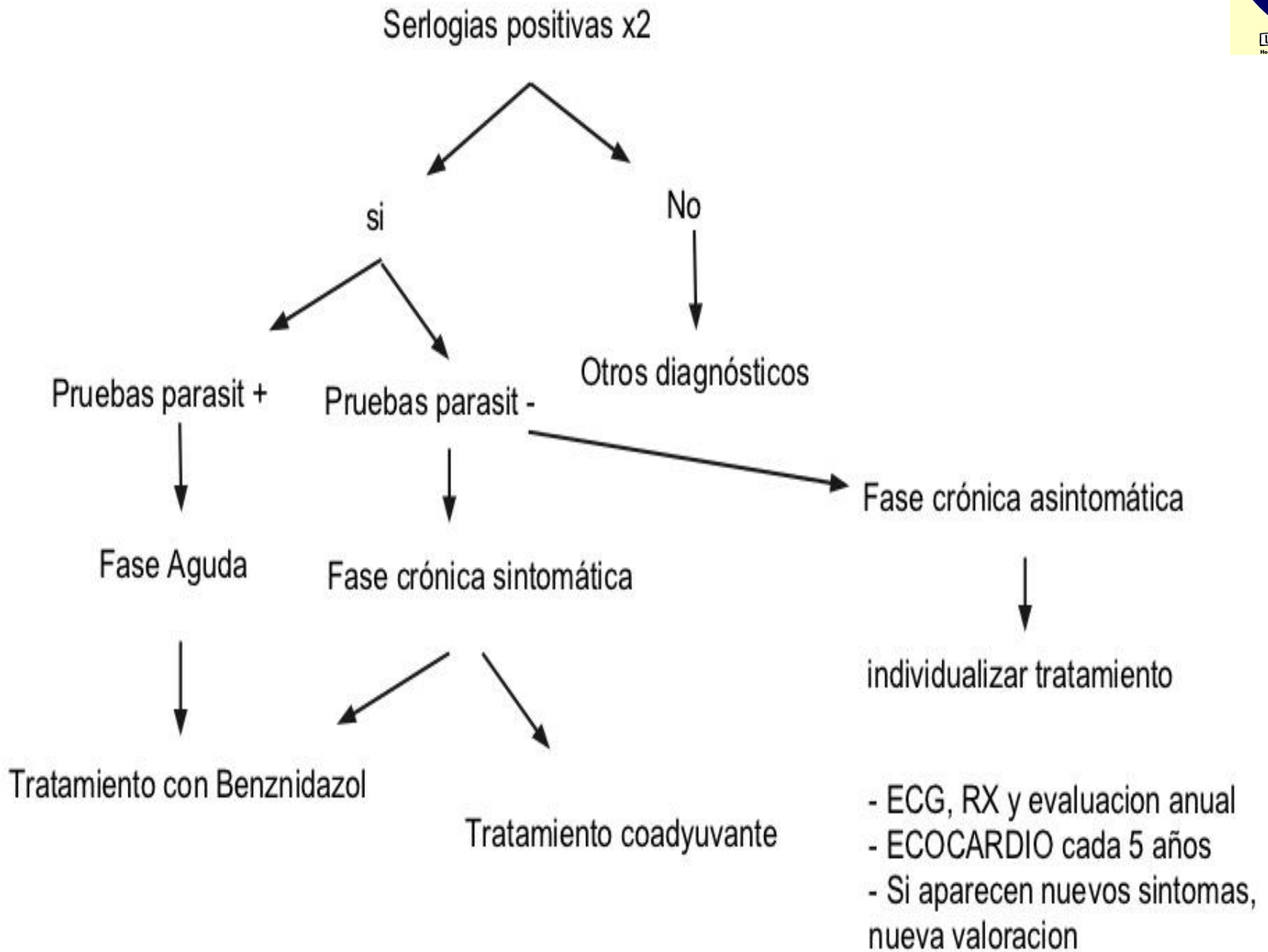
# Tratamiento antiparasitario de la fase aguda



# DEBEN TRATARSE

Toda infección aguda, independiente de la edad.

- Todos los pacientes infectados hasta 15 años de edad.
- En las reactivaciones.
- Pueden tratarse los adultos con infección crónica de cualquier edad aunque los resultados presentan controversias en cuanto a su eficacia



# Tratamiento

- **Nifurtimox**, desarrollado en 1960 por Bayer. 8-10 mg/kg/día vo en 3 dosis durante 60 días
- **Benznidazol**, desarrollado en 1974 por Roche. 5 mg/kg/día vo en 2 dosis durante 60 días

Ambos están anticuados, se desarrollaron inicialmente a partir de la investigación veterinaria

- En la **fase aguda**, la administración de estos medicamentos ayuda a controlar la enfermedad y disminuyen la probabilidad de cronicidad en más de un 90% de los casos.
- **Fase indeterminada**. Tratamiento efectivo pero la demostración de curación puede tardar años.
- En **fase crónica** poco eficaz y no experiencia (<50% de tasas de remisión)

# La fase crónica

### 3. FASE CRÓNICA

Duración

# Mal de Chagas; la muerte silenciosa



Tras quince años  
sin molestias,  
puede devenir la  
muerte

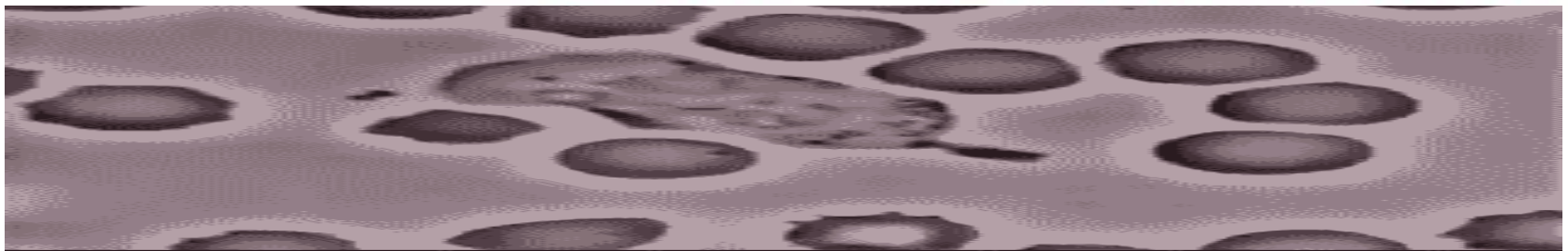
o ataques cardiacos

Fuente INSTITUTO NACIONAL DE PARASITOLOGIA [WWW.AN.LIS.GOV.AR](http://WWW.AN.LIS.GOV.AR)

## - Fase crónica

Durante la infección crónica, se produce un equilibrio entre los los niveles de inflamación y la respuesta inmunológica. Este equilibrio determinará el nivel de inflamación, daño tisular y progresión de la enfermedad.

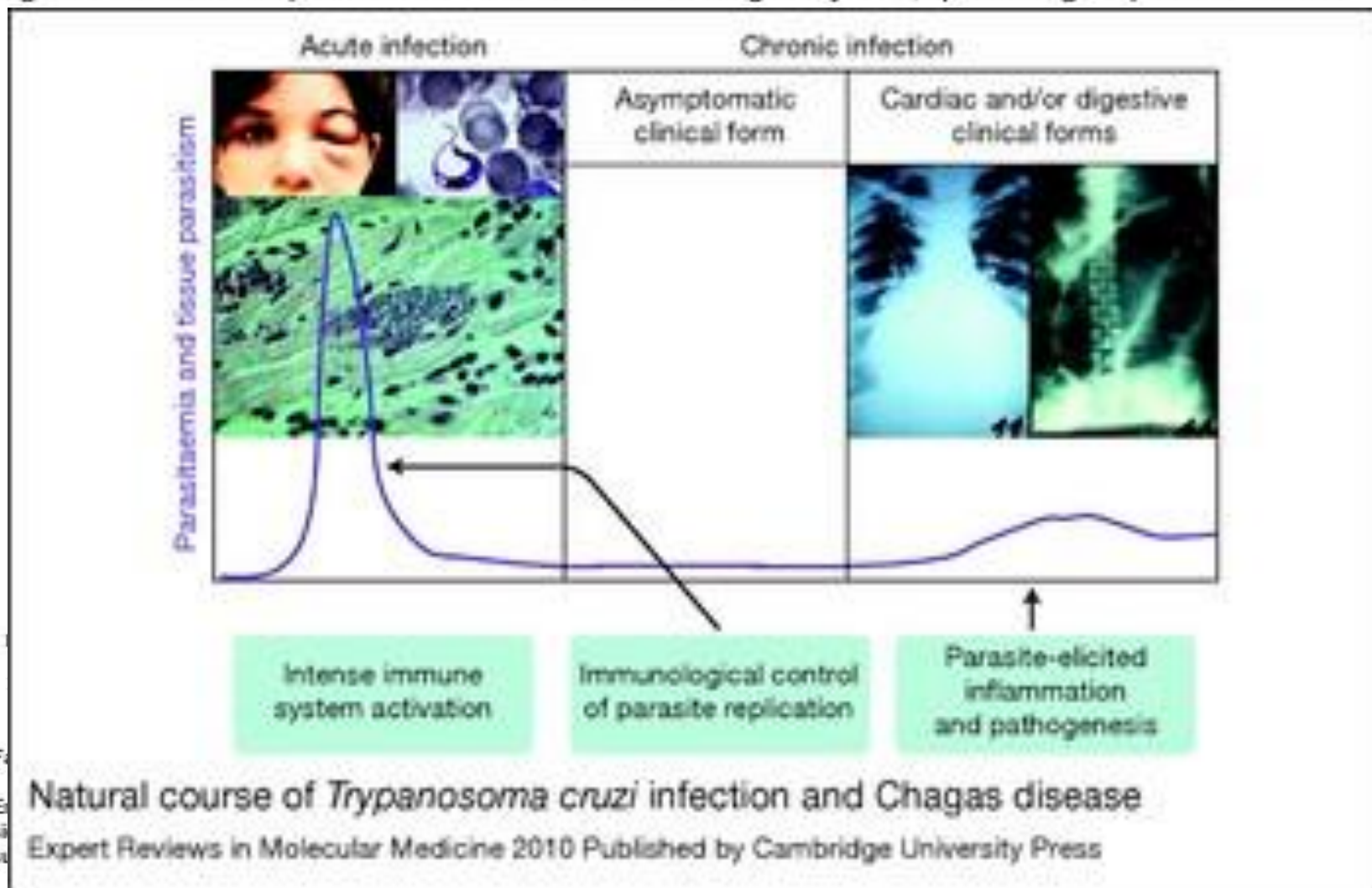
PARASITEMIA ---> INFLAMACIÓN <----> RESPUESTA INMUNOLÓGICA



Si la respuesta inmunológica es ineficiente, conduce a daños en los tejidos y tanto la carga de parásitos como la inflamación aumentan. Por el contrario, una respuesta inmune bien ejecutado, se baja carga parasitaria, y las consecuencias inflamatorias se mantienen al mínimo



al. 2005), donde se demuestra que las células NK tienen una subpoblación NK CD1d que regula negativamente la respuesta inflamatoria en la fase aguda y otra, que la regula positivamente.



### Inmunidad humoral

Aun cuando en la fase aguda parecieran ser fundamental en el control de la infección, en la fase crónica su rol no es tan claro. Kretzli y colaboradores (Kretzli and Brener 1982) han descrito la presencia de anticuerpos con la capacidad de inducir lisis de los tripomastigotes por el complemento, y su presencia se ha asociado a la presencia del parásito ya que su título disminuye en los pacientes curados (Cordeiro, Martins-Filho et al. 2001). Sin embargo, lo anterior es paradójico ya que el parásito persiste en el hospedero a pesar de la presencia de este anticuerpo y de complemento. Por otra parte la transferencia pasiva de anticuerpos ha demostrado que induce protección en animales experimentales por lo cual deben tener por lo menos un rol coadyuvante durante esta fase.

# Patogenia

## - Fase crónica

1. Indeterminada: Latente o asintomática
2. Sintomática: Cardíaca o digestiva

### Miocardiopatía chagásica

Se caracteriza por fibrosis en el intersticio y debilitamiento de la pared cardíaca, en especial a expensas del ventrículo derecho produciendo una dilatación ventricular bilateral. Esta fibrosis o cicatrización afecta al sistema de conducción eléctrica del corazón principalmente la rama derecha del haz de His.

Clínica:

- Signos de insuficiencia cardíaca derecha (Edemas maleolares, IY, hepatomegalia)
- Trastornos sobre el sistema de conducción cardíaca especialmente extrasístoles (palpitaciones) y en el ECG morfología de Bloqueo de rama derecha
- Taquicardia ventricular --> Muerte súbita.



## Fase Crónica:

- Reducida parasitemia.
- Lesiones típicas en corazón y tubo digestivo.
- Miocarditis, con edema intersticial e infiltrado mononuclear.
- Se forman nidos. Mientras este intacto no hay reacción inflamatoria.
- La inflamación alcanza subendocardio, tejido adiposo del epicardio y ganglios nerviosos. -También altera el sistema de conducción.
- Puede haber muerte súbita. O insuficiencia cardiaca congestiva.
- Cardiomegalia, hipertrofia ventricular, y dilatación. Bloqueo de rama derecha del haz de Hiz.
- Rango de vida 5 años.
- Megavicerias.
- Infección transplacentaria.

## - Fase crónica

### Afectación digestiva

Dilatación enorme e hipertrofia muscular de esófago o colon son las principales manifestaciones digestivas. (Megacólon y megaesófago)

Compromiso parasitario de las neuronas del plexo de Auerbach (simpático y parasimpático) y Meissner ( parasimpático) + células lisas y estriadas de m.liso y estriado de esófago, duodeno y colon.

### **Denervación neurovegetativa ---> Dilatación de órgano hueco**

Clinica:

- Megaesófago avanzado ---> Riego elevado de desnutrición
- Deterioro de la calidad de vida por el estreñimiento.
- Muerte: Volvulización, perforación..



# Miocardiopatía Chagásica

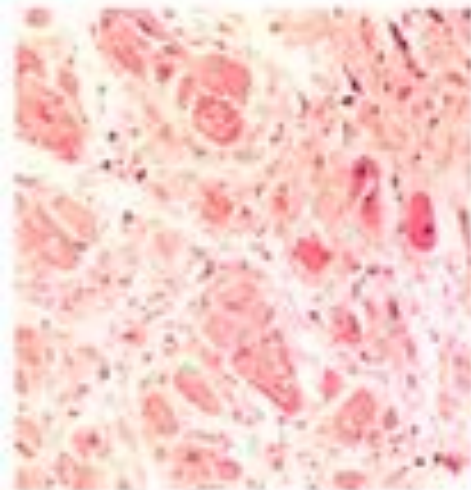
## TABLA 3. Hallazgos ecocardiográficos más frecuentes en la cardiopatía chagásica



- Alteraciones segmentarias de la contractilidad miocárdica (el 75% de los casos). Las regiones más frecuentemente afectadas son la pared posteroinferior y el ápex del ventrículo izquierdo
- Aneurismas en el ápex del ventrículo izquierdo (de morfología y tamaño variable, pero de cuello estrecho y frecuentemente con trombos murales)
- Hipocinesia o acinesia de la pared posteroinferior
- Afección de la porción basal del septo anterior, con acinesia e incluso formación de aneurismas subaórticos
- Miocardiopatía dilatada
- Dilatación y disfunción del ventrículo derecho

# Cardiomiopatia Chagásica

- ✓ Transtornos avançados de condução de estímulo
- ✓ Frequência mais elevada de EV e pior prognóstico (Guerrero *et al.*, 1985)
- ✓ Denervação do SNIC (Oliveira, 1985)
- ✓ Fibrose miocárdica (Barreto *et al.*, 1989)
- ✓ Tromboembolismo (Rossi *et al.*, 1984)
- ✓ Aneurisma ventricular (Bestetti e Mucillo, 1997)
- ✓ Baixa condição sócio-econômica (Lopes *et al.*, 1995)



**DIAGNÓSTICO! DIAGNÓSTICO! DIAGNÓSTICO!**  
**TRATAMIENTO! TRATAMIENTO!**

# Pruebas diagnosticas en busca de miocardiopatía chagastica



## **TECNICAS PARASITOLOGICAS DIRECTAS**

Son procedimientos que tienen la virtud de poder obtener el resultado en 30 a 60 minutos de trabajo en el laboratorio

Los que se emplean comúnmente son el Strout, Microhematocrito, Microtubo, la Gota fresca, la Gota gruesa.

Estos cuatro últimos son apropiados para emplear en niños y neonatos por el bajo volumen de sangre que emplean (0.3 ml).

- **Xenodiagnostico directo** (tradicional-*in vivo*). Sensibilidad en forma aguda 85- 100%, forma congénitas 80% y en la forma crónica 20-50%.

Se utiliza los insectos (vectores limpios de la infección), mantenidos en colonias en el laboratorio, se hace picar a los pacientes sospechosos, si en la sangre ingerida existen parásitos, se obtiene su multiplicación dentro del tubo digestivo del vector.



**Importante:** Infección es diferente en las distintas especies de triatomíneos; utilizar el transmisor natural de la región (aumenta sensibilidad del método), repetirlo en la misma persona cada 10-14 días por tres a seis veces.

1. Colocar 10-40 ninfas de tercer estadio, dentro de una caja con una boca libre, cubierta de gasa (hasta 4 cajas sobre piel del antebrazo).
2. Los insectos efectúan la picadura y chupan sangre durante 20 minutos, no es dolorosa pues su saliva es anestésica.

## **TÉCNICAS SEROIÓGICAS**

Las técnicas que actualmente se emplean en nuestro país son:

**ELISA, Hemoaglutinación indirecta, Inmunofluorescencia indirecta, Aglutinación directa, Aglutinación de partículas.**

**Se requiere realizarlas en forma cuantitativa**

## TÉCNICAS SEROIÓGICAS

Las técnicas que actualmente se emplean en nuestro país son:

Se considera que un individuo está infectado cuando su muestra de sangre tiene dos diferentes técnicas serológicas reactivas

# Estadificación de la miocardiopatía chagásica

## TABLA 5. Resumen de las principales indicaciones de las pruebas diagnósticas en la cardiopatía chagásica

---

Electrocardiograma	En todo paciente con evidencia de infección por <i>T. cruzi</i>
Ecocardiografía	En todo paciente con evidencia de infección por <i>T. cruzi</i>
Holter 24 horas	Síntomas de bajo gasto (síncope, presíncope, palpitaciones...) y/o alteraciones electrocardiográficas compatibles con taquiarritmia o bradiarritmia
Estudio electrofisiológico	Síncope no aclarado, taquicardia ventricular (TV) con disfunción ventricular o sintomática
Prueba de esfuerzo	Valoración de la respuesta funcional y/o de la capacidad cronotrópica
Cateterismo cardiaco	Dolor torácico de características anginosas

## TABLA 2. Alteraciones electrocardiográficas más frecuentes en la cardiopatía chagásica

---

- Bloqueo completo de rama derecha aislado o asociado a hemibloqueo anterior de rama izquierda
- Extrasístoles ventriculares, aisladas o repetitivas
- Alteración primaria de la repolarización ventricular, que puede simular cardiopatía isquémica
- Zonas eléctricamente inactivas (ondas q)
- Bloqueos auriculoventriculares
- Otras alteraciones menos frecuentes: bloqueo de rama izquierda, disfunción sinusal, taquiarritmia supraventricular (particularmente fibrilación auricular)

## TABLA 3. Hallazgos ecocardiográficos más frecuentes en la cardiopatía chagásica

---

- Alteraciones segmentarias de la contractilidad miocárdica (el 75% de los casos). Las regiones más frecuentemente afectadas son la pared posteroinferior y el ápex del ventrículo izquierdo
  - Aneurismas en el ápex del ventrículo izquierdo (de morfología y tamaño variable, pero de cuello estrecho y frecuentemente con trombos murales)
  - Hipocinesia o acinesia de la pared posteroinferior
  - Afección de la porción basal del septo anterior, con acinesia e incluso formación de aneurismas subaórticos
  - Miocardiopatía dilatada
  - Dilatación y disfunción del ventrículo derecho
-



# Clasificación

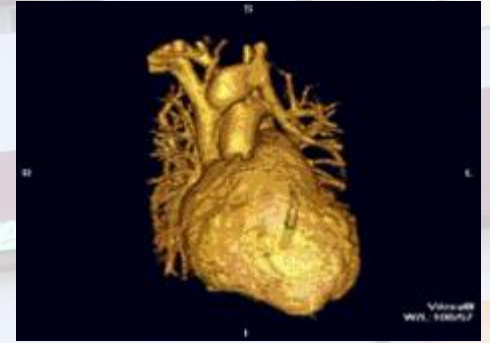
## Clasificación de la cardiopatía y esofagopatía chagásica

	<b>Clasificación de Kuschnir</b>	<b>Clasificación de rezende</b>
<b>Estadio 0</b>	Fase indeterminada	Fase indeterminada
<b>Estadio 1</b>	Anormalidades ECG Asintomático	Diámetro normal con retraso del vaciamiento
<b>Estadio 2</b>	Cardiomegalia en Rx torax Asintomático	Dilatación esofágica moderada e hipertonia de EEI
<b>Estadio 3</b>	Síntomas de IC	Gran aumento del calibre con escasa actividad contráctil
<b>Estadio 4</b>		Megaesófago

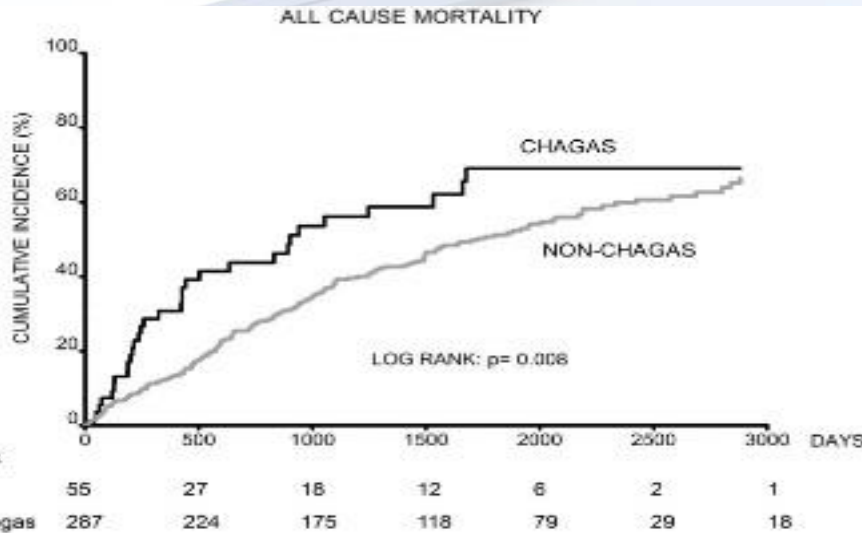
## Seguimiento del paciente con enfermedad de Chagas

Perfil del paciente	Seguimiento
Asintomático y pruebas sin hallazgos	clínico, radiológico y ECG anual Ecocardiograma cada 5 años.
Alteraciones ECG	Eco cardio cada 1-3 años
Nuevas alteraciones en el ECG, nueva sintomatología	Nuevo Ecocardiograma
Sintomáticos, embarazadas o inmunosuprimidos	individualizar
Durante el tto con benznidazol	Hemograma, bioquímica con perfil hepático inicial y 15 y 30 días después del inicio.

# ¿DE QUE MUERE UN PACIENTE CON MIOCARDIOPATÍA A CHAGASICA?



# Mode of death on Chagas heart disease: comparison with other etiologies. a subanalysis of the REMADHE prospective trial



### **Predictores mayores**

- Disfunción ventricular
- Taquicardia ventricular no sostenida\* en un estudio de holter
- Taquicardia ventricular sostenida
- Pacientes recuperados de una muerte súbita
- Bradiarritmias severas (disfunción nodo, bloqueo AV avanzado)
- Síncope

### **Predictores menores**

- Potenciales tardíos (ECG de señal promediada)
- Presíncope

### **Variables sin valor pronóstico**

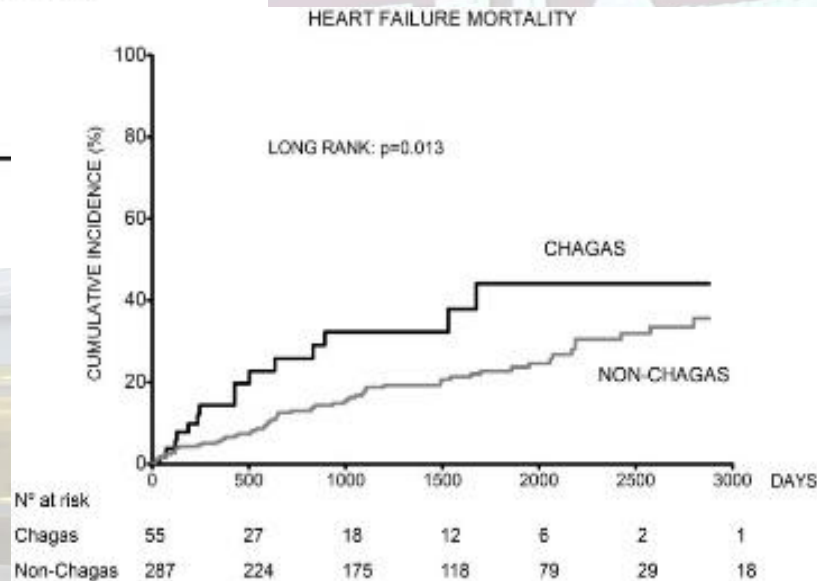
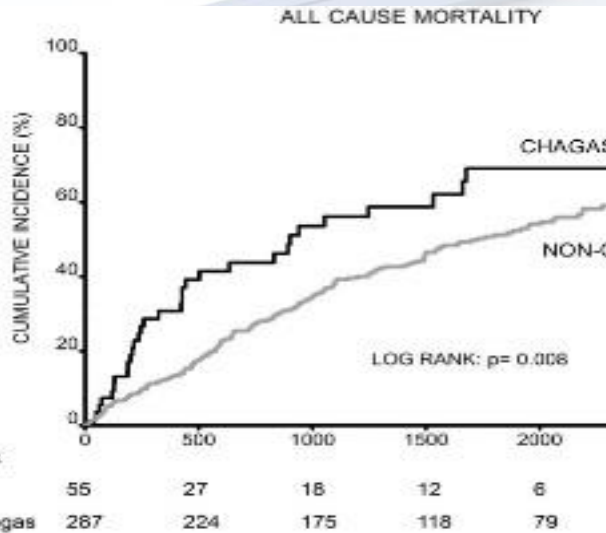
- Extrasístoles ventriculares aisladas (holter)
- Bloqueo de rama derecha aislado
- Inducción de taquicardia ventricular polimorfa o fibrilación ventricular en el estudio electrofisiológico

### **Variables para ser investigadas**

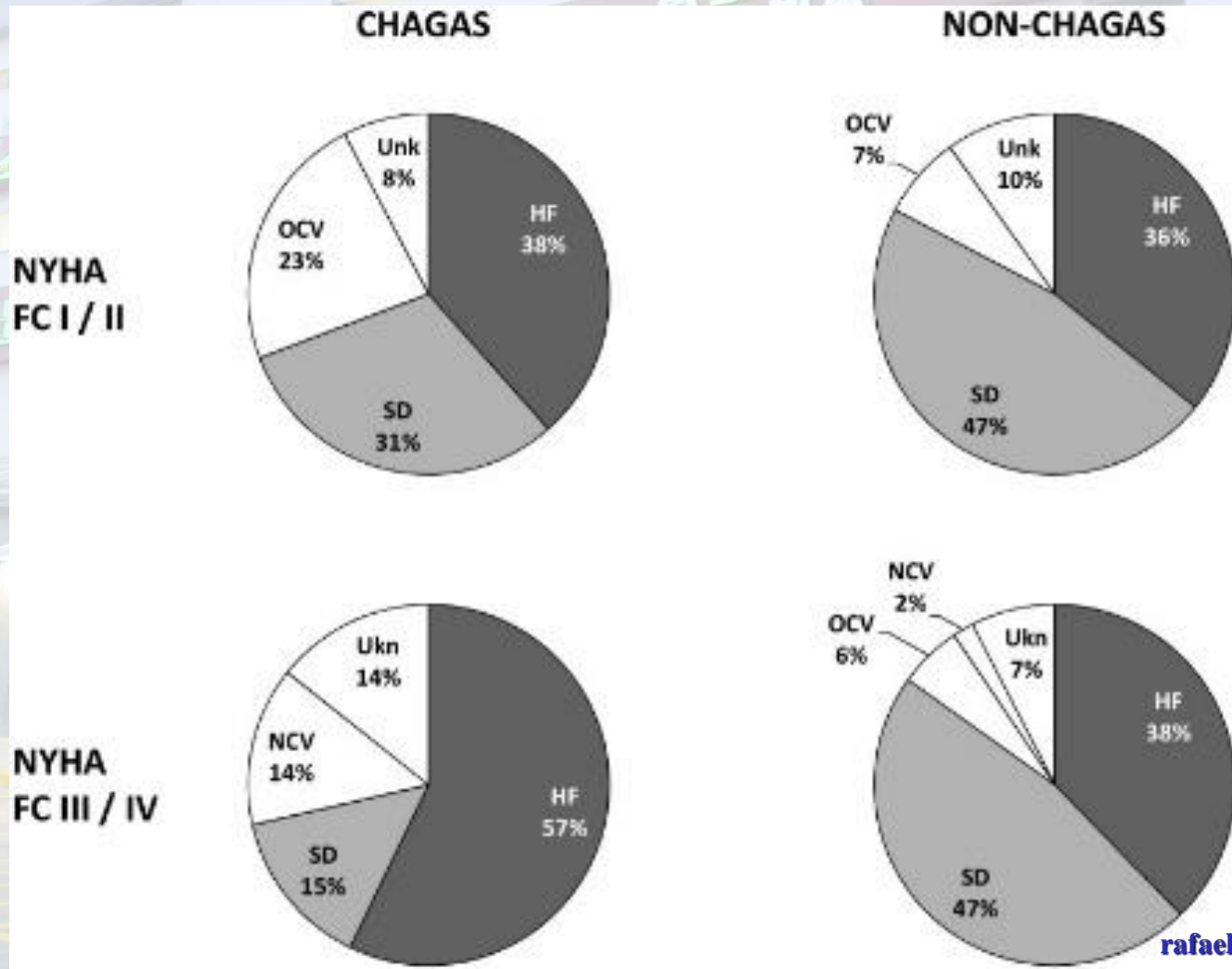
- Variabilidad de la frecuencia
- Dispersión del QT
- Sensibilidad barorrefleja

\*Acompañada de disfunción ventricular

# Mode of death on Chagas heart disease: comparison with other etiologies. a subanalysis of the REMADHE prospective trial



NYHA FC: New York Heart Association functional class; HF: heart failure; SD: sudden death; OCV: other cardiovascular death; NCV: non-cardiovascular death; Ukn: unknown



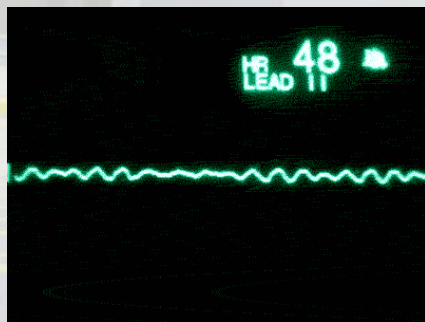
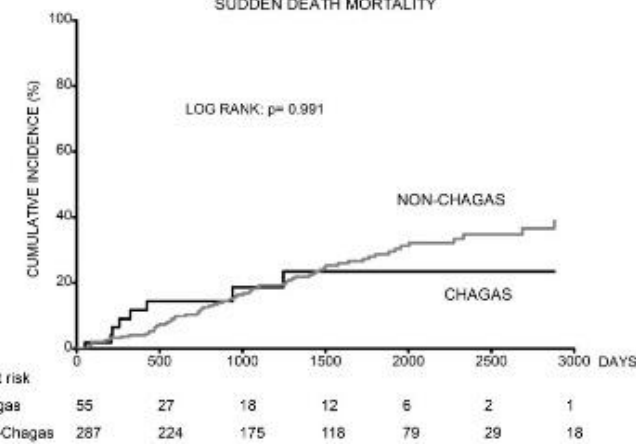
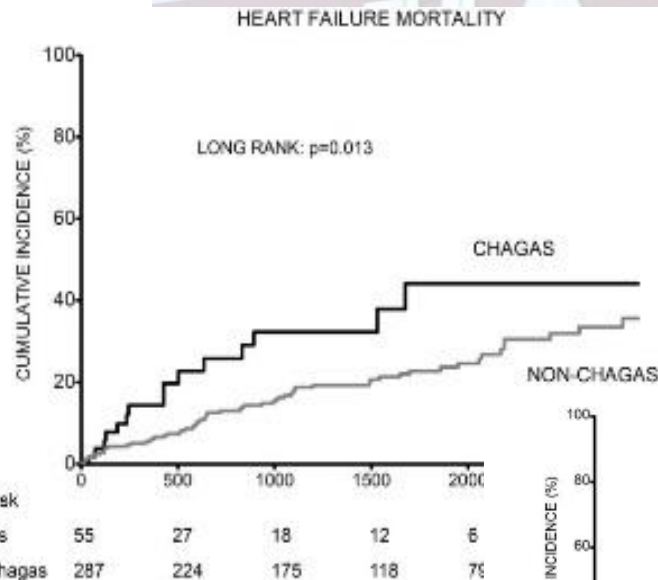
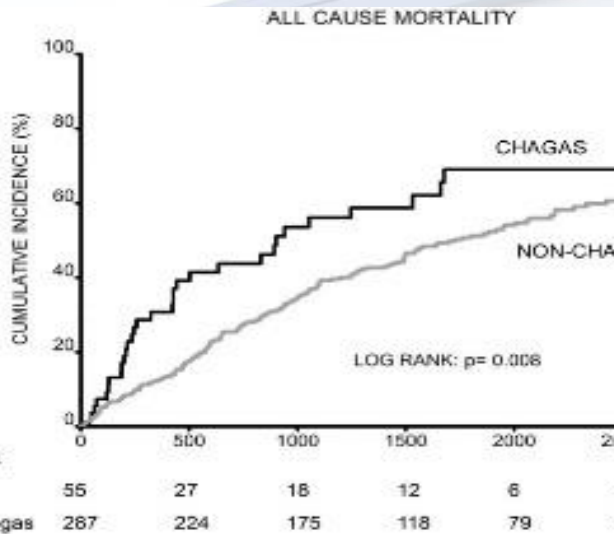
# Mode of death on Chagas heart disease: comparison with other etiologies. a subanalysis of the REMADHE prospective trial

PLoS Negl Trop Dis. 2013 Apr 25;7(4):

In severe Chagas heart disease, progressive heart failure is the most important mode of death.



# Mode of death on Chagas heart disease: comparison with other etiologies. a subanalysis of the REMADHE prospective trial



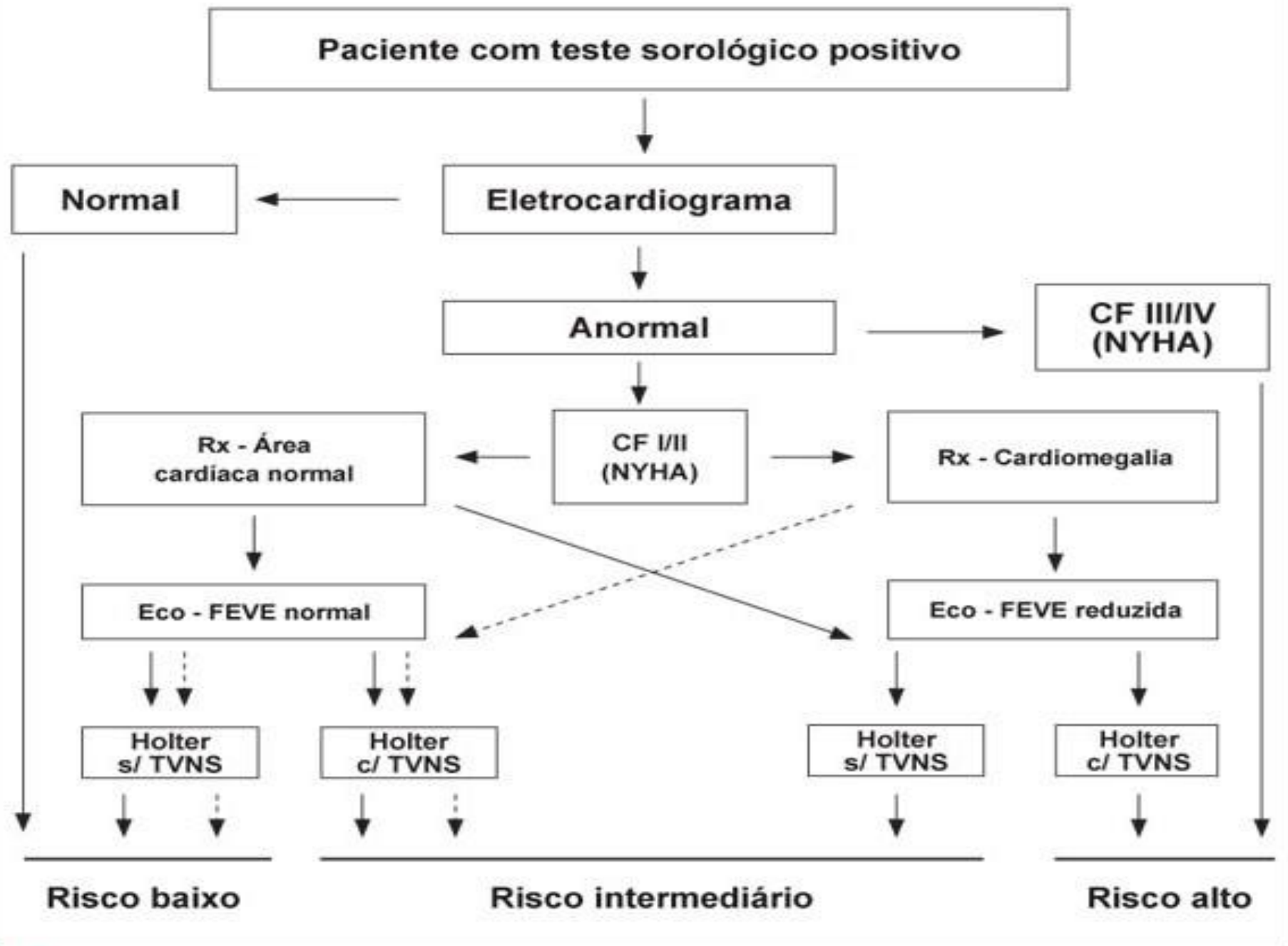
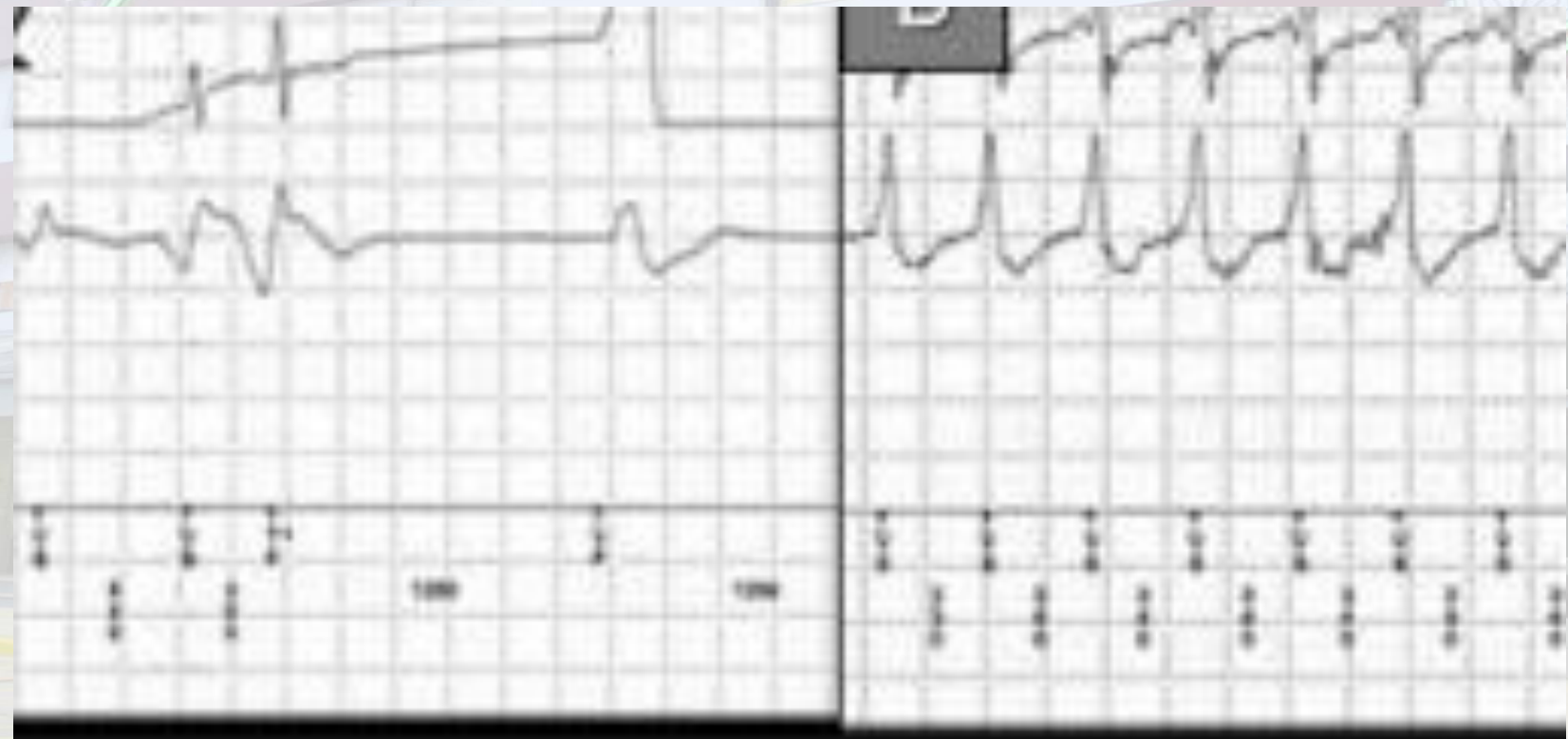


Fig. 4 - Algoritmo para estratificação do risco na cardiopatia chagásica crônica (\*). (\*) Adaptado de Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease. *Circulation*. 2007;115:1101-8.

# Arritmias en miocardiopatía Chagásica



# RECONOCIMIENTO A NUESTROS MAYORES

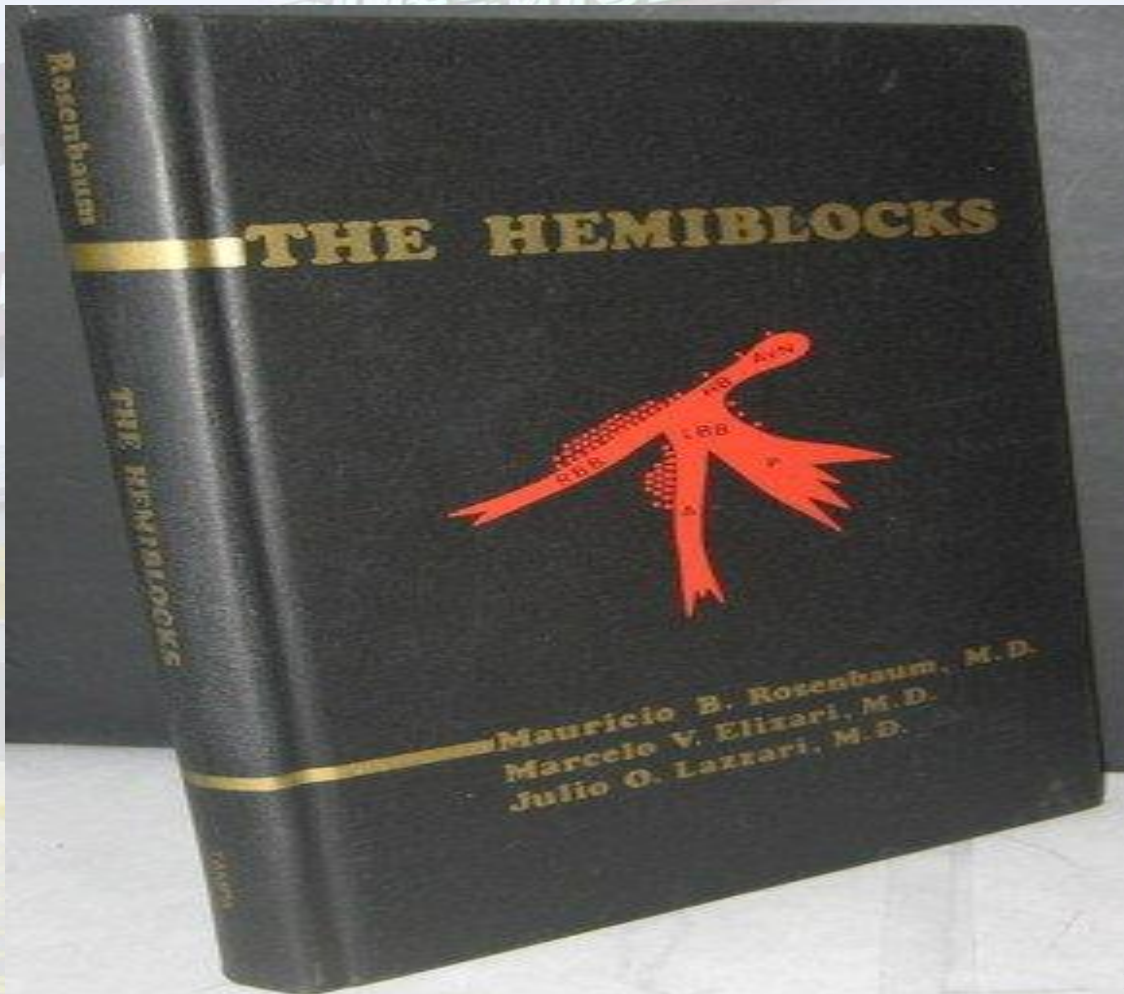


En la década de 1970, Rosenbaum realizó ensayos clínicos en el tratamiento de pacientes afectados por arritmias cardíacas con el antiarrítmico **amiodarona**. La labor específica consistió en ensayos para el tratamiento de sus pacientes que sufrían de arritmias ventriculares y supraventriculares con resultados notables. Asimismo, basados en los artículos escritos por Rosenbaum aplicando las teorías de Singh, algunos médicos en los Estados Unidos empezaron a prescribir amiodarona a sus pacientes con arritmias que potencialmente requerían tratamiento continuo, a finales de la década de 1970

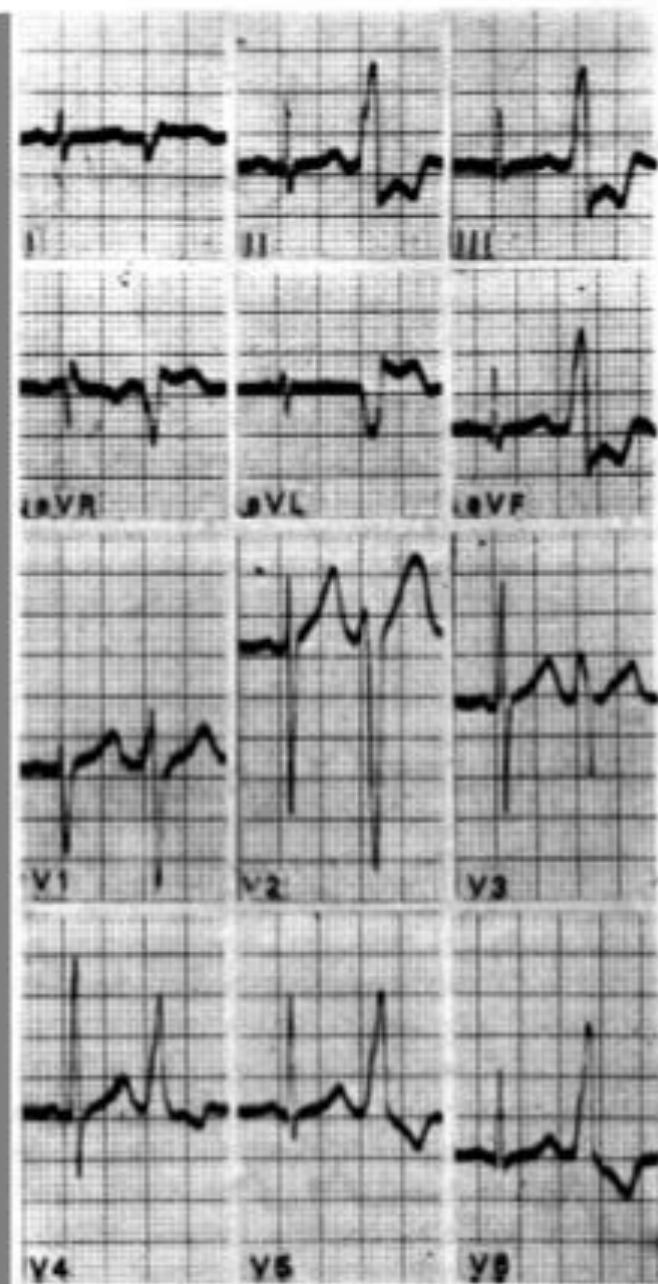


20 de agosto de 1921 - 4 de  
mayo de 2003  
médico cardiólogo argentino

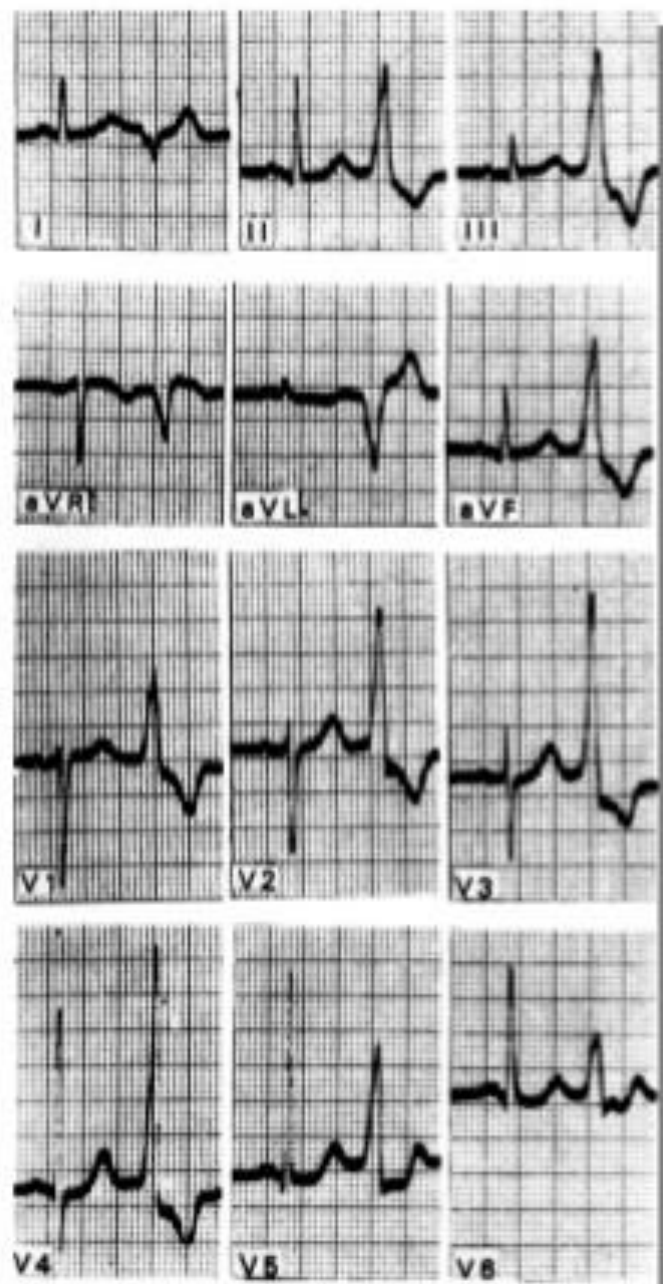
# DESCRIBIO POR PRIMERA VEZ LOS HEMIBLOQUEOS



## EV DEL MÚSCULO PAPILAR ANTERIOR DEL VD



## EV DE LA BASE DEL VD O WOLFFIANAS



Mauricio B.  
Rosenbaum

# CHAGASIC MYOCARDIOPATHY



Prof. Dr. Mauricio Rosembaum  
Prog Cardiovasc Dis. 1964  
Nov;7:199-225



# Dr. Marcelo Elizari



# Cardiac arrhythmias in Chagas' heart disease

- These arrhythmias are usually aggravated by **increased sympathetic tone**, implying an enhanced risk of cardiac sudden death among chagasic patients, which is sometimes the first manifestation of the illness. **Chronic chagasic myocarditis is the leading cause of cardiovascular death, mostly as a consequence of heart failure and sudden death, in areas where the disease is endemic.**

Elizari M.V. et al

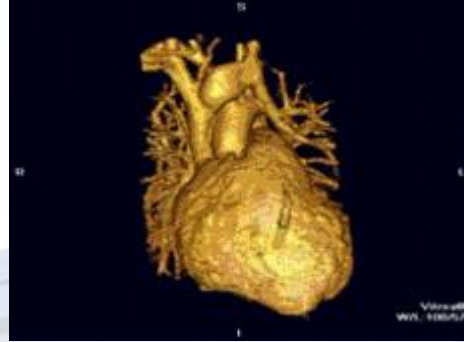
Division of Cardiology, Ramos Mejia Hospital, Buenos Aires, Argentina  
*J Cardiovasc Electrophysiol.* 1993 Oct;4(5):596-608.

# Cardiac arrhythmias in Chagas' heart disease

In advanced cases of Chagas' heart disease, ventricular premature contractions are extremely frequent, multiform, and repetitive (**couplets and runs of ventricular tachycardia**), and show **R on T phenomenon**

Elizari M.V. et al

Division of Cardiology, Ramos Mejia Hospital, Buenos Aires, Argentina  
**J Cardiovasc Electrophysiol. 1993 Oct;4(5):596-608.**



**Por Holter o estudio electrofisiológico se documentó**

**Taquicardia ventricular (sostenida o no sostenida) en 19.4% de los casos.**

**En el 10% se observó asociación entre disfunción sinusal y/o bloqueo aurículo ventricular con taquicardia ventricular**



Tiempo de WhatsApp

La insuficiencia cardíaca por  
miocardiopatía chagásica

¿Como se trata?

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

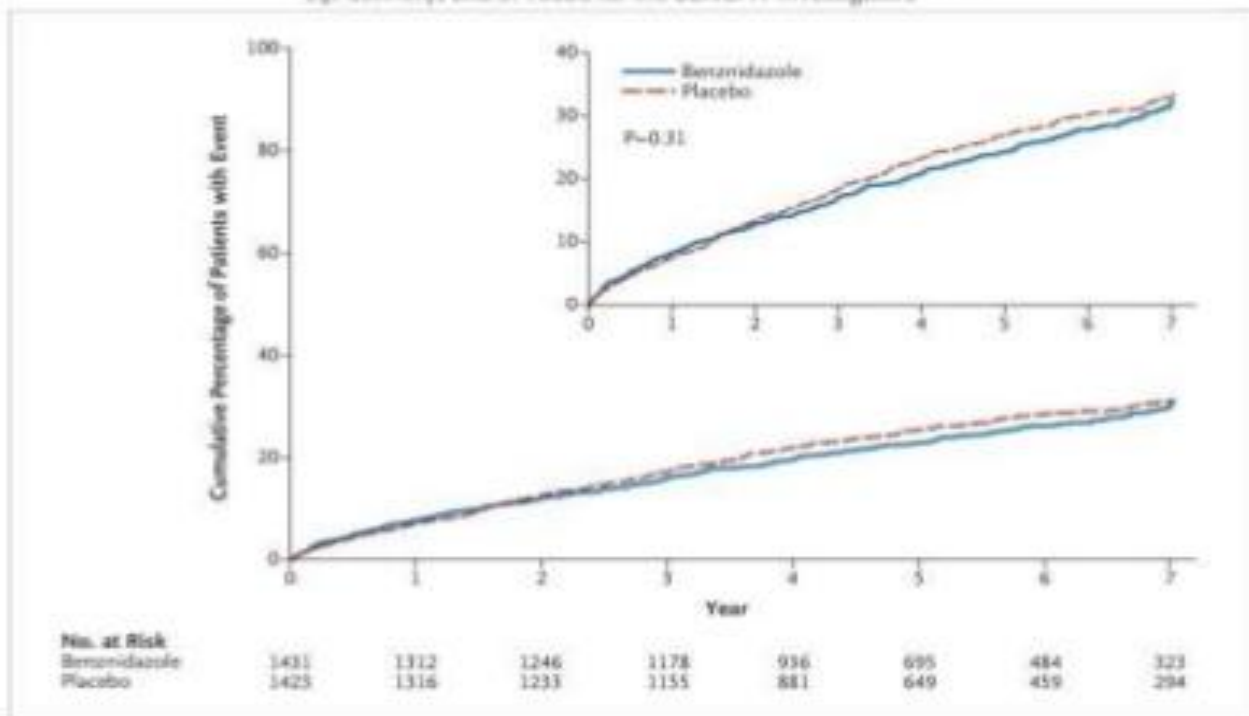
ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 1, 2015

VOL. 373 NO. 14

## Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy

C.A. Morillo, J.A. Marin-Neto, A. Arezum, S. Sosa-Estani, A. Rassi, Jr., F. Rosas, E. Villena, R. Quiroz, R. Bonilla, C. Britto, F. Guhl, E. Velazquez, L. Bonilla, B. Meeke, P. Ran-Melacini, J. Pogue, A. Mattos, J. Lardins, A. Rassi, S.J. Connolly, and S. Yusuf, for the BENEFIT Investigators\*



# Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas Cardiomyopathy

## **BEN**znidazole **E**valuation **F**or **I**nterrupting **T**rypanosomiasis (**BENEFIT** Trial)

Carlos A. Morillo and Jose Antonio Marin-Neto

Co-Principal Investigators

on behalf of the BENEFIT Investigators





# BENEFIT Objectives

## Primary

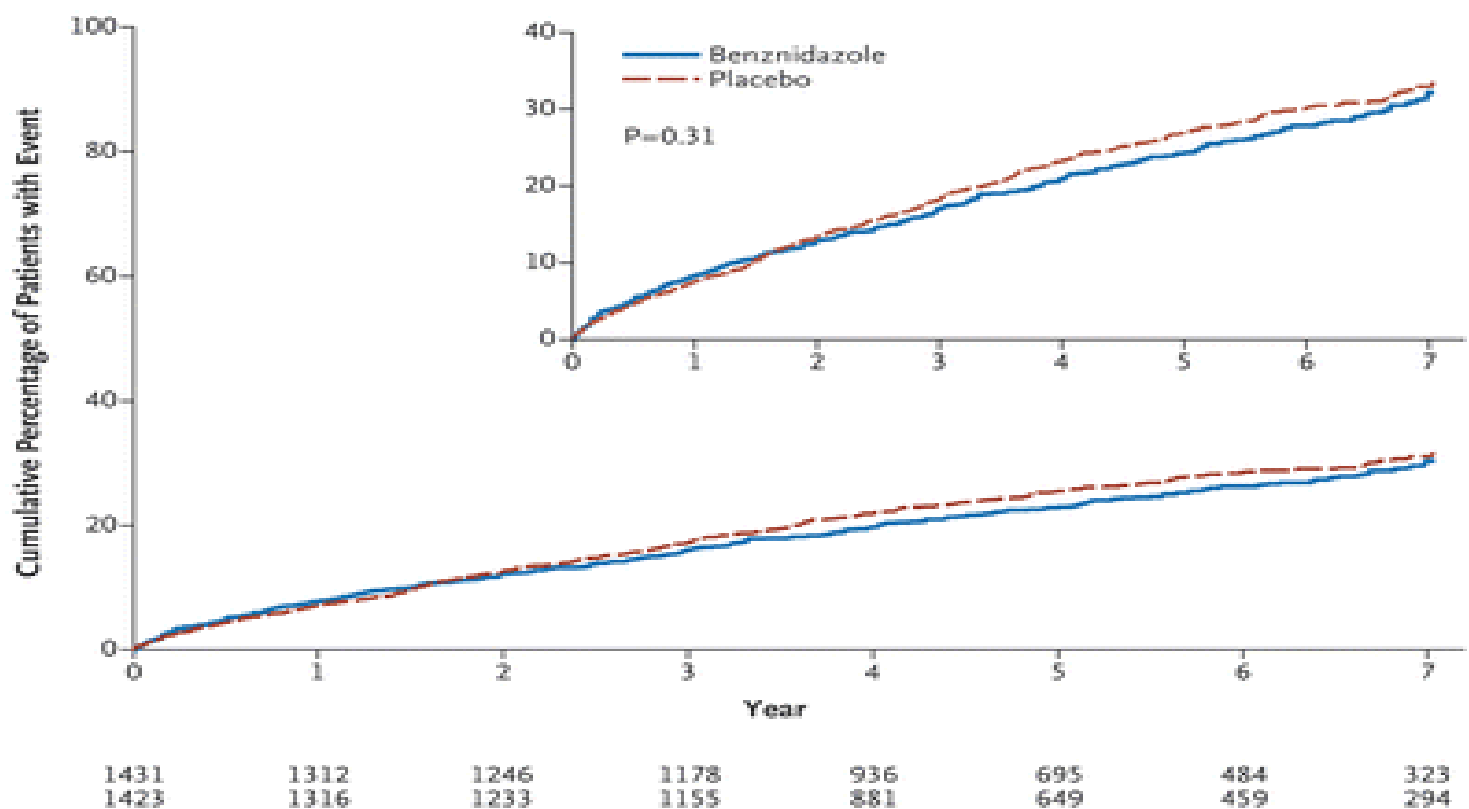
- To evaluate whether the use of trypanocidal therapy with benznidazole (BNZ) reduces mortality and progression in Chagas cardiomyopathy.

## Secondary

- Determine effects of BNZ on parasite detection rates by conventional PCR.
- Evaluate safety and tolerability of BNZ.

# Rationale

- Chagas disease
  - Third most common parasitic disease globally
  - Most common form of non-ischemic cardiomyopathy in Latin America
  - 5-7 million infected, 1.4-2.1 million develop cardiomyopathy within 20-30 yrs.
- *T. cruzi* low level parasitemia may directly or through an autoimmune mechanism cause cardiomyopathy
- Role of trypanocidal therapy in Chagas cardiomyopathy is unknown



Shown is the rate of the primary composite outcome (death, resuscitated cardiac arrest, sustained ventricular tachycardia, insertion of a pacemaker or implantable cardioverter–defibrillator, cardiac transplantation, new heart failure, stroke or transient ischemic attack, or other thromboembolic event) among patients in the benznidazole group and the placebo group during a 7-year period (hazard ratio in the benznidazole group, 0.93; 95% CI, 0.81 to 1.07;  $P = 0.31$  by the log-rank test). The inset shows the same data on an enlarged y axis.

# PROBLEMA!!

## EFFECTIVIDAD DE NITAZOL

¿Cómo medir la efectividad?

- Microscopía y detección de T.cruzi presenta fase int tanto no detectar que no haya i

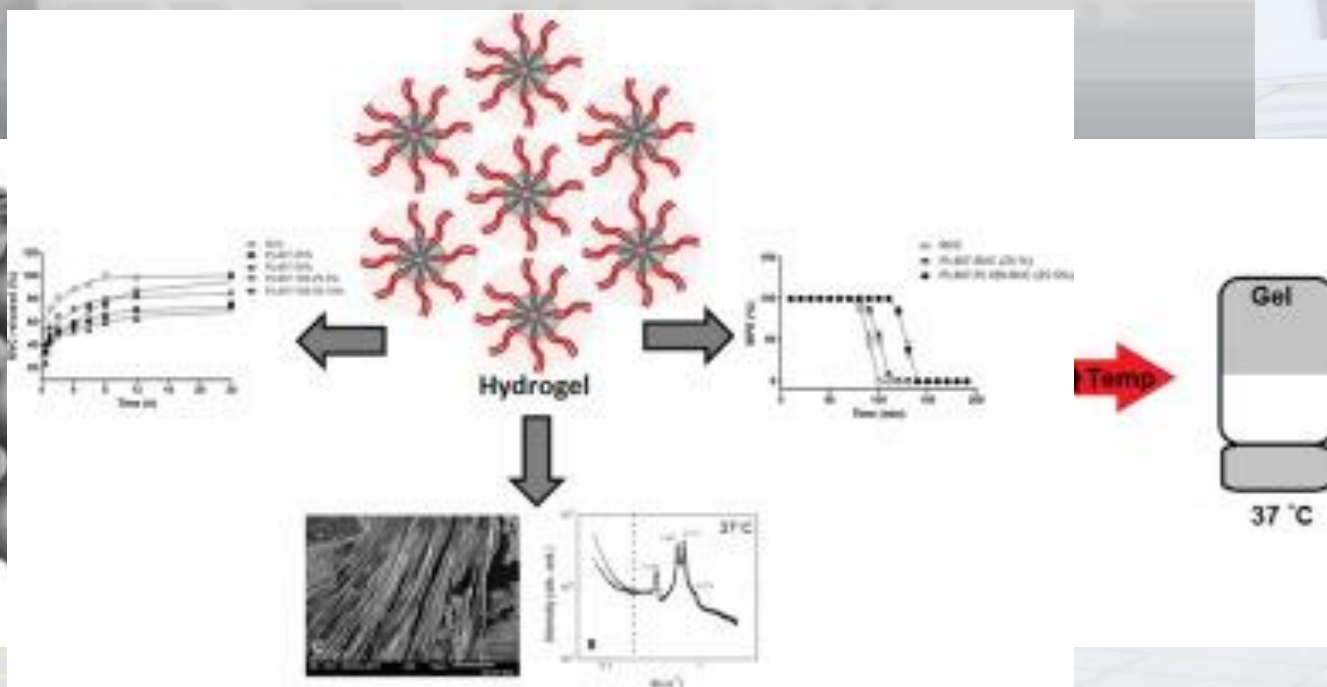
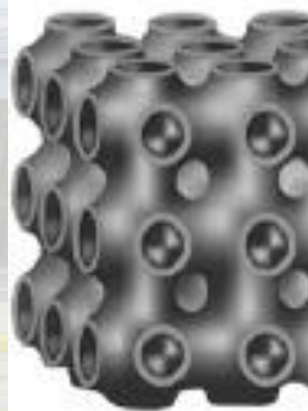
**SOLO EFFECTIVO EN UN TERCIO DE PACIENTES**

Si la PC... asito, pero si es negativa no sabemos.  
Como no... si el tratamiento ha sido o no efectivo ->  
revisión... (ECG+ecocordio+rx digestiva)



**EFFECTIVO EN 1/3 DE LOS PACIENTES**

# Poloxamer 407





J Pharm Sci.2018 Jul 10. pii: S0022-3549(18)30393-9.  
doi: 10.1016/j.xphs.2018.06.027.

**Preparation and characterization of Poloxamer 407 solid dispersions as an alternative strategy to improve benznidazole bioperformance.**

Survival curves suggested that using Poloxamer 407 as carrier did not alter the anti-trypanocidal activity of benznidazole. These results allow to conclude that SDs can be an effective platform for immediate release of benznidazole in an oral administration.

¿ y en el Chagas?

# Atorvastatina

atorvastati

Para que  
sirve







[Antimicrob Agents Chemother.](#) 2018 Jul 9. pii: AAC.00979-18. doi: 10.1128/AAC.00979-18. [Epub ahead of print]

**Repurposing strategy of atorvastatin against *Trypanosoma cruzi*: in vitro monotherapy and combined therapy with benznidazole exhibits synergistic trypanocidal activity**

The repurposing strategy of AVA, especially in combination with BZ leading to a synergic effect, encourages future studies in order to identify novel therapeutic protocols for Chagas disease treatment.

¿ En el Chagas?



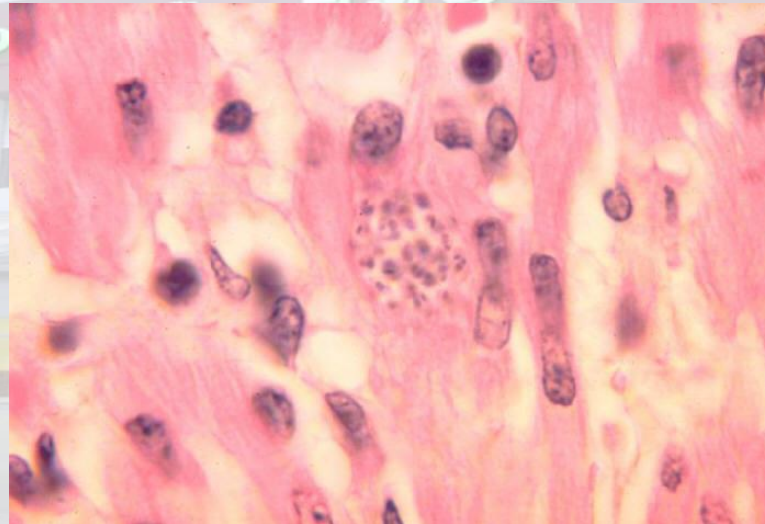


## **ROLE OF ASCORBIC ACID AS SUPPORTING IN THE THERAPEUTIC OF CHAGAS DISEASE: BENEFITS IN THE ASSOCIATION WITH LOW DOSE OF BENZNIDAZOLE.**

Histological and PCR analyzes showed that AA also reduced the cardiac parasitism. However, the greatest benefit was seen in AA+BZ10 group since cardiac inflammation was significantly reduced. In addition, the combined therapy prevented the hepatic damage induced by the infection.

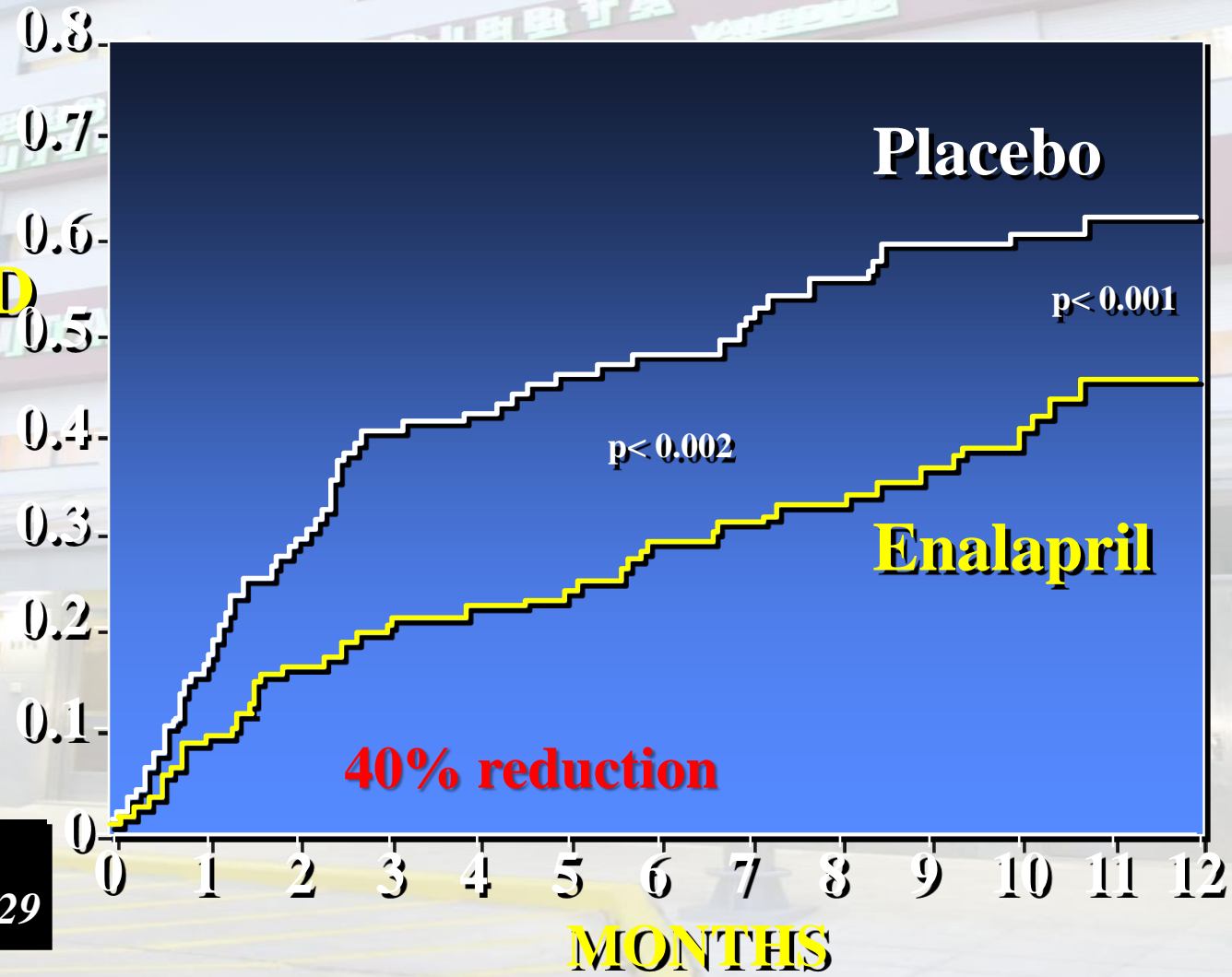
Our findings suggest that AA associated with a low dose of BZ may improve the trypanocidal activity and attenuate the toxic effects of BZ. The decrease in oxidative damage and inflammation observed in mice treated with AA+BZ10 could result in increased cardioprotection.

# ¿Como repercute en enalapril sobre la miocardiopatía?



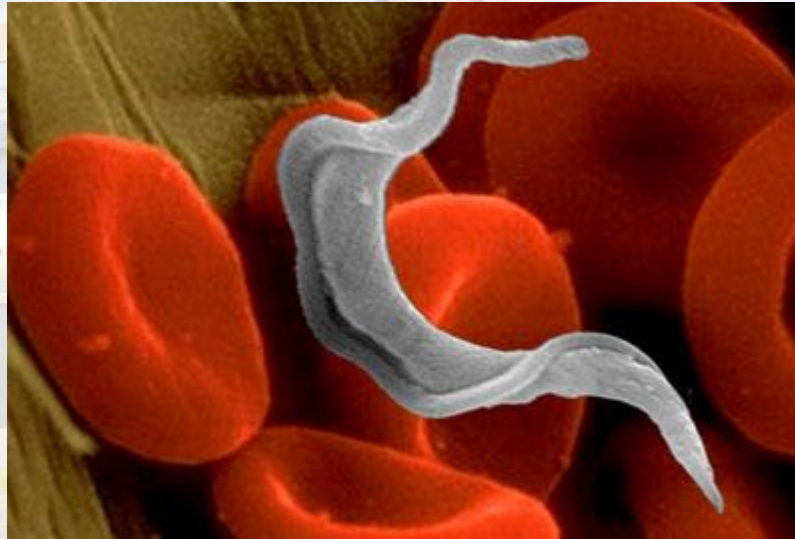
# SOBREVIDA IECA

PROBABILIDAD  
DE  
MUERTE



CONSENSUS  
N Engl J Med 1987;316:1429

¿Como repercute en enalapril  
sobre el tripanozoma?







# **Enalapril prevents cardiac immune-mediated damage and exerts anti-*Trypanosoma cruzi* activity during acute phase of experimental Chagas disease.**

Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, Campus universitário, Ouro Preto, MG, Brazil.

**Enalapril also presents a new and interesting in vitro and in vivo anti-*T. cruzi* activity probably acting on parasite oxidative pathway via cytochrome-P450.**

# Enalapril prevents cardiac immune-mediated damage and exerts anti-*Trypanosoma cruzi* activity during acute phase of experimental Chagas disease.

Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, Campus universitário, Ouro Preto, MG, Brazil.

Our data show that **enalapril** exerts an important **anti-*T. cruzi* and anti-inflammatory activity** during acute CHD reducing inflammatory cells and, possibly, preventing fibrotic process in the chronic phase.

# A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy

In patients with chronic Chagas cardiomyopathy, optimization of treatment with enalapril and spironolactone were **safe and associated with benefits in cardiac function** and clinical status

Am Heart J. 2007  
Apr;153(4):544.e1-8

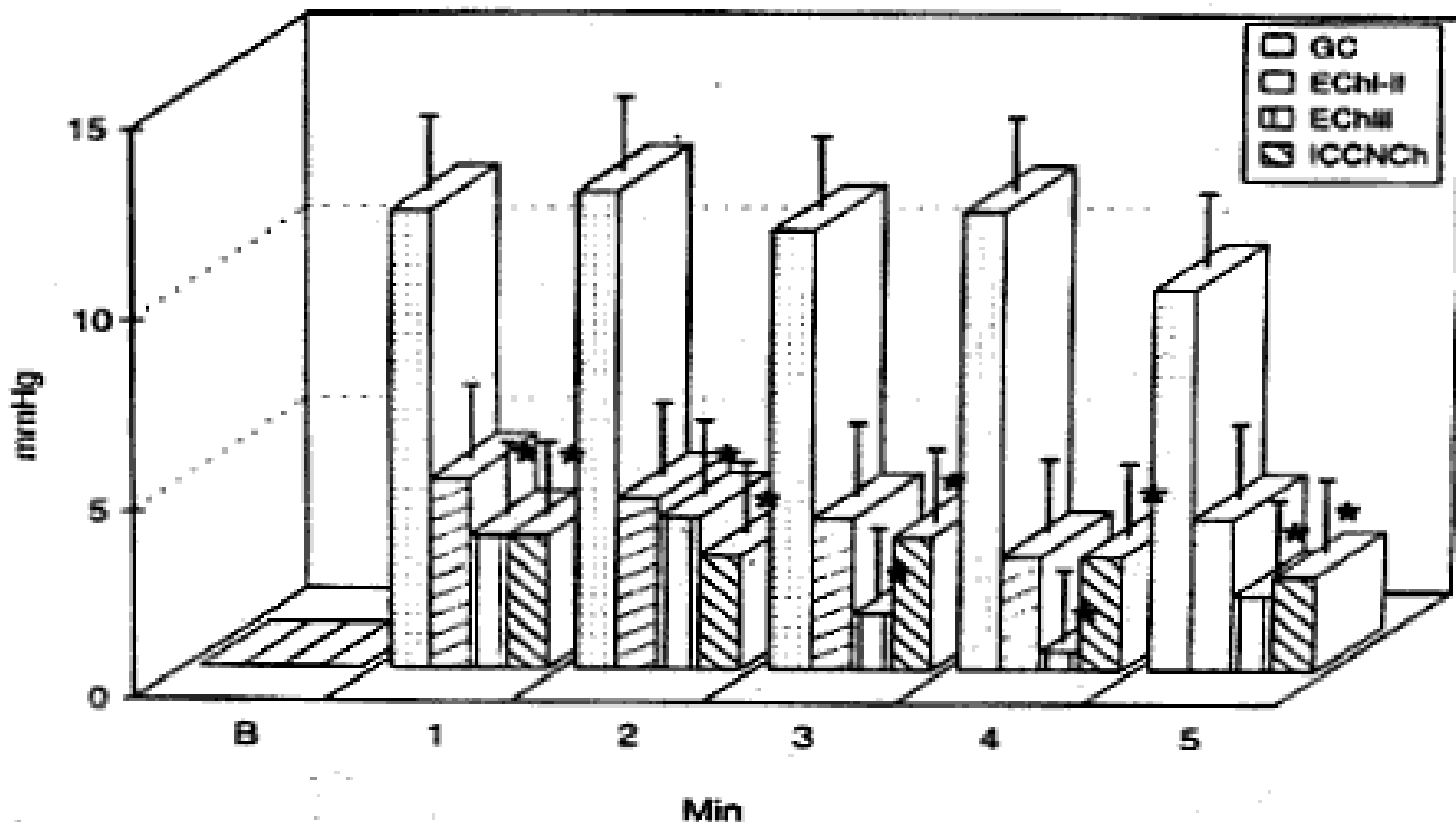


**BETA BLOQUENTES  
Y CHAGAS**

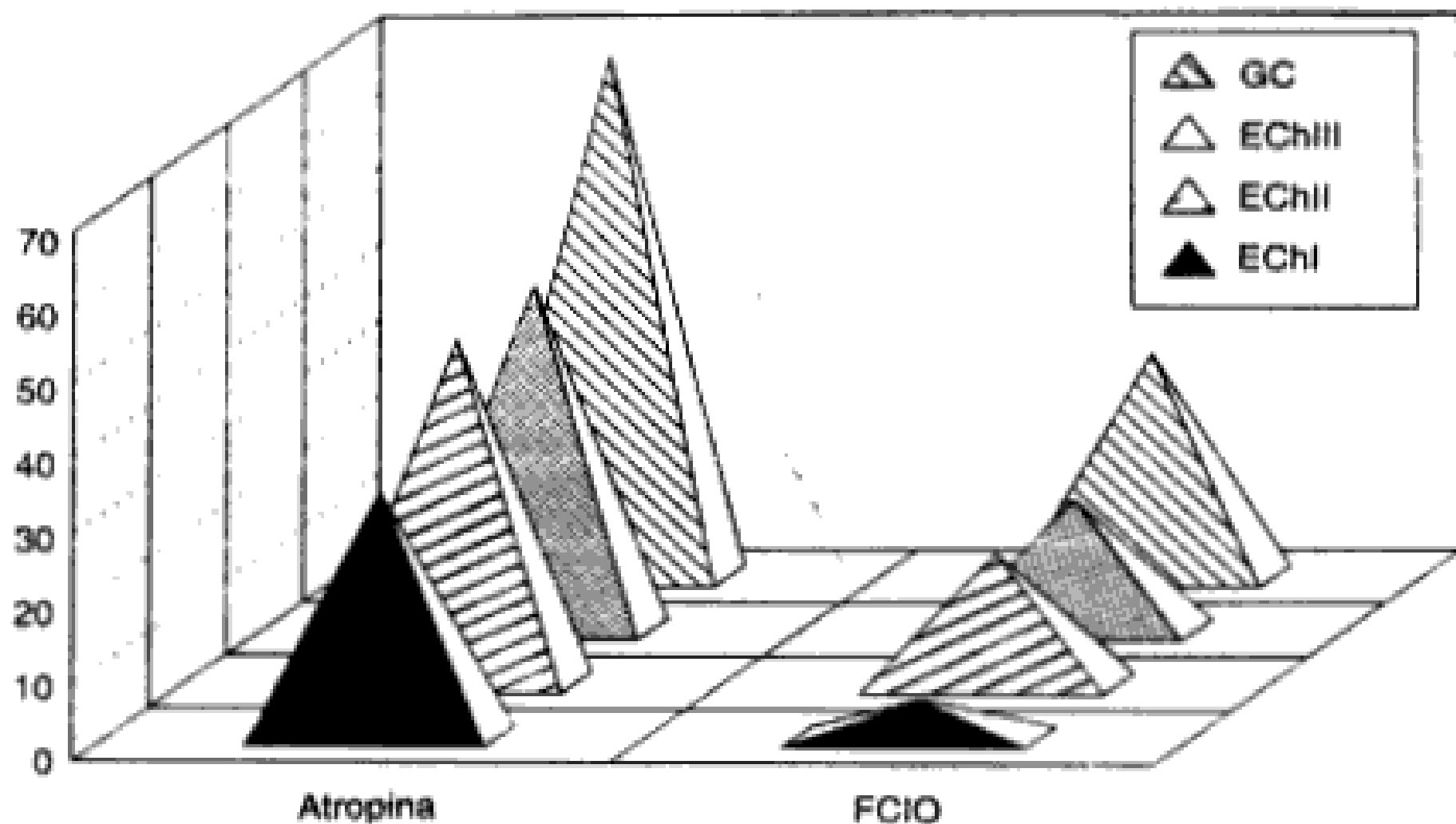
**LA REALIDAD...**

*I'm on six beta blockers, and a large iced coffee. I have no idea what I'm here for.*

Figura 3. Prueba postural pasiva (*tilting test*). Se observa el ascenso de la presión arterial diastólica ( $\Delta$ BP) en el grupo control (CG), grupos de pacientes chagásicos EChI, II, III y enfermos con insuficiencia cardíaca congestiva no chagásica (ICCNCh) a los 1, 2, 3, 4, 5 minutos tras la maniobra postural pasiva [modificado de *Klin Wochensh* 1980; 58: 1307-11].



**Figura 9. Incremento de la frecuencia cardíaca en el bloqueo autonómico total farmacológico combinado con atropina y con atropina más propranolol (FCIO = frecuencia cardíaca intrínseca observada). Se observa claramente el escalonamiento del incremento de frecuencia cardíaca en el grupo control (GC) y en los pacientes chagásicos EChI, EChII y EChIII.**



# Beta-blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial.

La tasa de uso de betabloqueantes fue menor en los pacientes chagasicos (35.8% versus 68%;  $P < 0.001$ ).

*Circ Heart Fail.* 2010 Jan;3(1):82-8.

Epub 2009 Nov 20.



¿Las alteraciones autonómicas y los trastornos de conducción contraindican la administración de betabloqueantes en la miocardiopatía dilatada chagásica?

# Beta-blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial.

Los pacientes tratados con betabloqueantes portadores de miocardiopatía chagásica presentaron idéntica supervivencia comparada con los pacientes con miocardiopatía de otra etiología

*Circ Heart Fail.* 2010 Jan;3(1):82-8.

Epub 2009 Nov 20.

# ¿Y SI INDICAMOS BETABLOQUENATES EN MIOCARDIOPATIA CHAGASICA?

# Beta-blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial.

Los pacientes con miocardiopatía chagásica tratados con betabloqueantes presentaron menor mortalidad que aquellos sin tratamiento betabloqueante

(HR 0.37, 95% CI: 0.14 vs 0.97;  $P < 0.044$ ).

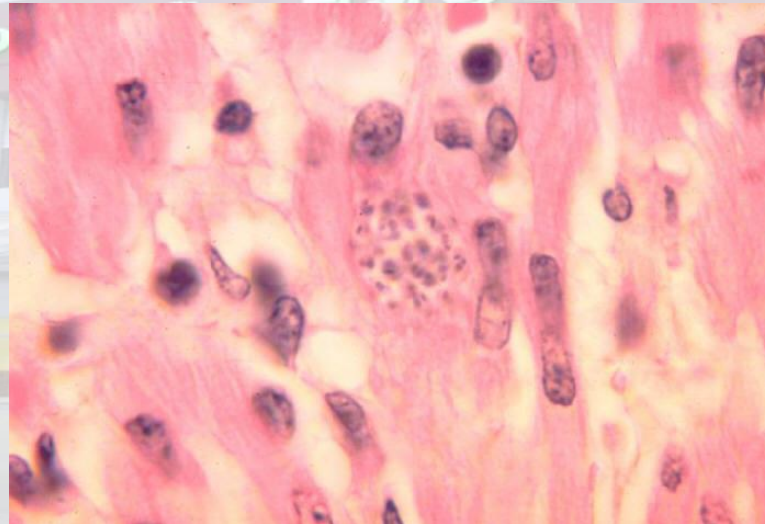
Circ Heart Fail. 2010 Jan;3(1):82-8.

Epub 2009 Nov 20.



**ANTIARRITMICOS  
EN  
MIOCARDIOPATÍA  
CHAGASICA**

# ¿Como repercute la amiodarona sobre la miocardiopatía chagásica?



**Comparative antiarrhythmic efficacy of verapamil, 17-monochloroacetylajmaline, mexiletine and amiodarone in patients with severe chagasic myocarditis: relation with the underlying arrhythmogenic mechanisms.**

Amiodarone was the only one of the four drugs that caused a substantial reduction of ventricular premature complexes (logarithmic mean 97.8%; p less than 0.001), total suppression of runs of ventricular tachycardia i

# Dronedarone, an amiodarone analog with improved anti-*Leishmania mexicana* efficacy

Antimicrob Agents Chemother. **2014**;58(4):2295-303

They function by **disrupting intracellular  $Ca^{2+}$  homeostasis of the parasite and by inhibiting membrane sterol (ergosterol) biosynthesis.** Amiodarone also has activity against *Leishmania mexicana*, suggesting that **dronedarone might likewise be active against this organism.** This might be of therapeutic interest, since dronedarone is thought to have fewer side effects in humans than does amiodarone

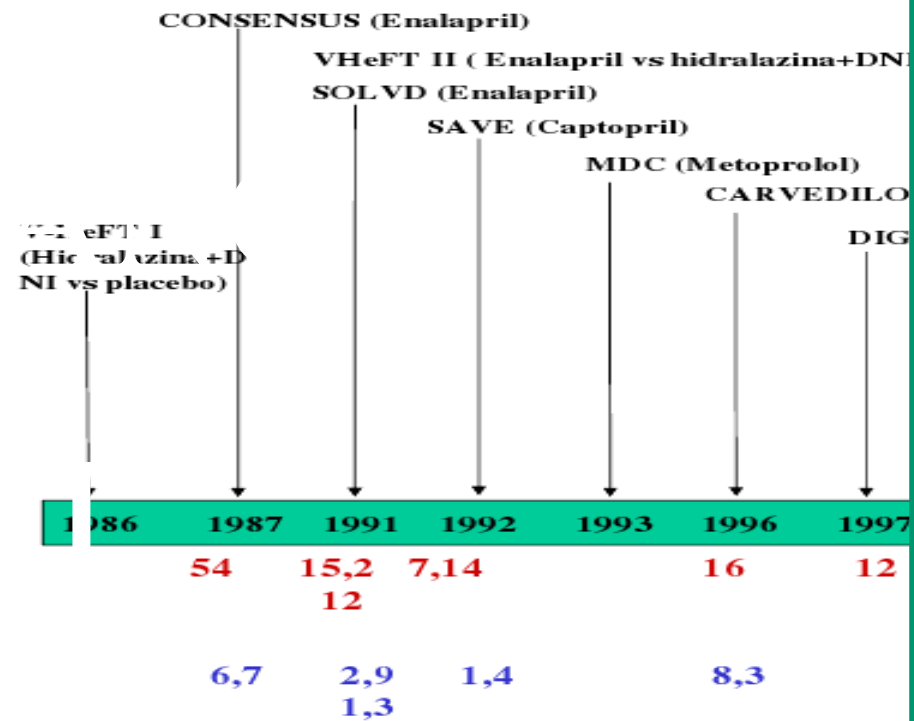


# Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone

Europace. **2014** May;16(5):674-80. doi:  
10.1093/europace/eut422. Epub 2014 Jan 30.

Compared with amiodarone-only therapy, ICD implantation plus amiodarone reduced the risk of all-cause mortality and sudden death in ChHD patients with life-threatening VAs. Patients with LVEF < 40% derived significantly more survival benefit from ICD therapy. The majority of ICD-treated patients received appropriate therapies regardless of the LV systolic function.

# Evolución de ensayos en insuficiencia cardíaca



**ANTI  
ALDOS  
TERONA**

# RALES 11% REDUCCIÓN MORTALIDAD

RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study  
- RESULTS continued -

## Adverse events

	Placebo n= 841 No. (%)	Spironolactone n= 822 No. (%)	P
Discontinuation because of adverse event	40 (5)	62 (8)	
Cardiovascular disorders	251 (30)	248 (30)	
Angina	83 (10)	103 (13)	
Heart failure	80 (10)	52 (6)	
Endocrine disorders*			
Gynecomastia in men	8 (1)	55 (9)	<0.001
Breast pain in men	1 (0.1)	10 (2)	0.006

\* 614 men in placebo group; 603 in spironolactone group.

Pitt et al. *N Eng J Med* 1999; 341: 709-17.

rafael.porcile@vandeduc.edu.ar

**MUCHAS  
GRACIAS POR SU  
ATENCIÓN**

