

Avances recientes en miocardiopatía chagásica

Harry Acquatella

Profesor de Medicina. Director del Centro de Investigaciones Chagas J.F. Torrealba.
Hospital Universitario de Caracas y Centro Médico. Caracas. Venezuela.

autoinmunidad/ cardiopatía isquémica/ enfermedad de Chagas/ epidemiología/ inmunodepresión/ miocardiopatías

Introducción y objetivos. La miocardiopatía crónica chagásica es un problema importante de salud pública en Latinoamérica. Las migraciones de poblaciones rurales hacia las ciudades dentro de un mismo país y fuera de éste han modificado la epidemiología clásica del proceso. En los EE.UU., España y otros países no es raro tratar a estos pacientes fuera de su ambiente «natural».

Métodos. Revisión de la bibliografía reciente.

Resultados. El diagnóstico de cardiopatía chagásica se basa en la tríada de antecedente epidemiológico, serología positiva y el síndrome clínico «chagásico». En sujetos seropositivos alrededor de un 75% son asintomáticos con nula o escasa lesión cardíaca, pero pueden transmitir la enfermedad por donación de sangre. El restante 25% desarrolla arritmias, insuficiencia cardíaca y/o embolismos. El tratamiento específico antiparasitario se utiliza especialmente en la fase aguda.

Conclusiones. En países en donde la enfermedad de Chagas es infrecuente los pacientes pueden ser diagnosticados inapropiadamente como afectados de miocardiopatía dilatada o isquémica. La reactivación de la enfermedad en sujetos inmunodeprimidos por el sida, quimioterapia por cáncer o bajo tratamiento por trasplante de órganos constituye un formidable reto clínico. Los programas de prevención constituyen la mejor estrategia sanitaria.

UPDATE IN CHAGAS' HEART DISEASE

Introduction and objectives. Chronic Chagas' heart disease is an important public health problem in Latin America. Rural migration from endemic to nonendemic countries has aroused widespread interest (United States, Spain) because of the possibility of observing affected patients.

Methods. Review of recent literature.

Results. The diagnosis of Chagas' cardiomyopathy is based on the triad of epidemiological history, positive serology and the clinical Chagas' syndrome. About 75% of asymptomatic seropositive subjects had no or almost no heart damage but the disease could be transmitted by blood donation. The other 25% may develop arrhythmias, heart failure and/or embolisms. Specific parasitocidal drugs are mainly used in the acute phase.

Conclusions. In countries where Chagas' disease is infrequent, patients may be inadvertently diagnosed as having primary dilated or ischemic cardiomyopathy. Disease reactivation in immunodepressed patients due to AIDS, chemotherapy for cancer or for organ transplantation constitutes a formidable clinical challenge. Sanitary prophylactic measures are the strategies of choice.

(Rev Esp Cardiol 1998; 51: 152-157)

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas fue descrita inicialmente por el médico brasileño Carlos Chagas en 1909¹. Está confinada a unidades ecológicas compuestas por la tríada de: a) mamíferos infectados selváticos o peridomésticos; b) vectores triatomíneos que sólo existen en el continente americano, y c) la infección humana por penetración de estos ecotopos. Aproximadamente unos 16 millones de personas están infectadas y otros 90

Correspondencia: Dr. H. Acquatella.
Centro Médico 275. San Bernardino.
Caracas 1011. Venezuela.
Correo electrónico: hacquatella@true.net

millones corren el riesgo de contagiarse con el parásito^{2,3}. La infección inicial usualmente se produce en la infancia sin originar ningún trastorno y sólo se hace manifiesta en la edad adulta⁴⁻⁶. La enfermedad de Chagas se caracteriza por afectar en especial a las personas pertenecientes a los estratos socioeconómicos más bajos⁴. El diagnóstico de cardiopatía chagásica está basado en antecedentes epidemiológicos, serología positiva y el síndrome clínico «chagásico» (arritmias, insuficiencia cardíaca o embolismos), electrocardiograma típico, lesiones cardíacas cicatrizales focales y especialmente del ápex ventricular⁷. Las alteraciones digestivas (megaesófago o megacolon) no se considerarán en esta revisión.

MODIFICACIONES EPIDEMIOLÓGICAS

La extensión de este proceso depende de la distribución geográfica de los triatomíneos vectores del protozoo flagelado *Tripanosoma cruzi*. Sin embargo, los cambios demográficos ocurridos en los últimos 50 años en Latinoamérica, consistentes en una gran migración rural hacia las ciudades o al extranjero, han modificado de forma importante la epidemiología de la enfermedad. Se ha estimado que debido a la emigración de unos 5 millones de personas desde Latinoamérica hacia los EE.UU. en los últimos 30 años, existen de unas 50.000 a unas 100.000 personas con infección por *T. cruzi* en ese país^{8,9}. Lo mismo ocurre en España¹⁰ y en otros países de Europa en los que la enfermedad se ha detectado en extranjeros o en viajeros autóctonos.

En grandes ciudades latinoamericanas no es raro encontrar hoy día enfermos que antes sólo se observaban en el medio rural. Estos pacientes pueden ser diagnosticados inapropiadamente como afectados de miocardiopatía dilatada idiopática o isquémica por enfermedad coronaria. Aun más, estos pacientes chagásicos, al vivir varias décadas sometidos a factores de riesgo cardiovascular urbano, pueden desarrollar cardiopatías mixtas por combinación con hipertensión arterial y/o isquémica. El diagnóstico de cardiopatía chagásica se realiza por exclusión, ya que sólo la seropositividad no implica tácitamente que la lesión sea necesariamente de origen chagásico.

AVANCES EN FISIOPATOGENIA

En la miocarditis chagásica *aguda*, la penetración del parásito en el interior del cardiocito origina una destrucción mecánica y una rotura miofibrilar. En el endomicio se observa una reacción inflamatoria compuesta de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, histiocitos y macrófagos. Antígenos provenientes de *T. cruzi* sensibilizan a los linfocitos T que, eventualmente, estimulan la producción de anticuerpos por las células plasmáticas. La liberación de linfocinas atrae y activa a los macrófagos y se estimula la producción de factor

plaquetario que promueve la agregación plaquetaria intravascular por liberación de tromboxano A₂. Puede observarse una intensa vasculitis y se han demostrado anormalidades de la microcirculación con hiperreactividad microvascular¹¹⁻¹⁴. Estos cambios microvasculares originan isquemia focal. En células endoteliales infectadas por *T. cruzi* se produce un aumento en la producción de factores de adherencia plaquetaria y activación de sustancias vasoactivas constrictoras de origen endotelial. Histológicamente se observa destrucción del sistema nervioso autónomo incluyendo destrucción de ganglios intracardíacos, periganglionitis, perineuritis, depleción neuronal y lesión de las células de Schwann.

En la fase *crónica* la destrucción miofibrilar es reemplazada por tejido fibrótico con la consiguiente hipertrofia de los miocitos remanentes. La hipertrofia y el reemplazo fibrótico conducen a un proceso de remodelación ventricular que puede tardar años en producirse (pérdida de la forma elipsoidea con tendencia a la esfericidad ventricular) con el consiguiente deterioro de función diastólica y sistólica y aparición de regurgitación mitral y tricuspídea¹². Entre las lesiones ultraestructurales se incluyen atrofia mitocondrial, edema, lisis del sistema contráctil, depósito de una sustancia glucoproteica en el sistema tubular T y en la membrana basal de los miocitos y del endotelio. Al contrario de lo que sucede en la fase aguda, en la fase crónica el infiltrado del endomicio es predominantemente mononuclear y linfocitario. La detección de los parásitos es muy difícil y ello ha llevado a formular la hipótesis de una miocarditis autoinmune con reactividad cruzada frente a antígenos de tejido miocárdico¹¹.

Autoinmunidad

Trabajos publicados recientemente refieren evidencias indicativas de «camuflaje molecular» (*molecular mimicking*) entre la cadena pesada de la miosina cardíaca humana y la proteína B13 de *T. cruzi*¹⁵. En tiras de inmunoblot que contenían lisado de forma tripomastigotas de *T. cruzi* incubadas con anticuerpos anti-miosina purificados de suero de pacientes chagásicos y un antisuero de conejo contra la proteína recombinada B13 se pudieron reconocer anticuerpos antimiosina en el 61% de pacientes con lesión cardíaca grave, pero sólo en el 9% de los sujetos con enfermedad de Chagas asintomáticos. La presencia de anticuerpos con reactividad cruzada en sujetos con enfermedad de Chagas con lesión cardíaca grave sugiere que la miosina cardíaca humana de cadena pesada y la proteína B13 de *T. cruzi* constituyen un par antigénico de potencial relevancia en la patogenia de la lesión cardíaca observada en la enfermedad de Chagas crónica. Otro hallazgo de «camuflaje molecular» se ha descrito entre anticuerpos chagásicos producidos por el huésped y la estructura de la segunda asa extracelular del receptor

humano beta-1-adrenérgico (H26R) con la proteína ribosomal P0 y la porción terminal carboxilica de *T. cruzi*¹⁶. Experimentos in vitro con estos autoanticuerpos chagásicos provocaron un efecto cronotrópico positivo en cardiomiocitos de ratas neonatales. La presencia de estos autoanticuerpos en los receptores neurotransmisores miocárdicos tendría una acción agonista con capacidad de desensibilizar o amortiguar a estos adrenoceptores. También se han encontrado anticuerpos monoclonales (MABCAK20.12) capaces de reconocer antígenos de *T. cruzi* que interfieren con el acoplamiento de adrenoceptores beta y receptores colinérgicos muscarínicos¹⁷, originando un aumento de las concentraciones intracelulares de AMP cíclico. Estos hallazgos de respuesta inmune modificarían respuestas cardíacas mecánicas y bioquímicas de sujetos con enfermedad de Chagas crónica¹⁸.

Microcirculación

Estudios llevados a cabo recientemente acerca de la microvasculatura por medio de videomicrografías han permitido detectar en el músculo del cremáster del ratón infectado de forma aguda con *T. cruzi* espasmos de segmentos arteriolares y venosos. Estos espasmos originan una disminución sustancial de la velocidad de los glóbulos rojos en arteriolas de primer y tercer orden y en las vénulas asociadas a una respuesta inflamatoria muy intensa¹⁴. El uso de verapamilo revirtió estos cambios. Posteriormente se discutirán las alteraciones microcirculatorias observadas en los pacientes.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Una de las características más importantes es que, a pesar de ser una miocarditis crónica, presenta lesiones cicatrizales segmentarias. En autopsias, la mitad o más¹⁹ de los pacientes presentan un aneurisma apical del ventrículo izquierdo (característicamente de cuello estrecho). Otro 20% presenta lesiones cicatrizales en la pared posteroinferior izquierda y/o en la pared libre de ambos ventrículos²⁰. Estas lesiones focales pueden plantear un diagnóstico diferencial con la cardiopatía isquémica. La biopsia endomiocárdica ha demostrado lesiones ultraestructurales tempranas y permite clasificar la gravedad de la lesión cardíaca²¹, pero su uso no se ha generalizado por la naturaleza del procedimiento.

CLÍNICA

Enfermedad aguda

Es un proceso febril acompañado de adenopatías generalizadas y de edema «duro». Se observa comúnmente en los niños y en las primeras dos décadas de la vida. Uno de los signos más característicos de primoinfección es el complejo oftalmoganglionar de Ro-

TABLA 1
Manifestaciones clínicas de la fase crónica

Lesión cardíaca	I	II	III
Porcentaje aproximado	75	15	10
Síntomas			
Arritmias	No	Sí	Sí
NYHA	0	I-II	III-IV
Embolismos	No	Sí	Sí
Electrocardiograma	Normal 50% Anormal	Normal < 20% Anormal	Anormal 100%
Radiografía: relación cardiotorácica	< 0,5	< 0,5>	> 0,5
Ecocardiograma			
Diástole	Normal- Anormal	Anormal	Anormal
Sístole	Normal	Normal- Anormal	Normal- Anormal
Lesión apical	10%	> 50%	> 50%
Biopsia endomiocárdica	Normal- Anormal	Anormal	Anormal

maña. Se ha sugerido la penetración conjuntival del parásito al frotarse el paciente sus ojos con las manos contaminadas con heces infestantes de los insectos triatomíneos. Menos de un 10% desarrolla miocarditis aguda clínica⁴⁻⁶: taquicardia, cambios inespecíficos de repolarización en el ECG, dilatación de las cámaras ventriculares, derrame pericárdico y disfunción sistólica. Puede aparecer insuficiencia cardíaca y el proceso puede ser confundido por una afección respiratoria de otro origen. En la mayor parte de los pacientes se produce una mejoría clínica espontánea pasando a la fase crónica.

Enfermedad crónica (tabla 1)

Es un proceso que puede tardar décadas en manifestarse. Existen 3 fases^{6,7}: a) asintomática o indiferenciada; b) lesión cardíaca de leve a moderada, y c) avanzada.

El ECG es el instrumento preferido para detectar la lesión cardíaca en encuestas rurales por su simplicidad y por bajo costo. Las alteraciones típicas⁴⁻⁶ son: bloqueo de rama derecha y hemibloqueo anterior izquierdo, bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado o de grados más avanzados y extrasístoles ventriculares multiformes. La elevación convexa del segmento ST-T en derivaciones precordiales contiguas es altamente indicativa de aneurisma apical⁵. El bloqueo de rama izquierda es infrecuente. En análisis espectrales de señales promediadas del ECG se han observado varias anomalías, como una intensa atenuación del componente de baja frecuencia en posi-

ción supina y ortostática²². Su significado diagnóstico predictivo de arritmias malignas y/o de muerte súbita es motivo de investigación. La prueba de esfuerzo es útil en la estimación de la capacidad funcional, en la inducción de arritmias y en la detección de incompetencia cronotrópica²³. Los estudios electrofisiológicos realizados en sujetos con arritmias malignas indicados para la selección de los fármacos a administrar han comunicado resultados variables debido a la pronunciada predisposición proarrítmica por fármacos de tipo I que tienen estos pacientes^{24,25}.

Debido a que más de la mitad de los sujetos sintomáticos tienen aneurisma apical ventricular izquierdo, su detección por eco bidimensional resulta de crucial importancia²⁰. La lesión apical puede ser pequeña, en «geoda» y se visualiza mejor en la proyección de 2 cámaras que en la de 4 cámaras²⁶ debido a que el ápex deformado se proyecta en dirección anterolateroinferior. Esta lesión puede estar presente en sujetos asintomáticos con ECG normal. Pueden detectarse trombos²⁷ con potencial embólico (15 al 25%). Su mecanismo patogénico es desconocido¹⁹ e incluye disfunción autonómica parasimpática²⁸, por ser la porción más delgada de la pared ventricular, por ser el eje de la dirección espiral de los haces musculares del ventrículo izquierdo²⁹ o por isquemia de origen microcirculatorio¹¹.

Los angiogramas de las arterias coronarias epicárdicas suelen ser normales e incluso se han encontrado dilatadas²⁸. Sin embargo, existen alteraciones importantes de la microcirculación. Hay una gama de hallazgos en la captación y redistribución de talio-201 durante la prueba de esfuerzo³⁰: defectos fijos, reversibles y paradójicos. Se han comunicado evidencias recientes de disfunción endotelial en estos sujetos. Así, la infusión intracoronaria de acetilcolina (un potente estimulador endotelial de sustancias dilatadoras vasoactivas) en pacientes con enfermedad de Chagas con aneurisma apical y coronarias normales provocó una disminución paradójica del flujo coronario superior a un 40%³¹. La demostración en humanos de alteraciones microcirculatorias que conducen a isquemia plantea un papel patogénico importante susceptible de intervenciones terapéuticas¹³.

Finalmente, grados variables de disfunción autonómica expresados por incompetencia cronotrópica al esfuerzo²³, hipotensión arterial postural²² o pobre respuesta a la atropina intravenosa hacen presumir su participación en la génesis de las arritmias malignas y de la muerte súbita. Anteriormente se señaló la importancia de la lesión estructural autonómica intracardíaca y de la presencia de autoanticuerpos con potencial bloqueador de receptores adrenérgicos y colinérgicos¹⁵⁻¹⁷.

REACTIVACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Recientemente se ha producido un amplio interés por este síndrome. Se ha observado la aparición de

síntomas y signos de enfermedad de Chagas aguda en sujetos crónicamente infestados que desarrollan inmunodepresión secundaria a sida³²⁻³⁵, quimioterapia por cáncer o en sujetos receptores de trasplantes de órganos¹⁰. Estos pacientes pueden desarrollar miocarditis chagásica aguda³⁵, nódulos cutáneos y meningoencefalitis aguda chagásica^{33,34}.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los parasiticidas más usados son el Benznidazol® (Roche) (15 mg/kg durante 90 días) y el Nifurtimox® (Bayer) (5 mg/día durante 60 días) en la infección aguda o accidental^{36,37}. Ambos tienen efectos tóxicos potencialmente graves de tipo hematológico, hepático, cutáneo, digestivo o en los nervios periféricos que deben ser vigilados estrechamente.

En la fase crónica, la supervivencia a los 10 años de sujetos asintomáticos con ECG normal es excelente, de alrededor del 98%. Ésta disminuye al 65% si el ECG es anormal, y al 9% en los casos con insuficiencia cardíaca³⁸. Aproximadamente la mitad de los pacientes con signos de congestión venosa fallecen a los 2 años³⁹. No se ha comprobado efectivamente que la eliminación del parásito sea capaz de modificar la evolución natural de la forma crónica. Sin embargo, en un grupo de pacientes crónicos tratados con benznidazol seguidos durante casi 8 años se observó una lesión clínica menor al compararlos con los sujetos no tratados³⁷.

El uso de marcapasos en sujetos con bloqueo auriculoventricular completo sin insuficiencia cardíaca mejora la supervivencia de forma significativa⁴⁰. La utilización de antiarrítmicos del grupo I (quinidina, procainamida o disopiramida) aumenta la mortalidad a causa de un importante efecto proarrítmico y por la aparición de *torsade de pointes*²⁴. La amiodarona es ampliamente utilizada en arritmias ventriculares de grados superiores a Lown III, con aparente efecto beneficioso⁴¹. Se han usado escasamente los betabloqueadores por su efecto depresor en la conducción e inotropismo. La ablación por radiofrecuencia o química⁴² en casos seleccionados, así como la aneurismectomía previa localización electrofisiológica del foco⁴³, han resultado útiles. Se han implantado desfibriladores automáticos con éxito inmediato en casos de taquiarritmias ventriculares malignas⁴⁴, pero su alto costo limita su uso más extenso. La insuficiencia cardíaca se trata con las medidas clásicas de dieta hiposódica, diuréticos, uso cuidadoso de digital y warfarina. Los mejores resultados se han obtenido con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina como captopril⁴⁵, enalapril y fármacos similares, pero los trabajos publicados son escasos. Es interesante señalar que la menor mortalidad observada en pacientes con insuficiencia cardíaca por miocardiopatía dilatada de origen no coronario tratados con amlodipino Praise⁴⁶

podría sugerir su uso en sujetos con miocardiopatía crónica chagásica. El amlodipino afecta escasamente a la conducción auriculoventricular y posee un efecto antiisquémico.

Los receptores de trasplante cardíaco pueden desarrollar infección chagásica aguda en el corazón trasplantado^{47,48}. El reto postoperatorio no sólo incluye la conducta tradicional para evitar el rechazo, sino también la vigilancia parasitaria y su tratamiento en el pre y postoperatorio con benznidazol. Después de una curva de aprendizaje la supervivencia se duplicó. Así, la supervivencia a 4 años de 9 pacientes sometidos a trasplantes entre 1985 y 1991 fue de sólo el 40% pero en otros 13 pacientes operados entre 1991 y 1995 ésta aumentó a más del 80%⁴⁷. Se ha utilizado la miocardioplastia con éxito⁴⁹, así como la reducción de los diámetros ventriculares (operación de Batista), pero deben realizarse series más amplias a largo plazo.

La transmisión de la enfermedad por transfusión de sangre es un problema importante. Se ha utilizado violeta de genciana^{50,51} como parasiticida en sangre donada en bancos de sangre con una prevalencia muy alta de seropositividad poblacional.

CONCLUSIONES

La infección chagásica de 19 millones de habitantes y su posible transmisión a otros 90 millones constituye un problema importante de salud pública en los países latinoamericanos. El diagnóstico se basa en los antecedentes epidemiológicos, en la serología positiva para la enfermedad de Chagas y en los hallazgos clínicos característicos. En las últimas décadas se ha avanzado en el conocimiento patogénico de la enfermedad. Su tratamiento es similar al de otras miocardiopatías dilatadas, pero existen diferencias particulares impuestas por la presencia de *T. cruzi*. La reactivación como una enfermedad de Chagas aguda en sujetos inmunodeprimidos es un reto de manejo terapéutico particular desconocido hasta el momento. Debido a la facilidad para realizar viajes y a la «globalización» actual, la enfermedad de Chagas ha dejado de ser un problema circunscrito a Latinoamérica. Países como España se enfrentan a la posibilidad real de atender a sujetos portadores de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chagas C. Nova tripanosomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. Mem Inst Oswaldo Cruz 1909; 1: 159-218.
2. Status of Chagas' disease in the region of the Americas. Epidemiol Bull PAHO 1984; 5: 5-9.
3. Moncayo A. Chagas' disease: epidemiology and prospects for interruption of transmission in the Americas. World Health Stat Q 1992; 45: 276-279.

4. Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A. Chagas' disease: a clinical, epidemiologic, and pathologic study. Circulation 1956; 14: 1.035-1.060.
5. Rosenbaum MB. Chagasic myocardopathy. Prog Cardiovasc Dis 1964; 7: 199-225.
6. Puigbó JJ, Nava-Rhode JR, García-Barrios H, Suárez JA, Gil-Yepes C. Clinical and epidemiologic study of chronic heart involvement in Chagas' disease. Bull WHO 1966; 34: 655-669.
7. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease. Curr Probl Cardiol 1995; 20: 825-928.
8. Milei J, Mautner B, Storino R, Sanchez JA, Ferrans VJ. Does Chagas' disease exist as an undiagnosed form of cardiomyopathy in the United States? Am Heart J 1992; 123: 1.732-1.735.
9. Kirchhoff LV. American Trypanosomiasis (Chagas' disease): a tropical disease now in the United States. N Engl J Med 1993; 329: 639-644.
10. Villalba R, Fornés G, Álvarez MA, Román J, Rubio V, Fernández M et al. Acute Chagas' disease in a recipient of a bone marrow transplant in Spain: case report. Clin Infect Dis 1992; 14: 594-595.
11. Morris SA, Tanowitz HB, Witner M, Bilezikian JP. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. Circulation 1990; 82: 1.900-1.909.
12. Acquatella H, Piras R. Chagas' disease. Curr Opin Cardiol 1993; 8: 463-472.
13. Rossi MA, Ramos SG. Coronary microvascular abnormalities in Chagas' disease. Am Heart J 1996; 132: 207-210.
14. Tanowitz HB, Kaul DK, Chen B, Morris SA, Factor SM, Weiss LM et al. Compromised microcirculation in acute murine *Trypanosoma cruzi* infection. J Parasitol 1996; 82: 124-130.
15. Cunha-Neto E, Duranti M, Gruber A, Zingales B, De Messias I, Stolf N et al. Autoimmunity in Chagas' disease cardiopathy: biological relevance of a cardiac myosin-specific epitope crossreactive to an immunodominant *Trypanosoma cruzi* antigen. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 3.541-3.545.
16. Ferrari I, Levin MJ, Wallukat G, Elies R, Lebesgue D, Chiale P et al. Molecular mimicry between the immunodominant ribosomal protein P0 of *Trypanosoma cruzi* and a functional epitope on the human b1-adrenergic receptor. J Exp Med 1995; 182: 59-65.
17. Sterin-Borda L, Gorelik G, Borda ES. Chagasic IgG Binding with cardiac muscarinic cholinergic receptors modifies cholinergic-mediated cellular transmembrane signals. Clin Immunol Immunopathol 1991; 61: 387-397.
18. Cremaschi G, Zwirner NW, Gorelik G. Modulation of cardiac physiology by an anti-*Trypanosoma cruzi* monoclonal antibody after interaction with myocardium. FASEB J 1995; 9: 1.482-1.488.
19. Oliveira JSM, Mello de Oliveira JA, Frederique Jr U, Clima Filho E. Apical aneurysm of Chagas' heart disease. Br Heart J 1981; 46: 432-436.
20. Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, Giordano H, Suárez JA, Casal H et al. M-mode and two dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. Circulation 1980; 62: 787-799.
21. Carrasco HA, Barboza JS, Inglessis G, Fuenmayor A, Molina C. Left ventricular cineangiography in Chagas' disease: detection of early myocardial damage. Am Heart J 1982; 104: 595-602.
22. Guzzetti S, Iosa D, Pecis M, Bonura L, Prosdocieni M, Maliani A. Impaired heart rate variability in patients with chronic Chagas' disease. Am Heart J 1991; 121: 1.727-1.734.
23. Gallo Jr L, Morel-Filho J, Maciel BC, Marin-Neto JA, Martines LE, Lima Filho EC. Functional evaluation of sympathetic and parasympathetic system in Chagas' disease using dynamic exercise. Cardiovasc Res 1987; 21: 922-927.
24. Mendoza I, Camardo J, Moleiro F, Castellanos A, Medina V, Gómez J et al. Sustained ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis: electrophysiologic and pharmacologic characteristics. Am J Cardiol 1986; 57: 423-427.
25. Giniger AG, Retyk EO, Laino RA, Sananes EG, Lapuente AR. Ventricular tachycardia in Chagas' disease. Am J Cardiol 1992; 70: 459-462.

26. Acquatella H, Mattia AT. Case-records of the Massachusetts General Hospital. A native of El Salvador with tachycardia and syncope. *N Engl J Med* 1993; 329: 488-496.
27. Oliveira JSM, Correa de Araujo RR, Navarro MA, Muccillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 52: 147-151.
28. Oliveira JSM, Dos Santos M, Mucillo G, Ferreira AL. Increased capacity of the coronary arteries in chronic Chagas' disease: further support for the neurogenic pathogenesis concept. *Am Heart J* 1985; 109: 304-308.
29. Raso P. Contribuição ao estudo da lesão vorticilar na cardite chagásica crônica [tesis doctoral]. Belo Horizonte (MG): Universidade de Minas Gerais, 1964.
30. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo L Jr, Maciel BC, Bellina CR et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 780-784.
31. Torres FW, Acquatella H, Condado J, Dinsmore R, Palacios IF. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. *Am Heart J* 1995; 129: 995-1.001.
32. Ferreira MS, Nishioka SDA, Rocha A, Silva AM, Ferreira RG, Olivier W et al. Acute fatal *Trypanosoma cruzi* meningoencephalitis in a human immunodeficiency virus-positive hemophiliac patient. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45: 723-727.
33. Rosemberg S, Chaves CJ, Higuchi ML, Lopes MB, Castro LH, Machado LR. Fatal meningoencephalitis caused by reactivation of *Trypanosoma cruzi* infection in a patient with AIDS. *Neurology* 1992; 42: 640-642.
34. Gluckstein D, Ciferri F, Ruskin J. Chagas' disease: another cause of cerebral mass in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1992; 92: 429-432.
35. Oddo D, Casanova M, Acuna G, Ballesteros J, Morales B. Acute Chagas' disease (*Trypanosomiasis americana*) in acquired immunodeficiency syndrome: report of two cases. *Hum Pathol* 1992; 23: 41-44.
36. Ferreira H de O. Treatment of the undetermined form of Chagas' disease with nifurtimox and benznidazole. *Rev Soc Bras Med Trop* 1990; 23: 209-211.
37. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 1994; 127: 151-62.
38. Espinosa RA, Carrasco HA, Belandria F, Fuenmayor AM, Molina C, González R et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol* 1985; 8: 45-56.
39. Acquatella H, Catalioti F, Gómez-Mancebo JR, Dávalos V, Villalobos L. Long-term control of Chagas' disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome. *Circulation* 1987; 76: 556-562.
40. Greco OT, Ardito RV, Garzon SA, Bilaqui A, Bellini AJ, Ribeiro AJ et al. Follow-up of 991 patients with multiprogrammable artificial cardiac pacemaker. *Arq Bras Cardiol* 1987; 49: 327-331.
41. Chiale PA, Halpern S, 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.
42. De Paola AAV, Gomes JA, Miyamoto MH, Martinez Fo EE. Transcatheter chemical ablation of ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 480-482.
43. Milei J, Pesce R, Valero E, Muratore C, Beigelman R, Ferrans VJ. Electrophysiological structural correlations in chagasic aneurysms causing malignant arrhythmias. *Int J Cardiol* 1991; 32: 65-73.
44. Valero de Pesce EM, Favalaro M, Pesce RA, Favalaro RG. Automatic implantable cardioverter-defibrillator: 4 year experience. *Rev Arg Cardiol* 1991; 59: 4-11.
45. 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.
46. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1.107-1.114.
47. Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin AO, Bacal F, Higuchi ML, Amato-Neto V et al. Heart transplantation for chronic Chagas' heart disease. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1.727-1.733.
48. De Carvalho VB, Sousa EFL, Vila JHA, Da Silva JP, Caiado MR, Araujo SR de R et al. Heart transplantation in Chagas' disease. 10 years after the initial experience. *Circulation* 1996; 94: 1.815-1.817.
49. Moreira LF, Stolf NA, Braile DM, Jatene AD. Dynamic cardiomyoplasty in South America. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 408-412.
50. Nussenzweig V, Biancalana A, Amato Neto V, Sonntag R, Freitas JLP, Kloestzel L. Ação da violeta-de-genciana sobre o T. cruzi in vitro: sua importância na esterização do sangue destinado à transfusão. *Rev Paul Med* 1953; 42: 57-58.
51. Ramirez LE, Lages-Silva E, Pianetti GM, Rabelo RMC, Bordin JO, Moraes-Souza H. Prevention of transfusion-associated Chagas' disease by sterilization of *Trypanosoma cruzi*-infected blood, with gentian violet, ascorbic acid, and light. *Transfusion* 1995; 35: 226-230.