

Similitudes y diferencias morfológicas y fisiopatológicas entre la miocardiopatía chagásica y la miocardiopatía de Takotsubo

Drs. Claudia Antonieta Blandenier de Suárez ¹, Juan José Puigbó García ², Harry Acquatella Monserrate ³, Francisco Tortoledo R⁴, Víctor Ruesta Estaun ⁵

RESUMEN

Se presentan las características clínicas, anatomopatológicas y fisiopatológicas de las miocardiopatías chagásica y de Takotsubo. El objetivo de esta revisión, es señalar las similitudes y diferencias entre ambas entidades, en relación con las anomalías de la motilidad parietal ventricular especialmente las de la región apical del ventrículo izquierdo. Se hace una revisión documental de nuestros trabajos clínico-patológicos y experimentales así como de publicaciones internacionales. Se realiza un análisis descriptivo y comparativo de las anomalías de la motilidad parietal ventricular en ambas miocardiopatías, exponiendo las hipótesis sobre su formación. Las investigaciones apuntan hacia las alteraciones de la microcirculación/microvasculatura coronaria, la sobrecarga adrenérgica miocárdica, sobre la integridad de los elementos del citoesqueleto y de las proteínas contráctiles miocárdicas. La extensión de la fibrosis juega un papel determinante en la permanencia de las alteraciones de la motilidad y/o contractilidad de las paredes ventriculares. Se concluye que la etiopatogenia de ambas miocardiopatías no está aun completamente aclarada.

Palabras clave: Takotsubo, miocarditis chagásica, microvasculatura, disquinesias apicales, adrenérgico, miocardiopatías

SUMMARY

Clinical features, pathological and pathophysiological of the Chagasic cardiomyopathy, and Takotsubo cardiomyopathy are presented. The objective of this review is to point out the similarities and differences between the two entities, in relation to ventricular parietal motility abnormalities particularly in the apical region of the left ventricle. A documentary review of our clinical-pathological and experimental work as well as international publications is. He is a descriptive and comparative analysis of ventricular parietal motility abnormalities in both cardiomyopathies, exposing the hypotheses on their training. Adrenergic myocardial, on the integrity of the elements of the cytoskeleton and contractile proteins myocardial investigations point towards the coronary microvasculature/microcirculation alterations, overload. The extent of the fibrosis plays a decisive role in the permanence of the alterations of motility or contractility of the ventricular walls. Concluded that the pathogenesis of both cardiomyopathies is not yet fully clarified.

Key words: Takotsubo. Chagas' myocarditis. Microvasculature. Apical's dysquinesias. Adrenergic. Myocardiopathies.

¹ Profesor Titular. Facultad de medicina. Universidad Central de Venezuela. Miembro Correspondiente Nacional. Academia Nacional de Medicina.

² Profesor Titular. Facultad de medicina. Universidad Central de Venezuela. Individuo de Número y expresidente de la Academia Nacional de Medicina.

³ Profesor Titular. Facultad de Medicina, UCV. Ex-Director

Salud Pública MSAS. Individuo de Número y expresidente Academia Nacional de Medicina.

⁴ Miembro Titular Sociedad Venezolana de Cardiología y Sociedad de Angiografía e Intervención.

⁵ Coordinador Dpto. de Telemetría y Electrocardiografía. Instituto Médico La Floresta, Caracas. Individuo de Número. Academia Nacional de Medicina. Venezuela

INTRODUCCIÓN

Las anomalías de la motilidad de las paredes ventriculares cardíacas caracterizadas por: hipocinesias, acinesias, discinesias, especialmente las de la región apical del ventrículo izquierdo (VI), son la expresión de cambios morfológicos —adelgazamientos y aneurismas parietales ventriculares— causados por lesiones histopatológicas agudas o crónicas del miocardio. Estas lesiones no solo han sido descritas en los primeros reportes sobre la miocardiopatía chagásica (MCh) en Brasil, por Carlos Chagas, Gaspar Vianna y Bastos Magariños Torres, sino también en las cardiopatías isquémicas (1,2).

Es frecuente observar acinesias y discinesias parietales ventriculares como consecuencia de áreas de necrosis (infartos) y eventualmente en otras entidades patológicas, como en la miocardiopatía dilatada y miocarditis viral. En estas últimas, los signos de necrosis se presentan como estriaciones en borde del ventrículo izquierdo “Waffling” en los segmentos anteroapicales (3-5). La forma más severa de discinesia parietal del VI, es el aneurisma ventricular, el cual puede ser de varias etiologías: congénita, traumática; secundario a cardiopatía isquémica, a enfermedades cardíacas del tejido conjuntivo o de naturaleza infecciosa (miocarditis) e idiopático (6,7).

En un estudio anatomopatológico comparativo realizado en la Sección de Patología Cardiovascular del Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” de la Universidad Central de Venezuela (IAP-UCV), entre la MCh crónica y la miocardiopatía dilatada de etiología desconocida, se consideró que los adelgazamientos parietales y aneurismas apicales del VI, eran la nota característica de la MCh (8). Inclusive, Giordano y col., demostraron que el hallazgo palpatorio de un latido telesistólico a nivel del ápex, en pacientes asintomáticos o arrítmicos, con reacción de Machado-Guerreiro positiva, sugería la existencia de una lesión apical discinética, como diagnóstico precoz de MCh. La proyección angiográfica oblicua anterior derecha demostró la discinesia apical o aneurisma en estos pacientes (9).

En la década del 90, algunos cardiólogos japoneses, describieron alteraciones de la motilidad parietal apical ventricular, en la llamada miocardiopatía de Takotsubo (“octopus pot”),

también conocida como: “disfunción apical transitoria, discinesia apical transitoria, síndrome del corazón roto o de balonamiento del ventrículo izquierdo, estallido del corazón y miocardiopatía por estrés” (10). Es una miocardiopatía que se caracteriza por una disfunción ventricular izquierda sistólica y diastólica, que se presenta con una variedad de movimientos parietales anormales. La discinesia apical del VI se observa en el ecocardiograma, como una zona parietal distendida o abombada, no contráctil y adelgazada, la cual en ocasiones tiene un aspecto aneurismático, similar morfológicamente a las vasijas de cerámica o trampas usadas en Japón para la pesca de pulpos, llamadas Tako-tsubo, (tako: pulpo, tsubo: trampa (11,12). En 2006, la miocardiopatía de Takotsubo, fue incorporada por la Asociación Americana del Corazón, en la clasificación de las miocardiopatías primarias adquiridas (13). Recientemente, la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología (2016), definió el Takotsubo, como un síndrome que implica múltiples procesos fisiopatológicos, los cuales generalmente convergen en un fenotipo clínico similar (14).

El objetivo de este trabajo, es señalar y describir las similitudes y diferencias clínicas, anatomopatológicas y fisiopatológicas, entre las miocardiopatías chagásica y la de Takotsubo, así como, analizar la etiopatogenia de las anomalías de la motilidad y/o contractilidad parietal ventricular en ambas entidades.

Miocardiopatía chagásica y miocardiopatía (síndrome) de Takotsubo. Análisis comparativo. Aspectos etiológicos, epidemiológicos y clínicos.

La MCh (categoría B57 de la CIE-10), es el resultado de un proceso tisular inflamatorio extraordinariamente complejo, aún no totalmente dilucidado. La injuria primaria es la lesión celular cardíaca que pierde sus atributos de excitabilidad, contractilidad, conductividad y tonicidad por la acción del *T cruzi*, el cual dispara la cascada de eventos inflamatorios e inmunológicos tisulares (15). Es una enfermedad endémica en todos los países de América Latina, incluyendo el Sur de EE.UU, algunos países europeos y es re-emergente en Venezuela (16-18). Afecta a toda la población en general, especialmente a los niños de zonas endémicas, sin preferencia de género.

MIOCARDIOPATÍA CHAGÁSICA Y LA MIOCARDIOPATÍA DE TAKOTSUBO

Es una miocardiopatía inflamatoria que se caracteriza clínicamente por una fase aguda, la cual, generalmente evoluciona hacia la cronicidad, muy raras veces, es reversible. Su sintomatología depende del tiempo de evolución. Las lesiones de adelgazamientos parietales ventriculares, han sido descritas desde hace más de cuatro décadas en todos los países donde la MCh es endémica. En nuestro país, hace más de 47 años, Puigbó y col., mediante estudio cineangiocardiógráfico, demostraron estas lesiones en pacientes chagásicos crónicos en las fases precoces de la miocardiopatía (19). El adelgazamiento apical se consideró como “típico de la enfermedad de Chagas” en Venezuela desde 1968 y en Brasil, a partir de los trabajos de Oliveira y col., en 1981 (20) (Figura 1).

La miocardiopatía o síndrome de Takotsubo no es inflamatoria, está relacionada principalmente con una sobrecarga de catecolaminas, considerada por algunos investigadores, como una injuria neurocardiogénica, la cual puede, eventualmente, presentarse en varias situaciones o enfermedades

neurológicas (21,22). Aunque se ha descrito por primera vez en el Japón, actualmente, tiene una distribución mundial. Hace 12 años, fue reportada por primera vez en América Latina y desde hace 7 años en Venezuela (2009). Aguiar y col., en un total de 288 pacientes con síndrome coronario agudo, reportaron 14 pacientes (5,0%), los cuales presentaron los criterios de miocardiopatía de Takotsubo (23,24). En general, existe poca literatura al respecto en nuestro país (25). En un estudio multicéntrico, su prevalencia en pacientes con clínica de cuadro coronario agudo, fue de 0,7 %-2,2 % (26). Es predominante en pacientes femeninas, entre 60-75 años de edad, con una prevalencia de trastornos psiquiátricos ansiolítico-depresivos, una mayor incidencia de aparición en horas de la mañana y en los meses de julio a septiembre. Produce los mismos síntomas que un infarto del miocardio, con elevación de biomarcadores de daño miocárdico, aumento importante de catecolaminas en sangre y alteraciones electrocardiográficas isquémicas sin lesiones ateroscleróticas obstructivas. La sintomatología y

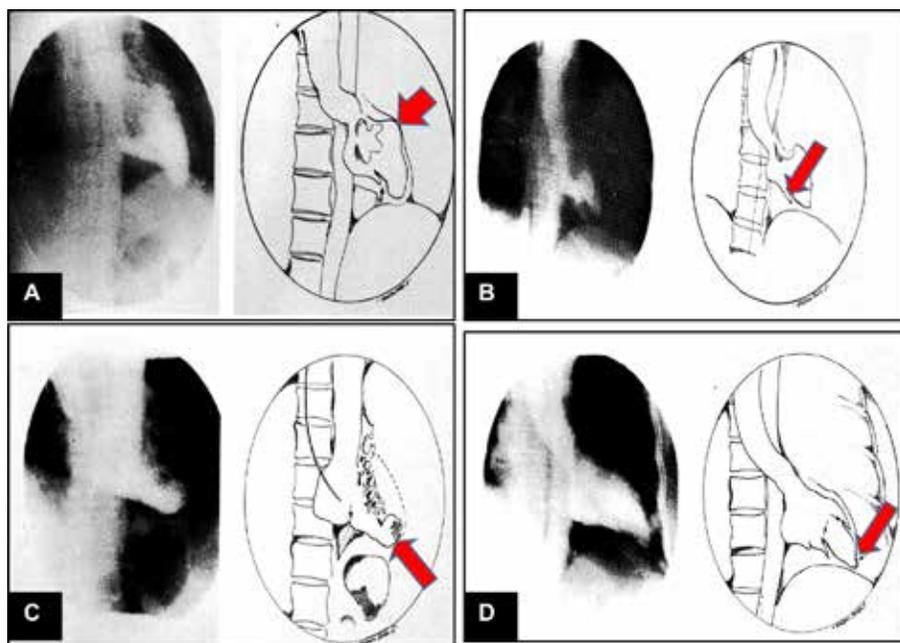


Figura 1. Hallazgos cineangiográficos en casos precoces de cardiopatía chagásica crónica. A. Cavidad ventricular izquierda normal. Adelgazamiento del ápex y de la pared libre. Vaciamiento retardado y deformidad apical. B. Cavidad ventricular de tamaño normal. Pared ventricular normal. Deformidad a nivel del ápex. Defecto de llenado en el borde diafragmático con motilidad normal. C. Deformidad y vaciamiento retardado a nivel del ventrículo derecho. D. Agrandamiento de la cavidad ventricular izquierda. Marcada deformidad en la zona apical de la pared libre y otro a nivel de la pared diafragmática. Fotografías: Cortesía Dr. Puigbó. Esquemas. Elaboración: Dr. Galeno Sardi.

el curso clínico es agudo o subagudo, transitorio, eventualmente recidivante. Las discinesias de las paredes ventriculares observadas en la fase aguda de la miocardiopatía, no evolucionan hacia etapas más tardías. Entre 7 días y mes y medio, se observa la restitución de la función cardíaca, a menos que aparezcan complicaciones. Aunque en general, el pronóstico es benigno, se pueden presentar complicaciones graves como: insuficiencia cardíaca con edema agudo pulmonar (22,0 %), arritmias graves (9,0 %), shock cardiogénico (15,0 %) y muerte súbita en el 1,0 % de los casos. Raramente, puede haber una obstrucción del tracto de salida del VI e insuficiencia mitral causada por el movimiento sistólico de la valva anteromedial (27-29). En algunos casos se han formado trombos ventriculares y puede haber una falla orgánica multisistémica. A pesar de la sinonimia y/o metáfora, que se le ha dado a esta miocardiopatía, de “Corazón en estallido o corazón roto”, son muy pocos los casos reportados con ruptura del ventrículo izquierdo, en comparación con esta complicación en el infarto del miocardio (30). Estas denominaciones se refieren más que todo, al intenso dolor emocional que se siente ante un acontecimiento que significa una ruptura sentimental o al estado anímico de estrés, que afecta a estos pacientes después de eventos de sobresalto, disgusto o susto. En la miocardiopatía de Takotsubo aún no se ha descrito su evolución a fases latentes o sintomáticas crónicas. En estos pacientes es importante el diagnóstico diferencial con el infarto del miocardio, especialmente en mujeres posmenopáusicas (31).

Diagnóstico

Miocardiopatía chagásica: La observación directa del *T cruzi* es la regla de oro del diagnóstico etiológico, mediante el examen de sangre fresca, o después de centrifugación (microhematocrito o método de Strout), o la gota gruesa en la fase aguda y el estudio histopatológico en biopsias endomiocárdicas o estudios posmortem. En las fases crónicas, es necesario el xenodiagnóstico y hemocultivo para comprobar el diagnóstico. El examen parasitológico indirecto se realiza con cultivo de sangre en medio LIT y la inoculación a ratones. El diagnóstico clínico de la enfermedad, se realiza mediante los datos clínicos de la enfermedad y a través de pruebas serológicas estandarizadas positivas como la técnica de inmunoensayo

enzimático (ELISA) con conjugados anti-IgG y anti-IgM y la reacción de hemaglutinación indirecta (HI) (32). Para ambas técnicas se emplea antígeno de epimastigotes de *Trypanosoma cruzi* deslipidizado. El punto de corte para los ensayos de ELISA es de 0,200 de densidad óptica (DO) y mayor de 1/4 dilución. La reacción en cadena de polimerasa PCR (*Polymerase Chain Reaction*), tiene una sensibilidad de 100,0 % y especificidad de 96,0 %. Según la técnica de Chiurillo y col, la extracción de ADN se realiza con volúmenes iguales de 6M guanidina HCl /0,2M EDTA. La reacción de amplificación se dirige a la detección del fragmento de 330 pares de bases de ADN del minicírculo del kinetoplasto de *T cruzi*. Para la tipificación genética del aislado del paciente, se realiza la PCR para la amplificación del dominio divergente del gen ribosomal 24S, utilizando los *primers* D71 y D72. Este método genera bandas de ADN de 110 pb (específico para *T cruzi* I) o de 125pb (específico *T cruzi* II). Para la amplificación de la región intergénica del gen del mini-exon, se utilizan los *primers* TC, TCI y TCII, los cuales generan bandas de 350 pbo, 300 pbo para *T cruzi* I o TCII, respectivamente.

Detección de ADN de *Trypanosoma cruzi* en los tejidos

Para la detección de ADN de *T cruzi*, se amplifica un fragmento de 100 pares de bases (pb) específico de la región telomérica de los cromosomas de este parásito. Previamente se extrae ADN genómico a partir de un corte de cada bloque desparafinado, mediante el kit DNeasyTissue (QIAGEN). Los productos de la reacción de amplificación se analizan mediante electroforesis en geles de agarosa al 1,5 % y son observados con luz ultravioleta luego de la tinción con bromuro de etidio (33). Para el diagnóstico y el pronóstico de la evolución de la miocardiopatía, son importantes, el electrocardiograma y el ecocardiograma entre otros estudios no invasivos complementarios, como la resonancia magnética (34).

Miocardiopatía de Takotsubo

El diagnóstico de la miocardiopatía de Takotsubo se hace por las características clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas mencionadas, aplicando los criterios de diagnóstico

MIOCARDIOPATÍA CHAGÁSICA Y LA MIOCARDIOPATÍA DE TAKOTSUBO

emitidos por los cardiólogos de la clínica Mayo (Rochester EE.UU), modificados en el año 2008, los cuales son los más conocidos (35). En las formas típicas de la miocardiopatía, el área de discinesia se presenta morfológicamente, como un abombamiento con adelgazamiento de la pared ventricular izquierda en la zona apical. Esta lesión puede eventualmente, estar trombosada (Figuras 2 y 3). Se han descrito variantes de esta miocardiopatía, con afectación de otras regiones del ventrículo izquierdo, lesiones en ambos ventrículos o solo en el ventrículo derecho. Aparte de las alteraciones ECG en la fase aguda, la ausencia de aterosclerosis obstructiva, es la regla. Se acepta una estrechez luminal menor de 50,0 %, en todas las arterias coronarias observadas por arteriografía en las primeras 24 horas después de la aparición de los síntomas. La mayoría de los

casos se relacionan con antecedentes de estrés y más del 90,0 % son pacientes posmenopáusicas. La relación etiológica entre la miocardiopatía de Takotsubo y la cardiopatía isquémica, ha sido mencionada, pero no comprobada. Algunos autores suponen que es una enfermedad sub-diagnosticada, la cual podría ser un evento previo a la cardiopatía isquémica sintomática (36). Por otra parte, es importante, considerar los hallazgos de Winchester y col, quienes han demostrado en un grupo de pacientes con balonamiento del ventrículo izquierdo, la coexistencia de lesiones ateroscleróticas en la coronaria descendente anterior en un alto porcentaje (61,3 %) y en todos los vasos (23,0 %). Estos autores consideran que aún no está aclarada la relación entre ambas patologías (37).

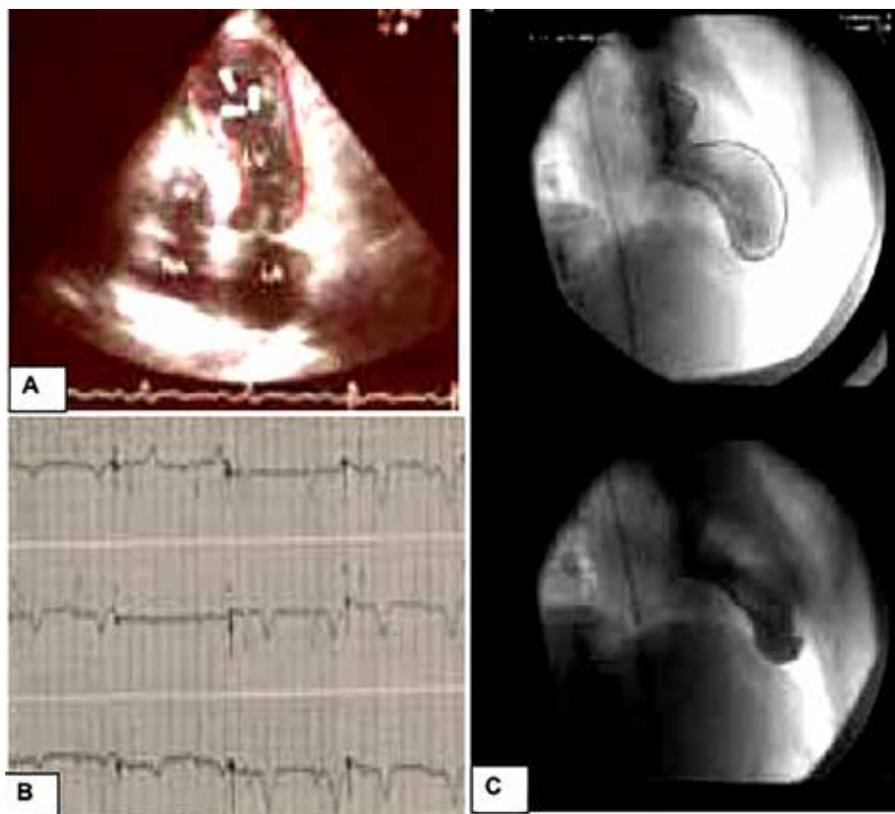


Figura 2. Miocardiopatía de Tako-Tsubo. A. Ecocardiograma transtorácico en vista de 4 cámaras. Electrocardiograma con inversión de onda T en DI, DII, DIII, aVL, aVF y derivaciones precordiales .C. Ventriculografía que evidencia abombamiento de la zona apical del ventrículo izquierdo. Fotografías: Cortesía Dr. Francisco Tortoledo. Reproducido con permiso del Comité Editorial de Avances Cardiológicos.

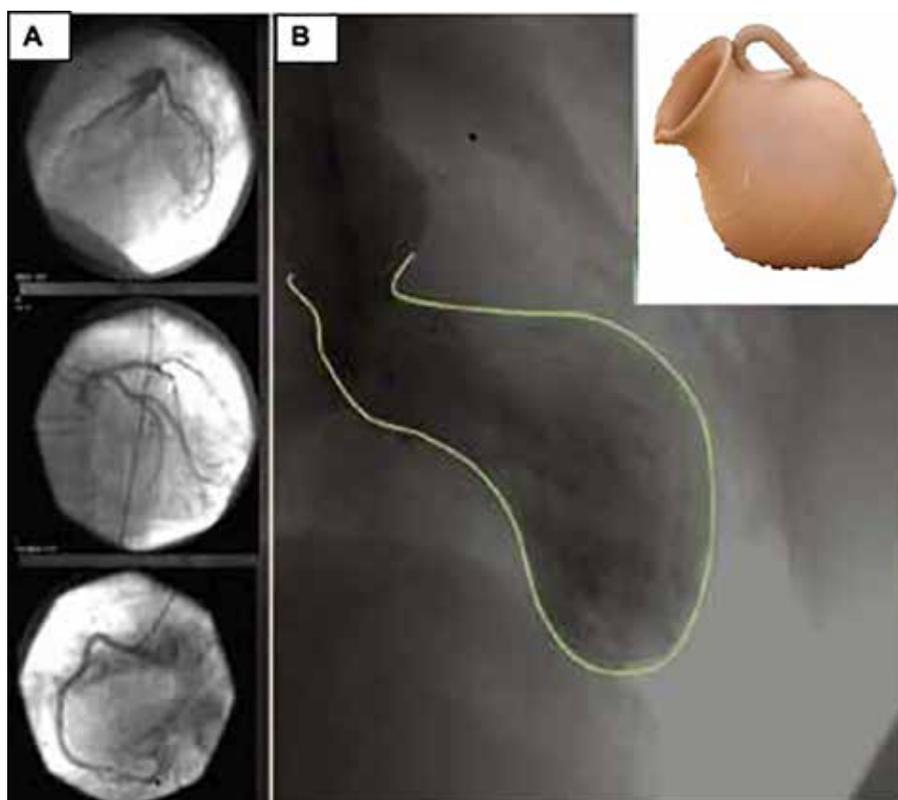


Figura 3. A. Angiografía coronaria convencional normal. B. Ventriculografía con imagen sugestiva de abombamiento del ventrículo izquierdo con aspecto de Tako-Tsubo. Fotografías: Cortesía Dr. Francisco Tortoledo. Reproducido con permiso del Comité Editorial de Avances Cardiológicos.

Raramente, algunos pacientes portadores de MCh crónica, han presentado, dolor torácico de tipo isquémico. De allí que Vallecillos y col, en la era pre-ecocardiográfica, describieron unos aspectos radiológicos de tórax, distintivos, para realizar el diagnóstico diferencial entre ambas entidades (38).

Diagnóstico diferencial por imágenes entre la miocardiopatía de Takotsubo y la miocardiopatía chagásica crónica. Resonancia magnética cardíaca

Según algunos autores, el diagnóstico diferencial establecido entre ambas miocardiopatías, mediante la resonancia magnética cardíaca (RMC), es uno de los más descriptivos y confiable para el síndrome de Tako Tsubo (39). Este examen

está indicado sobre todo en los casos que cursan con un cuadro coronario agudo, con coronarias normales a la angiografía. Los estudios indican que con la RMC, se puede detectar las características específicas del síndrome de Tako-Tsubo, como son las áreas de adelgazamiento de la pared con alteraciones de la contractilidad, formación de aneurisma, disfunción del VI, en ausencia de daño irreversible, como la necrosis y fibrosis, aunque con edema e inflamación en las imágenes ponderadas en T2 (40). En cambio, en la MCh, la resonancia se caracteriza por fibrosis progresiva del miocardio especialmente en el ápex y pared inferolateral del VI, con amplio espectro de distribución: patrón subendocárdico, transmural, subepicárdico e intramiocárdico. Por otra parte, este examen, permite la cuantificación de la inflamación y de la fibrosis miocárdica (41).

Miocardopatía chagásica. Discinesias parietales ventriculares en fases aguda y crónica incipiente

En la MCh aguda, se han descrito áreas de discinesias apicales del VI, en pacientes de todas las edades, más frecuente en niños, con antecedentes de haber conocido o haber sido picados por el vector de la enfermedad (Chipó), procedentes de áreas altamente endémicas o con una reacción de Machado Guerreiro positiva. Nosotros, publicamos un caso autopsiado de miocarditis aguda chagásica por transmisión oral, en el cual se observaron zonas de hipocinesia en el septum y paredes laterales del VI en el ecocardiograma (42). Según Puigbó y col, en la etapa clínica evolutiva I de la MCh, en la cual el tamaño y la función sistólica cardíaca son normales, pueden existir anomalías tempranas únicas o múltiples de la función diastólica, disautonomía y alteraciones de la contractilidad segmentaria parietal del VI (43,44). García y col. demostraron alteraciones segmentarias apicales en los casos de cardiopatía crónica chagásica incipiente, producidas por el ejercicio isométrico (45). La reproducción experimental en nuestro país, de dichas lesiones parietales en perros con Chagas agudo y crónico, confirmó su naturaleza miopática (46,47).

Anatomía patológica de las alteraciones de la motilidad y/o contractilidad parietal en ambas miocardiopatías

La primera diferencia morfológica, fundamental entre ambas entidades es que, en la miocardiopatía de Takotsubo, la presencia de la típica discinesia apical del VI (adelgazamiento parietal), es la “característica morfológica única” (100,0 %) de la enfermedad. Las discinesias en esta miocardiopatía, solo se observan en los estudios paraclínicos, ya que las alteraciones de la contractilidad ventricular no son permanentes ni evolutivas, sino regresivas.

En la MCh, las discinesias parietales ventriculares, no son las alteraciones morfológicas únicas de la enfermedad. La lesión apical es “típica de la miocarditis chagásica”, pero solo se presenta en un 50,0 % a 75,0 % de los corazones chagásicos crónicos autopsiados. Las discinesias en la MCh, son evolutivas, presentes en las fases crónicas de la enfermedad. En la fase aguda de

la enfermedad, no se observan cambios evidentes macroscópicos posmortem de discinesia parietal.

Morfología de las discinesias parietales ventriculares en las fases crónicas de la miocardiopatía chagásica

En la MCh, las lesiones discinéticas parietales del VI, son evolutivas, tienen características morfológicas de todo proceso inflamatorio crónico, es decir, fibrosis y trombosis. Un estudio realizado en la Sección de Patología Cardiovascular (IAP-UCV), en autopsias forenses de pacientes asintomáticos fallecidos por accidentes, reveló un 10,0 % de casos con miocarditis chagásica crónica, demostrada histológicamente. Los corazones eran macroscópicamente normales, excepto aquellos que presentaron adelgazamientos apicales (48). En Venezuela, en la era pre-ecocardiográfica, uno de los trabajos anatomopatológicos más relevantes en este tipo de patología, fue la descripción de los adelgazamientos y/o fibrosis segmentarias parietales del corazón chagásico crónico (49) (Cuadro 1).

Cuadro 1

Estudio en 22 corazones con MCh crónica. Localización de zonas de fibrosis (adelgazamientos) segmentarias de las paredes ventriculares y auriculares. n=15(68,0 %).
Dr. JA Suárez (1965)

Adelgazamientos parietales n= 15	n	%
Localización parietal		
A. Únicos	4	27,0
VI Apical	3	20,0
Subvalvular mitral	1	7,0
B. Múltiples	11	73,0
VI Apical + subvalvular mitral	5	33,0
Apical + subvalvular mitral + pared anterior	1	6,7
Apical + subvalvular mitral + TIV	1	6,7
Apical + pared anterior+ pared lateral	1	6,7
VI +		
VD Apical VI + subvalvular mitral +apical VD	1	6,7
Apical VI + pared posterior + apical VD	1	6,7
VD+ AD+ pared posterior+ pared anterior	1	6,7
Todos	15	100,0

Estas lesiones habían sido descritas previamente, por Moia, en Argentina (50). Se consideró que el adelgazamiento apical más “típico” de la MCh crónica, presenta un aspecto y una topografía bien definida. Usualmente, es un segmento parietal adelgazado, circunscrito en la punta de la región apical del VI, de aspecto variable, pudiendo alcanzar el espesor de 1 mm. En los corazones de la etapa clínica I de Puigbó, donde existe un predominio de hipertrofia sobre la dilatación ventricular, tiene la forma de una pequeña muesca o nicho, solo visible desde el interior de la cavidad o tras iluminación, muy evidente en las ventriculografías pre y posmortem. En los casos de miocardiopatías más avanzadas —etapas II o III de Puigbó— donde predomina la dilatación sobre la hipertrofia (hipertrofia excéntrica), existe

una franca protrusión de toda la región apical, la cual deforma exteriormente la punta del VI, constituyendo el llamado aneurisma apexiano. En algunos casos, las zonas pequeñas adelgazadas se borran por la dilatación ventricular. Algunos adelgazamientos parietales cursan con una placa de engrosamiento fibroso endocárdico, con o sin trombosis mural. Los adelgazamientos parietales no típicos, son muy extensos semejantes a cicatrices de infarto miocárdico y en los casos que cursan con insuficiencia cardíaca, generalmente presentan trombosis parietal (51) (Figura 4). Otro adelgazamiento típico, descrito por Suárez en corazones con MCh de autopsias y ecocardiográficamente por Acquatella, fue el ubicado en la región posterobasal debajo de la valva póstero-lateral del aparato valvular mitral



Figura 4. Aspectos de diferentes morfologías de adelgazamientos apicales del VI y VD de corazones autopsiados. Nótese algunos adelgazamientos sin fibrosis y sin trombosis. En las fases clínicas de Puigbó III y IV con grandes cardiomegalias, hay fibrosis y trombosis y cavidad dilatada (hipertrofia excéntrica). Fotografías. Cortesía Dres. JA y C Suárez.

(52). Las observaciones macroscópicas han demostrado la formación de una cámara sub-valvular mitral, que se ensancha progresivamente en los corazones de mayor cardiomegalia, hasta constituir un verdadero aneurisma. Según Deshpande y col., este tipo anatómico de aneurisma, fue descrito por vez primera en África por Robertson y Jackson en 1960 y luego por Abrahams y col, en 1962 (53,54). Posteriormente, fueron reportados casos de aneurismas submitrales de diferentes etiologías —congénita, traumática, idiopática— o en casos que cursaban con insuficiencia mitral, insuficiencia cardíaca y arritmias entre otros. Kazami y col., en la India, describieron la misma lesión, en ventriculogramas de pacientes que presentaban taquicardia ventricular sin lesiones coronarias ni evidencias de insuficiencia mitral (55). De tal manera que no lo

consideramos como típico de la MCh, a menos que coincida con la lesión típica apical (Figura 5). Los trabajos publicados en nuestro país sobre las características clínicas, hemodinámicas, ecocardiográficas y aun post mortem, de la MCh, en las etapas evolutivas de la enfermedad, son numerosos, donde se evidenciaron las lesiones descritas en la Figura 6. El carácter miopático de los adelgazamientos parietales se confirmó con la comprobación de la ausencia de aterosclerosis obstructiva en las coronarias y con la presencia de lesiones histopatológicas especialmente de las inflamatorias y de los otros componentes de la estructura miocárdica (56,57).

Histopatología de la miocarditis chagásica y de la miocardiopatía de Takotsubo: Miocarditis chagásica

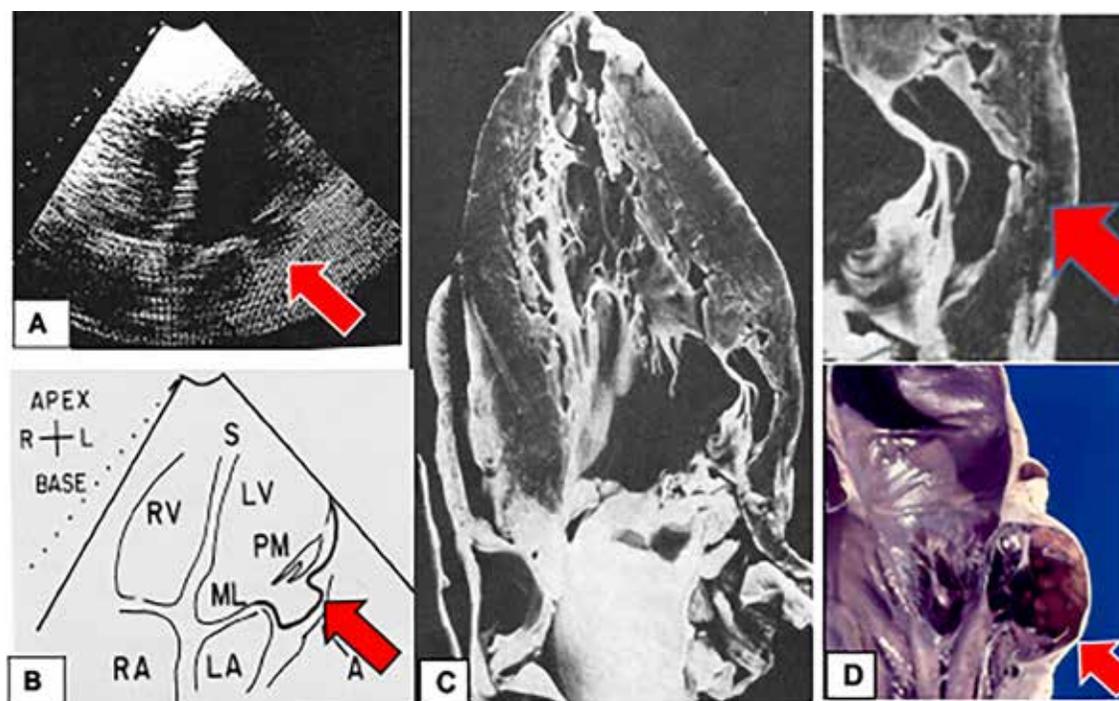


Figura 5. A y B. Ecocardiograma de cuatro cámaras de un paciente con miocarditis crónica chagásica e insuficiencia cardíaca congestiva quien presenta dos disquinesias parietales: una apical y otra, subvalvular mitral. (Flechas). C. Pieza de corazón abierto por las cavidades izquierdas donde se observan dos adelgazamientos parietales: apical y subvalvular. En el recuadro superior se observa a mayor aumento, la zona submitral adelgazada. D. En otro corazón con mayor cardiomegalia, la zona adelgazada submitral se distendió más, la pared es muy delgada y el adelgazamiento protruye hacia afuera (Aneurisma parietal). S=septum; LV y RV= VI y VD; PM=músculo papilar posterior; MI= Valva Mítral; RA y LA= aurículas derecha e izquierda. Flechas=lesión disquinética y/o adelgazamiento submitral .Fotografías: Reproducido y modificado con permiso de los autores: Dres. H Acquatella y JA Suárez.

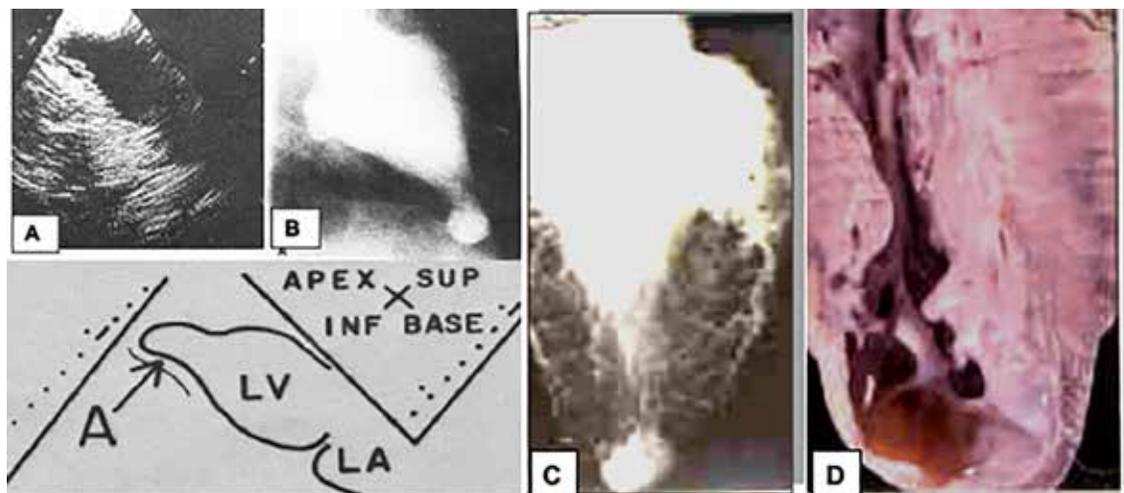


Figura 6. A y B. Estudio angiográfico y ecocardiograma bidimensional de un paciente con miocarditis Chagásica crónica, que presenta cardiomegalia moderada y aneurisma apical del VI, en forma de saca bocado sin trombosis. C y D. Ventriculograma posmortem y aspecto macroscópico de un corazón con miocarditis crónica Chagásica. Cardiomegalia moderada y aneurisma apical del VI. Obsérvese la semejanza que existe entre las imágenes in vivo y las posmortem. Fotografías: Reproducido con permiso de los autores. Dres. H. Acquatella y José Ángel Suárez.

Los estudios con microscopía de luz y ultraestructurales, tanto en autopsias como en biopsias endomiocárdicas, mostraron severos cambios inflamatorios y estructurales, tanto en el compartimiento miocítico como en el intersticial (58). En la fase aguda, los cambios inflamatorios son intensos, difusos, con marcado edema intersticial con necrosis, fragmentación celular focal y parasitismo celular fácilmente observable y poca reacción fibrótica. El infiltrado celular generalmente es mixto, mononuclear (100,00%), constituido por: linfocitos T, CD4, CD8, linfocitos B, CD20, monocitos, macrófagos CD68, plasmocitos y eosinófilos. Es raro encontrar mastocitos. En las fases crónicas de la enfermedad, el infiltrado linfomononuclear es focal y la fibrosis reactiva y reparativa, es evidente. El parásito solo es evidenciable con más de 75 cortes seriados con las coloraciones de rutina. Con el advenimiento de las técnicas inmunohistoquímicas se identifican depósitos antigénicos del *T cruzi* en el miocardio hasta el 85,0% de los casos de MCh crónica. Mediante la PCR, se demostró la persistencia del parásitos en el miocardio (59). Las lesiones de la microvasculatura en la MCh tanto aguda como crónica, fueron

extensamente descritas por varios patólogos e investigadores brasileños quienes las consideraron como causantes de lesiones agudas isquémicas expresadas por la presencia de miocitolisis de extensión variable (60). En Venezuela, Alberto León, fue el primero que describió la arteritis de los vasos intramiocárdicos en la MCh (61). Más tarde, en la Sección de Patología Cardiovascular (IAP-UCV), realizamos un estudio en autopsias de miocarditis chagásicas crónicas, comprobando un 39,0% de lesiones de la microvasculatura (62). Son numerosos los trabajos que demostraron alteraciones histopatológicas en capilares, arteriolas y vénulas de la microvasculatura, las cuales fueron involucradas en la morfogénesis de la MCh (Figura 7).

Biopsia endomiocárdica en la miocardiopatía de Takotsubo

Las biopsias endomiocárdicas fueron poco practicadas en los casos de miocardiopatía de Takotsubo, quizás debido al carácter de transitoriedad de la enfermedad. Según Pascual y col., los cambios inflamatorios leves y la presencia de bandas de contracción en el tejido biopsiado,

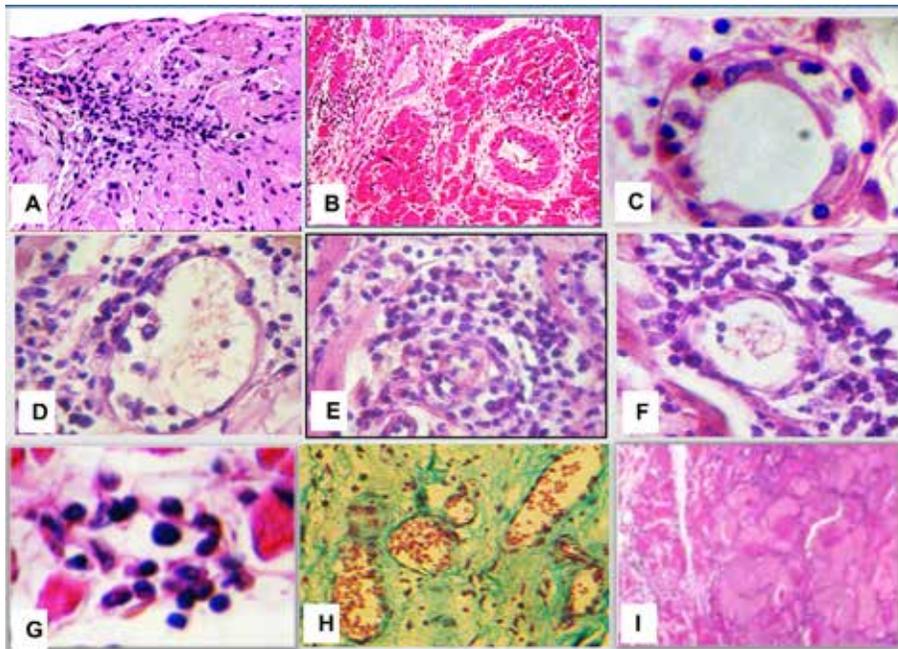


Figura 7. Miocarditis crónica chagásica. Lesiones de la microvasculatura. A y B. Infiltrado inflamatorio del miocardio con remodelación de arteriolas. C. Arteritis con edema y permeación de la pared vascular. D, E, F, Infiltrado miocárdico severo con lesiones de la pared de vénulas. G. Infiltración por mononucleares en pared de vénula. H. Dilatación de capilares en áreas de fibrosis. I. Microcavernoma: dilatación severa de capilares con infiltrado inflamatorio. Tinción Hematoxilina-eosina y tricrómico de Gomori. Fotografías: Dra.C Suárez.

permiten distinguirla de la necrosis de coagulación propia del infarto del miocardio. Los autores pudieron comprobar estas alteraciones en todos los territorios del ventrículo izquierdo en un caso autopsiado (63). Wittstein y col., practicaron 5 biopsias endomiocárdicas en un grupo de 19 pacientes quienes presentaron disfunción ventricular después de situaciones de estrés. El estudio histológico de rutina mostró áreas extensas de bandas de contracción y pequeños infiltrados inflamatorios por células mononucleares. Consideraron que el problema central de la miocardiopatía era una estimulación simpática exagerada (64).

Uno de los trabajos que analizó íntegramente los cambios estructurales del miocardio de la miocardiopatía de Takotsubo, fue el de un grupo europeo de investigadores, quienes practicaron biopsias endomiocárdicas (de la región apical y septum del ventrículo derecho) durante la fase aguda y después de la recuperación funcional del corazón (12 ± 3 días). El estudio se practicó

en 8 pacientes quienes presentaron en la RMC, acinesias del ventrículo izquierdo en regiones anterolateral, apical, diafragmática y septal con hipercontractilidad de la base en la ecocardiografía y ventriculografía. Todos los pacientes tenían también compromiso del ventrículo derecho. Se obtuvieron muestras de control de corazones de donantes fallecidos después de accidentes, que no tenían enfermedades crónicas, eran jóvenes y la histología del corazón fue normal.

Con la extracción de DNA, RNA y RT-PCR, se descartaron infecciones de: enterovirus (EV) incluyendo virus coxsakie y ecovirus, adenovirus (ADV), parvovirus B19 (PV19), citomegalovirus humano (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), *Chlamydia pneumoniae* e influenza virus A y B. Las muestras de las primeras y segundas biopsias fueron estudiadas con microscopia de luz, inmunohistoquímica, ultraestructura y método de TUNEL. En las primeras biopsias (fase aguda), con la coloración de PAS, se demostró la presencia de numerosas vacuolas de glucógeno en el

citoplasma de los miocitos y con los anticuerpos: α -actina, actina, distrofina, conexina y titina, se demostró pérdida de la organización del citoesqueleto y de las proteínas contráctiles, así como de las conexiones intercelulares, con restitución total de estas alteraciones en la segunda biopsia, cuando hubo remisión del cuadro clínico.

Las proteínas extracelulares —fibronectina y colágeno I— eran abundantes en el espacio intersticial agrandado y a cuantificación de la fibrosis reveló un 32,0 % de aumento. Los complejos de ubiquitina fueron positivos en ambas biopsias. No se comprobó oncosis ni apoptosis celular. Los hallazgos ultraestructurales mostraron vacuolas con detritus celulares y cuerpos mielínicos y elementos del citoesqueleto desarreglados y proteínas contráctiles desintegradas. Las bandas de contracción fueron esporádicas. Las alteraciones de las mitocondrias no mostraron signos de oncosis, pero sí un espacio intersticial amplio con colágeno, fibrillas, fibroblastos y macrófagos. Concluyeron que el exceso de catecolaminas produjo los daños del miocardio por acción directa tóxica y a través de una disfunción de la microcirculación, haciendo notar que el miocardio tiene un potencial alto de reconstrucción (65).

Desde el punto de vista histopatológico, no se han descrito lesiones de la microvasculatura en la miocardiopatía de Takotsubo.

Hipótesis sobre la morfogénesis de las acinesias o disquinesias parietales ventriculares cardíacas

A pesar de las diferencias mencionadas entre la MCh y la miocardiopatía de Takotsubo, ambas comparten algunos factores etiopatogénicos. En cuanto a la similitud de la miocardiopatía de Takotsubo con la MCh, el trabajo de Karl en Brasil, es una de las escasas observaciones que establece una fisiopatología común entre estas entidades y menciona un posible mecanismo de origen neurovegetativo (66). En general, las investigaciones en ambas miocardiopatías, apuntan hacia las alteraciones de la microcirculación miocárdica y de los elementos del citoesqueleto, de la respuesta de la matriz extracelular (fibrosis), del componente simpático-adrenérgico y de otros factores de índole estructural/anatómicos cardíacos.

Varios investigadores han demostrado que

el estrés oxidativo, con disfunción importante mitocondrial y de la microcirculación coronaria, puede ser causa importante de las alteraciones de la motilidad y/o contractilidad-discinesias descritas en los métodos de diagnóstico paraclínicos y anatomopatológicos en ambas miocardiopatías (67,68). En la miocardiopatía chagásica intervienen no solo los procesos inflamatorios sino también los inmunológicos, en una interacción compleja no totalmente aclarada. Sin embargo, es evidente, la disfunción de la microcirculación coronaria, expresada por las lesiones de la microvasculatura descritas por muchos anatomopatólogos, no solo en nuestro país, sino también en aquellos, donde la enfermedad es endémica. Igualmente, la disfunción de la microcirculación coronaria fue demostrada en varios estudios invasivos, no invasivos y experimentales.

Uno de los autores de nuestro trabajo, Acquatella y col. (69,70), realizaron investigaciones para determinar las alteraciones de la respuesta vasodilatadora a la infusión intracoronaria de acetilcolina en 9 sujetos con MCh crónica, quienes presentaban discinesias del ventrículo izquierdo. Con el eco-estrés por infusión intravenosa de dobutamina, por medio de catéter Doppler intracoronario en la arteria descendente anterior y por cineangiografía coronaria cuantitativa, se observó una disminución de la vasodilatación coronaria dependiente de acetilcolina ($41,2 \% \pm 12,8 \%$). La infusión de adenosina intracoronaria $10(-4)$ mol/L, tuvo un menor efecto vasodilatador coronario — $114,6 \% \pm 65,0 \%$ ($P = 0,03$)—. Se demostró una reactividad endotelial coronaria anormal, hecho que, según los autores, podría contribuir en la génesis de los trastornos segmentarios ventriculares (69). Con este método también hubo evidencias de isquemia miocárdica. Se estudiaron 2 grupos de pacientes chagásicos: catorce con trastorno contráctil regional (en su mayoría apical) y doce sin trastornos contráctiles. Diez sujetos sanos constituyeron el grupo control. Los pacientes chagásicos mostraron una respuesta inotrópica y cronotrópica anormal menor que los sujetos sanos. Adicionalmente seis de los pacientes con trastornos segmentarios, mostraron una respuesta bifásica a la dobutamina similar a pacientes coronarios con isquemia miocárdica (70).

Los hallazgos de Acquatella y col, confirman la hipótesis planteada acerca de la afectación

del sistema nervioso simpático y parasimpático, ocasionado por anticuerpos circulantes en los chagásicos, los cuales se unen a los receptores β -adrenérgicos y colinérgicos, interactuando con ellos, modificando en las células, la transducción de señales y en consecuencia, provocando alteraciones morfológicas y moleculares. Igualmente, algunos anticuerpos monoclonales (MAbCAK20), son capaces de reconocer antígenos de *T cruzi*, los cuales interfieren con el acoplamiento de los adrenorreceptores beta y receptores colinérgicos muscarínicos. Todo lo cual, origina un aumento de las concentraciones intracelulares de AMPcíclico.

Ferrari y col., demostraron el camuflaje molecular entre los anticuerpos chagásicos del huésped y la segunda asa extracelular del receptor humano β -1-adrenérgico (H2GR) con la proteína ribosomal P0 y la porción terminal carboxílica del *T cruzi* (71). Por otra parte, las proteínas ribosomales mencionadas —P2b y P0—, inducen altos niveles de anticuerpos en la fase crónica de la MCh, los cuales pueden producir apoptosis celular por su interacción con los receptores β 1-adrenérgicos y muscarínicos (72). En nuestro país, Torres y col., demostraron la disfunción neurovegetativa de la MCh, en varios trabajos experimentales (73,74). Puigbó y col., comprobaron clínicamente, la existencia de manifestaciones de disfunción disautonómica en las fases precoces de la MCh, las cuales fueron consideradas como las primeras expresiones clínicas de la enfermedad (75). Según Mitelman y Jiménez, en la enfermedad de Chagas, existe una constante disfunción endotelial causada por las parasitemias intermitentes del *T cruzi* en sangre, la cual puede ser demostrada por eco-Doppler braquial y la determinación del factor Von Willebrand (76).

Otras investigaciones han demostrado que el *T cruzi* se localiza en el endotelio vascular o lo agrede con la secreción de la neuraminidasa o sialidasa —que incluye un gran número de enzimas— y por medio de la p85/transialidasa o penetrina, remueve los grupos de ácido siálico de los glicoesfingolípidos de las membranas celulares. También, el *T cruzi* activa la oligopeptidasa-B, secreta la cruzipaina, actuando sobre los cardiomiocitos de trabajo, de conducción y el endotelio vascular (77). Además de esta acción, el *T cruzi*, causa la expresión endotelial de un

potente vasoconstrictor, la endotelina-1 (78). La vasoconstricción sostenida aunada por el proceso inflamatorio, determina las lesiones de la microvasculatura observadas en esta miocardiopatía.

En la mayoría de los pacientes con la miocardiopatía de Takotsubo, los cambios miocárdicos se relacionan en primer lugar, con una concentración sérica elevada de epinefrina, norepinefrina y dopamina, las cuales causan alteración de los β -receptores (79). Estas hormonas actúan directamente sobre el miocardio alterando su estructura y también pueden causar vasoespasmos de las coronarias subepicárdicas o de las arteriolas y metarteriolas de la microvasculatura cardíaca, causando un bajo flujo sanguíneo regional, isquemia transitoria con “aturdimiento” del miocardio afectado. Por otra parte, se ha demostrado experimentalmente, que la elevación severa de las catecolaminas, causa una alteración del metabolismo de los lípidos del miocardio. Estas hormonas, pueden inhibir directamente la lipoproteína ApoB y causar un aumento de lípidos en los cardiomiocitos (acción lipotóxica).

Las biopsias endomiocárdicas de estos animales demostró la presencia anormal de lípidos en el tejido miocárdico, causado por inhibición de su transporte externo (80). La corta duración de los cambios fisiopatológicos en esta miocardiopatía, explica la ausencia de lesiones histológicas de la microvasculatura, las cuales solo se establecen o se hacen fijas, con la estimulación crónica de la vasoconstricción. Según Ramirez y col., los niveles elevados de catecolaminas podrían causar daño directo al miocardio, mediante la activación suprafisiológica de los receptores adrenérgicos β 1 y β 2. La estimulación de la proteína Gs por medio de la protein kinasa A (PKA), conduce al estrés oxidativo, a la sobrecarga de calcio citoplasmático y mitocondrial, los cuales se expresan por una hipercontracción de los cardiomiocitos, comprobada histológicamente (81).

Las características inmunohistoquímicas, demuestran la desorganización del citoesqueleto y la desintegración de las proteínas contráctiles así como su restitución “ad integrum”, con aumento de su síntesis. Esta evolución benigna, regresiva de las lesiones, se explica por el potencial de plasticidad que tiene el miocardio, cuando el compromiso de la matriz extracelular, como la fibrosis (fibronectina y colágeno I), no alcanza

cifras mayores al 32,0 %, como se demostró en el estudio de un grupo de investigadores europeos (65). Las lesiones microscópicas de la miocardiopatía de Takotsubo, han sido poco descritas, aunque en general, los hallazgos histopatológicos en biopsias endomiocárdicas, son típicos de la toxicidad de las catecolaminas sobre el miocardio (82). Por otra parte, la infusión de norepinefrina está acompañada por un aumento de factores anti-fibróticos (MMP-2 y TIMP-2) y de los péptidos natriuréticos, los cuales tienen un efecto anti-proliferativo sobre los fibroblastos. Hecho que explicaría, en gran parte, el proceso dinámico de la matriz extracelular y su plasticidad. La normalización de la distrofina observada en las biopsias realizadas en la etapa de recuperación clínica, se debe a la disminución del estrés parietal.

Causas anatómicas de la regionalización de las discinesias en el ventrículo izquierdo. Distribución de los receptores simpáticos. Estructura del corazón en banda. Papel de la anatomía/circulación coronaria epicárdica. Zonas de hipoperfusión en paredes ventriculares

El análisis de los investigadores se ocupó sobre las eventuales causas anatómicas, que podrían ser la causa del carácter regional de las alteraciones de la motilidad y/o contractilidad —adelgazamientos de paredes ventriculares— en ambas miocardiopatías. Se ha comprobado que después de una estimulación adrenérgica, la concentración de los receptores simpáticos es mayor en la zona apical ventricular del VI, sitio selectivo de las lesiones típicas en ambas miocardiopatías (83). Las terminaciones catecolaminérgicas, presentan una hipocaptación global cardíaca con una saturación transitoria de los receptores β -adrenérgicos, característicos de la miocardiopatía de Takotsubo.

Importante son los trabajos que comprueban el papel de la anatomía de las coronarias epicárdicas, para explicar la isquemia en las regiones de adelgazamientos. Rochitte y col., mediante estudios realizados con RMC, en pacientes chagásicos con insuficiencia cardíaca o arritmia ventricular, comprobaron una extensa vasodilatación coronaria con pérdida de la presión intravascular y una distribución menor de sangre en las regiones limítrofes de irrigación vascular donde coinciden las arterias coronarias interven-

tricular anterior y posterior y entre la coronaria derecha y la circunfleja izquierda. Consideraron la distribución del árbol coronario epicárdico, como un factor anatómico importante, causa de frecuentes episodios de isquemia miocárdica regional, en las paredes apicales e inferolateral del ventrículo izquierdo, donde generalmente se observan adelgazamientos —discinesias— en las miocardiopatías que nos ocupan (84). Desde 1976, en nuestro país, Puigbó y col., le concedieron una gran importancia a la presencia de acinesias apicales en la Mch crónica mediante el estudio del ápex ventricular (ápex-cardiograma) y la evaluación clínica de la función ventricular en estos casos (85).

Recientemente, un grupo de investigadores venezolanos y brasileros, opinan que en los corazones con Mch, se produce isquemia en el territorio de la coronaria derecha, causada por una estrechez anatómica o disminución de su calibre. Esta hipótesis se basa en estudios comparativos realizados entre las coronarias derechas de corazones con Mch y miocardiopatía dilatada. Estos autores concluyeron que los adelgazamientos ventriculares en corazones chagásicos podrían considerarse como lesiones isquémicas en territorios distales irrigados por esta coronaria, posiblemente por un fenómeno de sustracción de la coronaria izquierda, causado a su vez por la vasodilatación de la microcirculación (86).

Por otra parte, es fundamental, considerar el factor hemodinámico en la formación de los aneurismas ventriculares. La ubicación frecuente de los aneurismas en la región anterior y apical disquinética, se explica por la geometría ovoidea del ventrículo izquierdo. En las zonas de adelgazamiento y/o aneurisma, existe el impulso de la sangre sobre ellas, causada por la acción de fuelle que ejercen los segmentos septal, lateral, dorsal y diafragmático de la pared ventricular. Los aneurismas de la zona posterior se asocian frecuentemente a la dilatación de la cavidad ventricular izquierda secundaria a la insuficiencia mitral o a la dilatación del anillo mitral por varias causas.

También es importante traer a colación, la concepción moderna de Torrent Guasp quien demostró la disposición de las fibras miocárdicas en “banda”, es decir, consideró el músculo cardíaco como una unidad muscular continua,

que se enrolla en una doble hélice (87,88). Este investigador, describió una zona amuscular apical del ventrículo izquierdo, entre los segmentos musculares descendente y ascendente del asa apical. Esta área de debilidad sobre la cual inciden las fuerzas intracardíacas de un miocardio disfuncionante, corresponde a las zonas discinéticas observadas en las miocardiopatías chagásica y de Takotsubo. Esta característica anatómica de la región apical, fue previamente descrita en 1964, por Pedro Raso en el Brasil (89). La zona apical delgada, por su situación entre los fascículos musculares superficiales del corazón señalada por Raso, corresponde a descrita entre los segmentos musculares del asa apical de Torrent-Guasp.

Conclusiones

Son evidentes las diferencias etiológicas, clínicas, morfológicas y paraclínicas entre la miocardiopatía chagásica y la de Takotsubo. La similitud morfológica ubicativa de las lesiones discinéticas, segmentarias del ventrículo izquierdo y del ventrículo derecho en ambas entidades, se debe: a una mayor distribución de receptores adrenérgicos en los sitios de discinesias; a factores anatómicos de la circulación coronaria y a la disposición de los fascículos musculares en la zona apical, así como, por las condiciones hemodinámicas. Las evidencias funcionales, experimentales y anatomopatológicas de isquemia miocárdica en ambas entidades, son causadas por la disfunción de la microcirculación y/o microvasculatura miocárdica y por la acción tóxica indirecta y directa de las catecolaminas sobre el miocardio.

La diferencia fundamental entre ambas enfermedades, es la rápida restitución de la función contráctil en la miocardiopatía de Takotsubo, con la reconstrucción de la integridad miocárdica y/o a la completa normalización de la organización intracelular de los elementos del citoesqueleto, especialmente de la titina y a la nueva síntesis de las proteínas contráctiles y de las proteínas de unión. Esta plasticidad del miocardio se explica por la escasa extensión de la matriz extracelular en la miocardiopatía de Takotsubo. En la MCh, las características del proceso inflamatorio e inmunológico aunado a la persistencia del T

cruzi en el miocardio y la importante respuesta de la matriz extracelular (fibrosis) mantienen las alteraciones subcelulares del miocardio y condicionan el curso de larga duración de la enfermedad hacia su cronicidad.

Agradecimiento

Al Dr. Jose Antonio O'Daly Carbonell por sus valiosas y oportunas observaciones.

REFERENCIAS

1. Vianna G. Contribuição para o estudo da anatomia patológica da "Molestia de Carlos Chagas" (Esquizotripanose humana ou tireoidite parasitaria). Mem Inst Cruz. 1911;3:276-283.
2. Torres MC. Estudo do miocardio na molestia de Chagas (forma aguda) I. alterações da fibra muscular cardíaca. Mem Inst Cruz. 1917;9:114-120.
3. Pasquini JA, Gottdiener JS, Cutler DJ, Fletcher RD. Myocarditis with transient left ventricular apical dyskinesis. Am Heart J. 1985;109:371-373.
4. Jasaltyté R, Grabauskienė V. The pathogenesis of heart failure due to dilated cardiomyopathy. Ac Med Lituanica. 2009;16:83-91
5. Guadalajara-Boo JF, Ruiz-Esparza ME, Aranda AF, Soto AMV, Gaspar HJ. Imagen histológica y angiocardiógrafa de miocarditis aguda por dengue. Cartas científicas. Rev Esp Cardiol. 2014;67:225-231.
6. Pérez-Fernández R, Medina AR, Mantilla R, Soler R, Pradas G, Penas-Lado M. Aneurisma congénito apical ventricular izquierdo. Rev Esp Cardiol. 2005;58:1361-1363.
7. Frustaci A, Chimenti C, Pieroni M. Prognostic significance of left ventricular aneurysms with normal global function caused by myocarditis. Chest. 2000;118:1696-1702.
8. Suárez JA, Puigbó JJ, Valecillos R. Estudio clínico-patológico de la miocardiopatía crónica chagásica y de las miocardiopatías de etiología desconocida. Act Méd Ven. 1970:25-37.
9. Giordano H, Puigbó JJ, Acquatella H, Combellas I, Valecillos R, Casal H, et al. Miocarditis chagásica. Diagnóstico precoz. En: Acquatella

- H, Pulido PA, editores. *Miocardopatías*. Salvat Editores, S.A. 1982. Barcelona. España. P.43-49.
10. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. En: Kodama K, Haze K, Hon M, editores. *Clinical aspect of myocardial injury: From ischemia to heart failure*. Tokyo, Japan: Kagakuhyouronsha; 1990.p.56-64. Mencionado por: Andrade A, Stainback R. Takotsubo cardiomyopathy. *Tex Heart J*. 2014;41:299-303.
 11. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Ohmura N, Kimura K, Owa M, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: A novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction: Angina pectoris—myocardial infarction investigations in Japan. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:11-18.
 12. Templin C, Ghadri JR, Diekmann LC, Napp DR, Bataiosu M, Jaguszawski V, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo(Stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:929-938.
 13. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. American Heart Association contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of care and outcomes research and functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113:1807-1816.
 14. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem S, Citro R, Underwood R, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:8-27.
 15. Novaes RD, Penitente AR, Goncalves RV, Talvani A, Peluzio MC, Neves CA, et al. Trypanosoma cruzi infection induces morphological reorganization of the myocardium parenchyma and stroma, and modifies the mechanical properties of atrial and ventricular cardiomyocytes in rats. *Cardiovasc Pathol*. 2013;22:270-279.
 16. Longo DL, Bern C. Chagas' disease. *Engl J Med*. 2015;373:456-466.
 17. Traina MI, Sánchez D, Hernández S, Bradfield JS, Labedi MR, Ngab TA, et al. Prevalence and impact of Chagas' disease among latin American immigrants with nonischemic cardiomyopathy in Los Angeles, California. *Circ Heart Fail*. 2015;8:938-943.
 18. Requena MA, Aldasoro EL, Lazzari E, Sicuri E, Brown M, Moore DAJ, et al. Prevalence of Chagas' disease in latin-american migrants living in Europe: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9 (2): e0003540 .” doi: 10.1371/journal.pntd.0003540
 19. Puigbó JJ, Pisani F, Boccacandro I, Blanco P, Machado I, Valero JA. Estudio de la cardiopatía chagásica crónica. Empleo de la cineangiocardiógrafa. *Act Méd Ven*. 1968;15:339-349.
 20. Oliveira JSM, Mello de Oliveira JAM, Frederique U, Lima Filho EC. Apical aneurysm of Chagas' heart disease. *Br Heart J*. 1981;46:432-437.
 21. Finsterer J, Stollberger C, Wahbi K. Cardiomyopathy in neurological disorders. *Cardiovasc Pathol*. 2013;22:389-400.
 22. Suzuki H, Matsumoto Y, Kaneta T, Sugimura K, Takahashi J, Fukumoto Y, et al. Evidence for brain activation in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J*. 2013;78: 256-258.
 23. Gaspar J, Gómez Cruz RA. Síndrome Tako-Tsubo Síndrome (Discinesia antero-apical transitorio): Primer caso descrito en América Latina y revisión de la literatura. *Arch Cardiol Mex*. 2004;74:205-214.
 24. Aguiar PJ, Linares P, García R, Guerrero J, Milanés JM, Tortoledo FT. Enfermedad de Tako-Tsubo. *Avances Cardiol*. 2009;29:115-118.
 25. Cressa LM, Hirschhaut E. Miocardopatía por stress o síndrome de Tako-Tsubo con cambios electrocardiográficos mínimos. A propósito de un caso. *Avances Cardiol*. 2010; 30:260-264.
 26. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Intern J Cardiol*. 2008;124:283-292.
 27. Peñas-Lado M, Barriales-Villa R, Goicolea J. Transient left ventricular apical ballooning and outflow tract obstruction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1143-1147.
 28. Daly MJ, Dixon LJ. Tako-tsubo cardiomyopathy presenting with acute pulmonary edema. *Cong*

- Heart Fail. 2009;15:46-48.
29. Núñez-Gil IJ, Molina M, Bernardo E, Ibañez C, Borja RM, García-Rubira JC, et al. Síndrome de Tako-tsubo e insuficiencia cardíaca: seguimiento a largo plazo. *Rev Esp Cardiol.* 2012;6:996-1002.
 30. Akashi YJ, Tejima T, Sakurada H. Left ventricular rupture associated with Takotsubo cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:821-824.
 31. Rojas-Jiménez S, López-Valle JS. Cardiomiopatía de Takotsubo, el gran imitador del infarto agudo del miocardio. *Rev CES Med.* 2012;26:107-120.
 32. Añez N, Romero M, Crisante G, Bianchi G, Parada H. Valoración comparativa de pruebas serodiagnósticas utilizadas para detectar enfermedad de Chagas en Venezuela. *Bol Mal Salud Amb.* 2010;50:17-27.
 33. Chiurillo MA, Crisante G, Rojas A, Peralta A, Días M, Guevara P. Detection of Trypanosoma cruzi and Trypanosoma rangeli infections by Duplex PCR assay based on telomeric sequences. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10:775-777.
 34. Acquatella H, Gómez-Mancebo JR, Cataliotti F, Puigbó JJ. Imaginología en el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad de Chagas. *Rev Arg Cardiol.* 2013 ;81:184-195.
 35. Núñez Gil IJ, Luaces Méndez M, García-Rubira JC. Cardiopatía de estrés o Síndrome de Takotsubo: Conceptos actuales. *Rev Arg Cardiol.* 2009;77:218-223.
 36. Khallafi H, Chacko V, Varveralis N, Elmi F. Broken heart syndrome: catecholamine surge or aborted myocardial infarction? *J Invasive Cardiol.* 2008;20:E9-13.
 37. Winchester DE, Ragosta M, Taylor AM. Concurrence of angiographic coronary artery disease in patients with apical ballooning syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;72:612-616.
 38. Valecillos RT, Pisani F, Arocha I. Binomio aorta-grasa pericárdica como diagnóstico diferencial entre miocardiopatía crónica chagásica y cardiopatía isquémica. *Act Méd Ven.* 1979;26:96-104.
 39. Navarro JC, Corbi MJ, Córdoba S J, Llanos GC, Barrionuevo SMI, Prieto MD, et al. Síndrome de Tako Tsubo: valor de la resonancia magnética cardíaca en la confirmación diagnóstica. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:Supl.
 40. Kohan AA, Levy YE, De Stefano L, Dragonetti L, Pietrani M, Pérez de Arenaza D, et al. Usefulness of MRI in Takotsubo cardiomyopathy: A review of the literature. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014;4:138-146.
 41. Chaparro-Muñoz M, Prasad K. Valor diagnóstico de la resonancia magnética cardíaca en la insuficiencia cardíaca: estado actual. *Cardiocre.* 2011;46:4-12.
 42. Suárez J, Suárez C, Alarcón N B, Espinosa R, Chiurillo MA, Villaroel PA, et al. Enfermedad de Chagas sistémico en fase aguda por transmisión oral: diagnóstico integral de un caso autopsiado. *Gac Méd Caracas.* 2010;118:212-222.
 43. Puigbó JJ, Nava-Rhode JR, García Barrios H, Suárez JA, Valero JA, Valecillos RI. Clasificación evolutiva de la miocardiopatía chagásica crónica. *Act Med Ven.* 1968;15: 331-338.
 44. Puigbó JJ, Hirschhaut E, Valecillos RI, Giordano H, Suárez C. Diagnosis of Chagas' cardiomyopathy. Non-Invasive techniques. *Post Med J.* 1977;53:527-532.
 45. García MR, Donis JH, Davila DF. Patrones ápex cardiográficos y modificaciones en la motilidad segmentaria de la punta, mediante el ejercicio isométrico en la cardiopatía crónica chagásica incipiente. *Arq Bras Cardiol.* 1988;50:23-28.
 46. Anselmi A, Pifano F, Suárez JA. Miocardiopatía Chagásica experimental para el estudio de las propiedades fundamentales del corazón del perro con infección Chagásica aguda y crónica. *Arch Ven Med Trop Parasitol Méd.* 1962;4:47-52.
 47. Anselmi A, Moleiro F, Suárez R, Suárez JA, Ruesta V. Ventricular aneurysms in acute experimental Chagas's myocardopathy. *CHEST.* 1971;59:654-658.
 48. Suárez C, Mota D, Puigbó JJ, Avilán J. Patrones morfológicos de la miocarditis crónica Chagásica en autopsias forenses. *Gac Méd Caracas.* 1999;107:517-530.
 49. Suárez JA. Fibrosis segmentaria del corazón en las miocarditis Chagásica crónicas. *Arch Ven Med Trop Parasitol Med.* 1965;5:152-169.
 50. Moia B, Rosenbaum MB, Nodern D. Aneurismas ventricularis en la miocarditis crónica Chagásica. *Rev Arg Cardiol.* 1956;22:113-123.
 51. Suárez JA. Aspectos anatomopatológicos de la miocardiopatía Chagásica. En: 3er Congreso

- Nacional. Editor Federación Argentina de Cardiología. Embalse (Córdoba) Rep Argentina, 24-29 de mayo de 1970.p71.
52. Acquatella H, Schiller N, Puigbó JJ, Giordano H, Suárez JA, Casal H, et al. M-mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas's Heart disease. A clinical and pathologic study. *Circulation*. 1980;62:787-799.
 53. Deshpande J, Vaideeswar P, Sivaraman A. Subvalvular left ventricular aneurysms. *Cardiovasc Pathol*. 2000;9:267-271.
 54. Abrahams DG, Barton CJ, Cockshott WP, Edington GM, Weaver EJ. Annular subvalvular left ventricular aneurysms. *QJ Med*. 1962;31:345-360.
 55. Kazami B, Arya A, Haghjoo M, Ali M, Ali MSA. Idiopathic submitral left ventricular aneurysm: An unusual substrate for ventricular tachycardia in caucasians. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2005;5:244-249.
 56. Suárez JA. Coronariografía post mortem en miocardiopatía Chagásica. *Gac Méd Caracas*. 1967;15:58-93.
 57. Oliveira FL, Moreira MD, Moreira DRM, Vieira EC, Mejia JC, Salgado HC, et al. Histopathological correlates of global and segmental left ventricular systolic dysfunction in experimental chronic Chagas cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002786 doi: 10.1161/JAHA.115.002786.
 58. Suárez C. Bases morfológicas de la miocarditis chagásica con especial referencia a los estudios en autopsia y biopsias realizados en Venezuela. *Vitae*. Academia biomédica digital. Disponible en: <http://caibco.ucv.ve>. 2013, n° 54.
 59. Higuchi ML, Benvenuti LA, Martins MR, Metzger M. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: Current status and new developments. *Cardiovasc Res*. 2003;96-107.
 60. Andrade Z, Andrade S. Patogenia de miocardie chagásica. A importancia da lesões isquêmicas. *Arq Bras Med*. 1955;45:279-288.
 61. León A. Parasitismo chagásico. *Rev Col Méd Edo Trujillo*. 1964;2:124-128.
 62. Suárez C, Puigbó JJ, Giordano H, Rumenoff L. Alteraciones de la microvasculatura en la miocarditis crónica chagásica. Una posible causa de lesiones isquémicas. *Avances Cardiol*. 1993;13:82-93.
 63. Pascual I, Abo AI, Piqué M. Hallazgos histológicos en el Síndrome de Takotsubo. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:625.
 64. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005;352:539-548.
 65. Nef HM, Mollmann H, Kostin H, Troidl C, Voss S, Weber M, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: Intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J*. 2007;28:2456-2464.
 66. Karl J. Síndrome do Coração Partido e as Chagas do Coração. Disponible en: cienciaeblogs.com.br/2010./síndrome-do-coracao.
 67. Contreras E, Gómez JE, Zuluaga SX. Cardiomiopatía chagásica (Parte 1). *Avances Cardiol*. 2010;30:225-231.
 68. Zacks MA, Wen JJ, Vyatkina G, Bhatia V, Garg N. An overview of chagasic cardiomyopathy: pathogenic importance of oxidative stress. *An Acad Bras Cienc*. 2005; 77: 695-715.
 69. Torres FW, Acquatella H, Condado JA, Dinsmore R, Palacios I. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. *Am Heart J*. 1995; 129:995-1001.
 70. Acquatella H, Pérez JE, Condado JA, Sanchez I. Limited myocardial contractile reserve and chronotropic incompetence in patients with chronic Chagas' disease. Assessment by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 522-529.
 71. 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 β_1 -adrenergic receptor. *J Exp Med*. 1995;182:59-65.
 72. Longhi SA, Atienza A, Pérez-Prado G, Buying A, Balouz B, Buscaglia CA, et al. Cytokine production but lack of proliferation in peripheral blood mononuclear cells from chronic Chagas' disease cardiomyopathy patients in response to *T. cruzi* ribosomal Pproteins. 2014. *PLoS Negl Trop Dis* 8(6): e2906 doi: 10.1371/journal.pntd.0002906.
 73. Torres A, Dávila DF, Gottberg CF, Bellabarba G, Ramoni- Perazzi R. Heart rate responses to

- a muscarinic agonist in rats with experimentally-induced acute and subacute chagasic myocarditis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2000; 219:46-58.
74. Davila-Spinetti DF, Donis JH, Torres A, Mazzei CA, Bellabarba G, Villarreal V, et al. La hipótesis neurogénica modificada puede explicar la historia natural de la enfermedad cardíaca Chagásica crónica. *Avances Cardiol*. 2002; 22:55-60.
 75. Puigbó JJ, Giordano H, Iosa D: Chagas' cardioneuropathy: Cardiovascular autonomic dysfunction as the first manifestation of the disease. *Intern J Angiol*. 1998;7:123-129.
 76. Mítelman J, Giménez L. Asociación entre disfunción endotelial por prueba de Isquemia con Eco- Doppler Braquial y Factor Von Willebrand en la Enfermedad de Chagas. *Rev Arg Cardiol*. 2001;69:274-279.
 77. Libby P, Alroy J, Pereyra MA. Neuraminidase from *Trypanosoma Cruzi* removes sialic acid from the surface of mammalian myocardial and endothelial cells. *J Clin Invest*. 1986; 77:127-135.
 78. Petkova SB, Tanowitz HB, Magazines HI, Factor SM, Chan J, Pestell RG, et al. Myocardial expression of endothelin-I in murine *Trypanosoma cruzi* infection. *Cardiovasc Pathol*. 2006;9:257-265.
 79. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or Takotsubo cardiomyopathy: A systematic review. *Eur Heart J*. 2006;27:1523-1529.
 80. Shao Y, Redfors B, Stahlman M, Sharin MT, Miljanovic A, Möllmann H, et al. A mouse model reveals an important role for catecholamine-induced lipotoxicity in the pathogenesis of stress-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:9-22.
 81. Ramírez JJ, Calderón CC. Miocardiopatía tipo Takotsubo. Reporte de caso y revisión de tema. *Rev Costarric Cardiol*. 2014;16: 25-31.
 82. Jennings RB. Historical perspective on the pathology of myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cir Res*. 2013;113:428-438.
 83. Wybraniec M, Katarzyna MS, Lukasz K. Stress cardiomyopathy: yet another type of neurocardiogenic injury "Stress cardiomyopathy". *Cardiovasc Pathol*. 2014; 23:113-120.
 84. Rochitte CE, Nacif MS, de Oliveira Júnior AC, Siqueira-Batista R, Marchiori E, Higuchi M. Cardiac magnetic resonance in Chagas' disease. *Artif Organs*. 2007;31 259-267.
 85. Puigbó JJ, Salazar A, Giordano H, Brandi S, Valecillos RI. El ápex-cardiograma en las miocardiopatías crónicas. Su importancia en la evaluación clínica de la función ventricular. *Arch Ven Cardiol*. 1976;3:141-149.
 86. Vieira Sanbuase M, Higuchi ML, Benvenuti LA. El lumen estrecho de la arteria coronaria derecha en pacientes chagásicos crónicos está asociado con lesiones de adelgazamientos segmentales de los ventrículos. *Invest Clin*. 2010;51:531-539.
 87. Cosían Aguilar J, Hernández MA. La disposición de las fibras miocárdicas en una banda condiciona la morfología y la función del corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66:768-770.
 88. Torrent-Guasp, F. La estructuración macroscópica del miocardio ventricular. *Rev Esp Cardiol*. 1980; 133: 265-287.
 89. Raso P. Contribuição ao estudo da lesão vorticilar (especialmente do vórtex esquerdo) na cardiite chagásica crónica. Belo Horizonte. 1964. Minas Gerais, Brasil.