

Avances recientes en miocardiopatía crónica chagásica: Mecanismos autoinmunes y de isquemia miocárdica, activación aguda de Chagas crónico, expectativas de sobrevida y procedimientos quirúrgicos

Drs. Harry Acquatella*, José Benítez*, Franco Cataliotti*, Ivan Mendoza**, Igor Palacios***, José Antonio Condado****, José Ángel Suarez****, Juan José Puigbó**

INTRODUCCIÓN

En los últimos 25 años la miocardiopatía crónica chagásica ha ocupado aproximadamente el décimo lugar en los Anuarios de Estadística Vital del Ministerio de Sanidad, con unas 500 a 700 decesos anuales. Esta cifra contrasta con las 20 a 25 mil muertes anuales atribuidas a otras cardiopatías, en especial cardiopatía isquémica causada por enfermedad coronaria obstructiva. Esta desproporción numérica ha causado desinterés por parte de entes gubernamentales y privados y en numerosos médicos, por el problema de la enfermedad de Chagas en el país. Ha sido producto de uno de los éxitos sanitarios más importantes nuestros, gracias a la campaña de control de la enfermedad emprendida en las décadas de los años 60 y 70 por parte del Ministerio de Sanidad.

Por otra parte, existe la idea difundida de que en la enfermedad de Chagas no hay “nada que hacer” en lo relativo al tratamiento. El propósito de la siguiente presentación es desvirtuar tal concepción y por el contrario actualizar (en forma limitada), algunos aspectos recientes del conocimiento patogénico de la enfermedad incluidos nuevos aspectos fascinantes sobre el manejo. Se presenta también la contribución de nuestro grupo sobre los mecanismos de isquemia miocárdica que conducen al desarrollo de la forma crónica de la enfermedad.

Avances en patogenia: Autoinmunidad e isquemia

Los procesos fisiopatológicos determinantes del daño cardíaco chagásico (1-3) pueden agruparse en: 1. Destrucción e hipertrofia miofibrilar, 2. Inflamación e infiltración leucocitaria del endomio, 3. Respuesta inmune y autoinmune, 4. Alteraciones de la microvasculatura con desarrollo de vasospasmo, isquemia y trombosis, 5. Destrucción del sistema autónomo intracardíaco y consecuente disfunción autonómica.

En la miocarditis chagásica aguda, la penetración del parásito al interior del cardiocito, origina una destrucción mecánica y ruptura miofibrilar. En el endomio se observa una reacción inflamatoria compuesta de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, histiocitos y macrófagos. Antígenos proveniente del *Tripanosoma cruzi* sensibilizan a linfocitos T que eventualmente estimulan la producción de anticuerpos por células plasmáticas. La liberación de linfoquinas atrae y activa macrófagos, se estimula la producción de factor plaquetario que promueven agregación plaquetaria intravascular por liberación de tromboxano A₂. Puede observarse una intensa vasculitis y se han demostrado anomalías de la microcirculación con hiperreactividad microvascular (1-5). Estos cambios microvasculares originan isquemia focal. En células endoteliales infectadas por *T. cruzi* hay un aumento en la producción de factores de adherencia plaquetaria y activación de sustancias vasoactivas constrictoras de origen endotelial.

*Centro de Investigaciones Chagas, “J.F. Torrealba”.

**Hospital Universitario de Caracas.

***Massachusetts General Hospital, Boston, Massachussets.

****Centro Médico, Caracas, Venezuela.

Histológicamente, se observa destrucción del sistema nervioso autonómico que incluye destrucción de ganglios intracardíacos, periganglionitis, perineuritis, disminución de neuronas y daño 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 tomar años (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 tricuspídea (6,7). El daño ultraestructural incluye atrofia de mitocondrias, edema, lisis del sistema contráctil, depósito de una sustancia glicoproteica en el sistema tubular T y en la membrana basal de los miocitos y del endotelio (8). Al contrario de la fase aguda, en la fase crónica el infiltrado del endomio es predominantemente mononuclear y linfocitario. La detección de los parásitos es muy difícil y ello ha estimulado la hipótesis de una miocarditis autoinmune con reactividad cruzada en contra de antígenos de tejido miocárdico (1). Los avances más recientes incluyen:

Autoinmunidad: los mecanismos de “camuflaje molecular” han sido objeto de intenso escrutinio por parte de varios grupos de investigación.

Así, se ha evidenciado “camuflaje molecular” entre la cadena pesada de miosina cardíaca humana y la proteína B13 del *T. cruzi* (9). Tiras de inmunoblot que contienen lisado de forma tripomastigotas de *T. cruzi*, incubadas con anticuerpos antimiosina purificados de suero de pacientes chagásicos y un antisuero de conejo contra la proteína recombinada B13, permitieron reconocer anticuerpos antimiosina en el 61% de pacientes con daño cardíaco severo, pero sólo en 9% de sujetos chagásicos asintomáticos. La presencia de anticuerpos con reactividad cruzada en sujetos chagásicos con daño cardíaco severo sugiere, que la miosina cardíaca humana de cadena pesada y la proteína B13 del *T. cruzi*, constituyen un par antigénico de potencial relevancia en la patogenia del daño cardíaco observado 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 veta-1 adrenérgico (H26R) con la proteína ribosomal PO y la porción terminal carboxílica del *T. cruzi* (10). 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 estos adrenorreceptores. También se han encontrado anticuerpos monoclonales (MAbCAK20.12) capaces de reconocer antígenos de *T. cruzi* que interfieren con el acoplamiento de adrenorreceptores beta y receptores colinérgicos muscarínicos (11), y originan un aumento de los niveles intracelulares de AMP cíclico. Estos hallazgos de respuesta inmune modificarían respuestas cardíacas mecánicas y bioquímicas de sujetos chagásicos crónicos (12).

El daño estructural autonómico intracardíaco y la presencia de autoanticuerpos con potencial bloqueador de receptores adrenérgicos y colinérgicos podría expresarse clínicamente en diversas formas: 1. Análisis espectral de señales promediadas del ECG han mostrado varias anomalías, tales como una severa atenuación del componente de baja frecuencia en posición supina y ortostática (13). Su significado diagnóstico de predicción de arritmias malignas y/o de muerte súbita es motivo de investigación. 2. La prueba de esfuerzo es útil en la estimación de la capacidad funcional, en la inducción de arritmias y en detección de incompetencia cronotrópica (14). 3. Los estudios electrofisiológicos en sujetos con arritmias malignas indicados para la selección de drogas han mostrado resultados variables debido a la pronunciada predisposición proarrítmica por droga tipo I que tienen estos pacientes (15-17). 4. Finalmente, grados variables de disfunción autonómica expresados por incompetencia cronotrópica al esfuerzo (14), hipotensión arterial postural, pobre respuesta a la atropina intravenosa (18), hacen presumir su participación en la génesis de arritmias malignas y muerte súbita.

Microcirculación: estudios recientes de la microvasculatura por medio de videomicrográficas han permitido detectar espasmos de segmentos arteriolas y venosas en el músculo del cremáster en ratones agudamente infectados por *T. cruzi* (5). Estos espasmos originan una disminución sustancial de la velocidad de los glóbulos rojos en arteriolas de primer y tercer orden y en las vénulas, junto a una respuesta inflamatoria muy intensa (4). El uso de verapamil fue capaz de revertir estos cambios.

En pacientes con enfermedad de Chagas aguda y crónica se ha demostrado repetidamente que los angiogramas de las arterias coronarias epicárdicas son consistentemente normales (19,20), y aún más, se han encontrado dilatadas (21). Sin embargo, existen alteraciones importantes de la microcirculación. Así, se ha demostrado una gama amplia de hallazgos en la captación y redistribución de talio-201 durante la prueba de esfuerzo (22): defectos fijos, reversibles y paradójicos. Nuestro grupo ha tenido especial interés en estudiar la disfunción endotelial demostrada previamente a nivel experimental. Hemos encontrado recientemente, evidencia sugestiva de disfunción endotelial en estos sujetos (23). Así, la infusión intracoronaria de acetilcolina (un potente estimulador endotelial de sustancias dilatadoras vasoactivas) en pacientes chagásicos con aneurisma apical y con coronarias normales, provocó una disminución paradójica del flujo coronario superior a un 40% (23). Este hallazgo en pacientes que mostraron alteraciones microcirculatorias conducentes a isquemia, plantea un papel patogénico importante susceptible de intervenciones terapéuticas (24).

Así, un hallazgo curioso que ha llamado la atención en la clínica de esta enfermedad es la paradoja de que a pesar de ser un proceso de miocarditis generalizada, sin embargo, presenta lesiones cicatriciales localizadas (6,7,20,25). Por ejemplo, en el trabajo más grande de autopsias publicado en Brasil (26), más de la mitad de los pacientes chagásicos tienen un aneurisma apical del ventrículo izquierdo característicamente de cuello estrecho). Este trabajo confirmó hallazgos patológicos en nuestro país (19,20) en el cual se señala que hasta unas dos terceras partes de pacientes chagásicos muertos, tienen aneurisma apical. La detección por eco bidimensional del aneurisma es de enorme importancia (6). La lesión apical puede ser pequeña, en "geoda", y se visualiza mejor en la vista de 2 cámaras más que en la de 4 cámaras (17), debido a que el ápex deformado se proyecta en dirección anterolateroinferior. Otras lesiones cicatriciales en la pared posteroinferior izquierda y/o en la pared libre de ambos ventrículos pueden presentarse hasta en un 20% (6). Estas lesiones focales pueden plantear un diagnóstico diferencial con cardiopatía isquémica,

El origen de las lesiones focales en la miocardiopatía crónica chagásica es desconocido, pero incluye isquemia de origen microcirculatorio (1), disfunción

autonómica parasimpática (21), por ser la porción más delgada de la pared ventricular, y por ser el eje de la dirección espiral de los haces musculares del ventrículo izquierdo (27).

Reactivación de la enfermedad

Recientemente ha habido un enorme interés por este síndrome. Este consiste en la aparición de síntomas y signos de Chagas agudo en sujetos crónicamente infestados que desarrollan inmunodepresión secundaria a SIDA (28-31), a quimioterapia por cáncer, o a quimioterapia para combatir el rechazo en sujetos receptores de trasplante de órganos (32-34). Estos pacientes pueden desarrollar miocarditis chagásica aguda (33,34), nódulos cutáneos ("chagomas") (33) y meningoencefalitis aguda chagásica (29,30).

Uno de los problemas más complejos es el desarrollo de reactivación aguda chagásica en los receptores de trasplante cardíaco, el cual debe ser diferenciado del rechazo inmune del trasplante. En las semanas y meses subsiguientes, los pacientes pueden presentar miocarditis aguda en el corazón trasplantado con evidencia de formas amastigotas de *T. cruzi* intramiocárdicas. El tratamiento con parasiticida benznidazol ha sido capaz de controlar exitosamente el proceso (33,34).

Avances en sobrevida y manejo quirúrgico

En la fase crónica, la sobrevida a los 10 años de sujetos asintomáticos con electrocardiograma (ECG) normal ha sido excelente, alrededor de 98%. Ésta disminuye a 65% si el ECG es anormal, y a 9% en los casos con insuficiencia cardíaca con grado funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) grado III o IV (35,36). Aproximadamente la mitad de los pacientes con signos de congestión venosa están muertos a los 2 años (35,36). Estos hallazgos son importantes desde el punto de vista de la calificación de riesgo en seguros de vida o para optar a opciones de trabajo. Un problema no conocido en nuestro país y motivo de intenso debate en Argentina, Chile y Brasil, es la descalificación para optar a un trabajo en sujetos en los cuales existe una serología para Chagas positiva. De acuerdo a las cifras arriba señaladas el sujeto debe estudiarse clínicamente y el riesgo debe ser ajustado de acuerdo al grupo clínico (Cuadro 1).

MIOCARDIOPATÍA CRÓNICA CHAGÁSICA

Cuadro 1

Manifestaciones clínicas de la fase crónica

	I	II	III
Daño cardíaco			
Porcentaje aproximado	75	15	10
Síntomas			
arritmias	no	si	si
NYHA	0	I-II	III-IV
embolismo	no	si	si
Electrocardiograma	nl>50%-anl	nl<20%-anl a	nl= 100%
RX: relación cardiotorácica	<0,5	<0,5>	>0,5
Ecocardiograma			
diástole	nl-anl	anl	anl
sístole	nl	nl-anl	nl-anl
lesión apical	10%	>50%	>50%
Biopsia endomiocárdica	nl-anl	anl	anl

nl= normal, anl= anormal

No se ha comprobado efectivamente que la eliminación del parásito sea capaz de modificar la evolución natural de la forma crónica. Sin embargo, un grupo de pacientes crónicos tratados con benznidazol seguidos por casi 8 años, desarrolló un daño de menor severidad, estimado clínicamente, al ser comparado con sujetos no tratados (37).

El uso de marcapasos en sujetos con bloqueo atrioventricular completo, sin insuficiencia cardíaca, mejora la sobrevida significativamente (38). En pacientes que presentan arritmias ventriculares malignas, con fracaso de drogas antiarrítmicas (39), se ha utilizado la ablación por radiofrecuencia o química con alcohol de los tractos de conducción intraventricular (40) y se han controlado estas arritmias en casos seleccionados. Una aproximación quirúrgica por medio de la aneurismectomía, previa localización electrofisiológica del foco arritmogénico (41), ha sido útil en casos cuidadosamente seleccionados. Se han implantado desfibriladores automáticos con éxito inmediato en casos de taquiarritmias ventriculares malignas (42).

Lamentablemente, el alto costo limita su uso más extensivo.

Más arriba se mencionó el desarrollo de infección chagásica aguda en pacientes receptores de trasplante cardíaco (33,34). Este problema es de interés fisiopatológico extraordinario. Ha sido abordado por medio del uso de quimioterapia parasiticida profiláctica pre y postrasplante cardíaco en un intento de eliminar el *T. cruzi* y evitar el desarrollo de enfermedad aguda chagásica. El reto posoperatorio no sólo incluye la conducta tradicional para evitar el

rechazo, sino también la vigilancia parasitaria y tratamiento en el pre y posoperatorio con benznidazol. Después de una curva de aprendizaje la sobrevida se duplicó. En trabajos hechos en Sao Paulo, la sobrevida de 9 pacientes trasplantados entre 1985 y 1991 a 4 años de seguimiento fue de sólo casi 40%, pero en otros 13 pacientes operados entre 1991 y 1995, la sobrevida aumentó a más de 80% (33), como consecuencia de un conocimiento mejor en el manejo del problema de la reinfección aguda del paciente receptor.

Otros procedimientos quirúrgicos se han utilizado en un intento de prolongar y mejorar la calidad de vida a estos pacientes. Se ha utilizado con éxito la cardiomioplastia (43). Este procedimiento consiste en la cobertura externa ventricular por el músculo estriado *latissimus dorsi* previamente modificado electrofisiológicamente por estimulación eléctrica por un marcapaso especial. Más recientemente, la cirugía de reducción de diámetros ventriculares (operación de Batista) (comunicación personal) ha sido usada en un grupo limitado de pacientes con resultados menos favorable que en otras cardiopatías, pero su utilidad debe aguardar series más grandes con seguimiento a más largo plazo.

El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ha permitido mejorar la calidad de vida y disminuir la mortalidad significativamente (44,45). Finalmente, en regiones remotas en donde las exigencias de los bancos de sangre no permiten la identificación apropiada de sujetos seropositivos, el uso de violeta de genciana para eliminar el parásito de la sangre donada ha sido utilizada con éxito para prevenir la infección a receptores de sangre (46,47).

Conclusiones

Actualmente, las campañas profilácticas de control de la enfermedad son el mejor mecanismo para mitigar las consecuencias mórbidas de la enfermedad de Chagas. Los hallazgos de anticuerpos con "camuflaje molecular" entre componentes estructurales de la fibra miocárdica y del parásito y, la demostración en pacientes de disfunción endotelial con potencialidad de isquemia miocárdica deben esperar una expresión terapéutica futura. Las expectativas de sobrevida de sujetos seropositivos dependen de una evaluación clínica apropiada. La reactivación aguda de la enfermedad por medio de inmunodepresión plantea expresiones mórbidas nuevas, desconocidas previamente. Son altamente estimulantes los

adelantos logrados en el trasplante cardíaco en estos pacientes, asociados a la peculiar susceptibilidad de aparición de Chagas agudo en el órgano implantado.

REFERENCIAS

- Morris SA, Tanowitz HB, Witner M, Bilezikian JP, et al. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. *Circulation* 1990;82:1900-1909.
- Acquatella H, Piras R. Chagas' disease. *Curr Opin Cardiol* 1993;8:463-472.
- Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease. *Curr Prob Cardiol* 1995;20:825-928.
- Rossi MA, Ramos SG. Coronary microvascular abnormalities in Chagas' disease. *Am Heart J* 1996;132:207-210.
- Tanowitz HB, Kaul DK, Chen B, Morris SA, Factor SM, Weiss LM, Witner M. Compromised microcirculation in acute murine *Trypanosoma cruzi* infection. *J Parasitol* 1996;82:124-130.
- Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, Giordano H, Suarez A, Casal H, et al. M-mode and two dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. *Circulation* 1980;62:787-799.
- 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.
- Palacios-Pru E, Carrasco H, Scorza C, Espinoza R. Ultrastructural characteristics of different stages of human chagasic myocarditis. *Am J Trop Med Hyg* 1989;41:29-40.
- Cunha-Neto E, Duranti M, Gruber A, Zingalkes A, de Messias I, Stolf N, Bellotti G, 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;92:3541-3545.
- Ferrari I, Levin MJ, Wallukat G, Elies R, Lebesgue D, Chiale P, Elizari M, et al. Molecular mimicry between the immunodominant ribosomal protein PO of *Trypanosoma cruzi* and a functional epitope on the human β 1-adrenergic receptor. *J Exp Med* 1995;182:59-65.
- 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.
- Cremaschi G, Zwirner NW, Gorelik G. Modulation of cardiac physiology by an anti-*Trypanosoma cruzi* monoclonal antibody after interaction with myocardium. *FASEB J* 1995;9:1482-1488.
- Guzzetti S, Iosa D, Pecis M, Bonura L, Prosdocini M, Malliani A. Impaired heart rate variability in patients with chronic Chagas' disease. *Am Heart J* 1991;121:1727-1734.
- Gallo Jr. L, Morel-Filho J, Maciel BC, Neto JAM, Martins LEB, Filho ECL. Functional evaluation of sympathetic and parasympathetic system in Chagas' disease using dynamic exercise. *Cardiovasc Res* 1987;21:922-927.
- Mendoza I, Camardo J, Moleiro F, Castellanos A, Medina V, Gomez J, et al. Sustained ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis: Electrophysiologic and pharmacologic characteristics. *Am J Cardiol* 1986;57:423-427.
- Giniger AG, Retyk EO, Llano RA, Sananes EG, Lapuente AR. Ventricular tachycardia in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 1992;70:459-462.
- 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.
- Davila DF, Donis JH, Navas M, Fuenmayor AJ, Torres A, Gottberg C. Response of heart rate and left ventricular function in Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 1988;21:143-156.
- Suárez JA, Puigbó JJ, Nava-Rhode JR, Valero JA, Gil-Yépez C. Estudio anatomopatológico de 210 casos de miocardiopatías en Venezuela. *Acta Méd Venez* 1968;15:320-330.
- Puigbó JJ, Pisani F, Bocalandro I, Blanco P, Machado I, Valero JA. Estudio de la cardiopatía chagásica crónica. Empleo de la cineangiocardiografía. *Acta Med Venez* 1968;15:339-350.
- 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.
- Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo L Jr, Maciel BC, Bellina CR, L'Abatte E. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1992;69:780-784.
- 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;129:995-1001.
- Tanowitz HB, Wittner M, Chen B, Huang H, Weiss LM, Christ GJ, et al. Effects of verapamil on acute murine Chagas' disease. *J Parasitol* 1996;82:814-819.

MIOCARDIOPATÍA CRÓNICA CHAGÁSICA

25. Oliveira JSM, Correa de Araujo RR, Navarro MA, Mucillo C. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 1983;52:147-151.
26. Oliveira JSM, Mello de Oliveira JA, Frederique Jr U, Lima Filho EC. Apical aneurysm of Chagas' heart disease. *Br Heart J* 1981;46:432-436.
27. Raso P. Contribuição ao estudo da lesão vorticilar na cardite chagásica crónica. Thesis 1964. Belo Horizonte (MG) Universidades de Minais Gerais.
28. Ferreira MS, Nishioka SDA, Rocha A, Ballesteros J, Morales B. Acute fatal Trypanosoma cruzi meningoencephalitis in a human immunodeficiency virus-positive hemophiliac patient. *Am J Trop Med Hyg* 1991;45:723-727.
29. Rosemberg S, Chaves CJ, Higuchi ML. Fatal meningoencephalitis caused by reactivation of Trypanosoma cruzi infection in a patient with AIDS. *Neurology* 1992;42:640-642.
30. 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.
31. 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.
32. Villalba R, Fornées G, Álvarez MA, Román J, Rubio J, Fernández M. Acute Chagas' disease in a recipient of a bone marrow transplant in Spain: Case report. *Clin Infect Dis* 1992;14:594-595.
33. Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin AO, Uip D, Bacal RF, Higuchi ML, et al. Heart transplantation for chronic Chagas' disease. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1727-1733.
34. 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;94:1815-1817.
35. Acquatella H, Cataliotti F, Gómez-Mancebo JR, Davalos 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.
36. Espinosa RA, Pericchi LR, Carrasco HA, Escalante A, Martinez O, Gonzalez R. Prognostic indicators of chronic chagasic cardiopathy. *Int J Cardiol* 1991;30:195-202.
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;127:151-162.
38. Greco OT, Ardito RV, Garzon SA. Follow-up of 991 patients with multiprogrammable artificial cardiac pacemaker. *Arq Bras Cardiol* 1987;49:327-331.
39. Chiale PA, Halpern S, Nau GJ, Tambussi AM, Przybylski J, Lazzari 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.
40. De Paola AAV, Gomes JA, Miyamoto MH, Fo EE. Transcoronary chemical ablation of ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:480-482.
41. 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.
42. Valero de Pesce EM, Favalaro M, Pesce RA, Favalaro RG. Automatic implantable cardioverter-defibrillator: 4 year experience. *Rev Arg Cardiol* 1991;59:4-11.
43. Moreira LF, Stolf NA, Braile DM, Jatene AD. Dynamic cardiomyoplasty in South America. *Ann Thorac Surg* 1996;61:408-412. Control of Chagas' disease: Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1991;811:1-95.
44. Acquatella H, Davalos V, Cataliotti F, Rodríguez L, Gómez JR, Morales E. Early interruption of a multicentric double-blind placebo-control trial of enalapril in Chagas' heart disease. *Proceeding XIV Inter American Congress of Cardiology, Abstracts, Orlando* 1992.
45. Roberti RR, Martinez EE, Andrade JL, Araujo VL, Brito FS, Portugal P, et al. Chagas cardiomyopathy and captopril. *Eur Heart J* 1992;13:966-970.
46. Nussenzweig V, Sonntag R, Biancalana A, Freitas JLP, Amato-Neto V, Kloetzel J. Action of certain dyes on T. cruzi in vitro. The use of gentian violet to prevent the transmission of Chagas' disease by blood transfusion. *Hospital (Rio J)* 1953;44:731-744.
47. 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.

Dirección Postal: Harry Acquatella
 Centro Médico 275, San Bernardino
 Caracas 1011, Venezuela.

Fax 582 521 464

Correo electrónico: hacquatella@true.net