

# 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\*, Iván Mendoza\*\*, Igor Palacios\*\*\*, José Antonio Condado\*\*\*\*, José Angel Suárez\*\*\*\*, Juan José Puigbo\*\*

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años la miocardiopatía chagásica crónica ha ocupado aproximadamente el décimo lugar en los Anuarios de Estadística Vital del Ministerio de Sanidad, con unos 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 privadas 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 emprendido 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 el tratamiento de este morbo. 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 su manejo. Se presenta también la contribución de nuestro grupo relativa a 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 provenientes del *Trypanosoma 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 del factor plaquetario que promueve agregación plaquetaria intravascular por liberación de tromboxano A<sub>2</sub>. Puede observarse una intensa vasculitis y se han demostrado anomalías de la microcirculación con hiper-reactividad 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. Histológicamente se observa destrucción del sistema nervioso autónomo con destrucción de ganglios intracardíacos, periganglionitis, perineuritis, pérdida neuronal, y daño de las células de Schwann.

\*Centro Investigaciones Chagas “JF Torrealba”.

\*\*Hospital Universitario de Caracas.

\*\*\*Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts.

\*\*\*\*Centro Médico, Caracas, Venezuela.

Presentado en la Sesión de la Academia Nacional de Medicina del día 19 de febrero de 1998.

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 la función diastólica y sistólica y aparición de regurgitación mitral y tricuspídea (6,7). El daño de las ultraestructuras incluye atrofia de las 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 autoinme 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 contenían lisados 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 los pacientes con daño cardíaco severo, pero sólo en el 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. Se ha descrito otro hallazgo de “camuflaje molecular” entre anticuerpos chagásicos producidos por el huésped y la estructura de la segunda asa extracelular del receptor humano beta-1 adrenérgico (H26R) con la proteína de ribosoma P0 y la porción terminal carboxílica del *T. cruzi* (10). Experimentos *in vitro* con estos anticuerpos chagásicos provocaron un efecto cronotrópico positivo en cardiomiocitos de ratas neonatales. La presencia de estos anticuerpos en los receptores neurotransmisores miocárdicos tendría

una acción agonista con capacidad de desensibilizar o amortiguar estos adrenerreceptores. También se han encontrado anticuerpos monoclonales (MAbCAK20.12) capaces de reconocer antígenos de *T. cruzi* que interfieren con el acoplamiento de adrenerreceptores beta y receptores colinérgicos muscarínicos (11), y origina 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 de la estructura autonómica intracardíaca y la presencia de autoanticuerpos con potencial bloqueador de receptores adrenérgicos y colinérgicos podría expresarse clínicamente en diversas formas: 1. El análisis espectral de señales promediadas del electrocardiograma (ECG) ha 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 la 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 pro-arrítmica por drogas 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 arteriolares y venosos 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 muestran 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 realizado en Brasil (26) más de la mitad de los pacientes chagásicos tienen un aneurisma apical del ventrículo izquierdo (característicamente del cuello estrecho). Este trabajo confirmó hallazgos patológicos en nuestro país (19,20) en los cuales se señalaba que hasta unas dos terceras partes de pacientes chagásicos muertos tenían 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. 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* intramiofibrilar. El tratamiento con parasiticida benznidazol ha sido capaz de controlar exitosamente el proceso (33,34).

### Benznidazol en enfermedad de Chagas crónico

Viotti y col. (35) encontraron en un grupo de pacientes crónicos tratados con benznidazol, no aleatorios, seguidos por casi 8 años, que el daño cardíaco fue de menor severidad por estimación clínica, ECG y serológica, al comparar con sujetos no tratados. En otro trabajo importante (36) 130 niños chagásicos asintomáticos fueron asignados a tratamiento con benznidazol 7,5 mg/kg por día por 60 días o placebo. Se tomó como efectividad primaria seroconversión negativa a los 3 años de seguimiento y como secundaria, reducción de los títulos serológicos. Al final del seguimiento 37/64 (58%) del grupo tratado con benznidazole vs sólo 3% del grupo placebo fueron seronegativos. Se estimó una efectividad del benznidazol de 55,8% (intervalo de confianza 95% 40,8-67,0).

Nuestro grupo utilizó benznidazol (37) en 74 sujetos Chagas seropositivos crónico asintomáticos (edad promedio 35 ± 11 años, 34 hombres, 40 mujeres) seguidos por más de 5 años (promedio seguimiento 68 ± 51 meses), y se comparó su sobrevida con 465 sujetos seropositivos asintomáticos no tratados con benznidazol (edad promedio 42 ± 11 años, 174 hombres, 291 mujeres) examinados en el mismo período de tratamiento y

seguidos por algo más de 4 años ( $51 \pm 29$  meses). Hubo una diferencia significativa en edad entre ambos grupos ( $p < 0,001$ ), relación cardiotorácica  $47 \pm 5$  vs  $49 \pm 5$  ( $p < 0,003$ ), y en tiempo de seguimiento ( $p < 0,001$ ) (el grupo benznidazol fue más joven, corazón de menor tamaño, y se siguió por más tiempo), pero no hubo diferencia significativa en sexo, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica o diastólica, o presencia de electrocardiogramas anormales ( $p = 0,26$ ). Hubo 2 muertes (2,7%) en el grupo tratado y 8 en el grupo no tratado (1,8%), diferencia no significativa ( $p = 0,28$ ). Aún más, la comparación entre sujetos seropositivos sintomáticos caso/control con grado funcional New York Heart Association (NHA) I-III (tratados 10, no tratados 30) sin diferencias en edad, sexo, electrocardiogramas anormales, relación cardiotorácica, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica o diastólica. Después de un seguimiento de  $76 \pm 73$  meses vs  $43 \pm 34$  meses ( $p = 0,052$ ), no hubo diferencias en mortalidad, 4 muertos en el grupo con benznidazol (40%) y 12 en el grupo no tratado (40%),  $p = 0,48$ .

Nuestro trabajo aunque recoge un número grande de sujetos control, sin embargo no fue inicialmente diseñado para evaluar mortalidad a largo plazo. En nuestra opinión, se requieren trabajos adicionales con evaluación de daño clínico antes de recomendar este tratamiento como política sanitaria a ser aplicada en forma masiva a la población, especialmente en adultos con más de 5 años de seropositividad. Aún más, el tratamiento con benznidazol no está exento de efectos secundarios potencialmente importantes.

#### Avances en sobrevida y manejo quirúrgico

En la fase crónica, la sobrevida a los 10 años de sujetos asintomáticos con ECG normal ha sido excelente, alrededor de 98%. Esta disminuye a 65% si el ECG es anormal, y a 9% en los casos con insuficiencia cardíaca con grado funcional NYHA grado III o IV (38,39). Aproximadamente la mitad de los pacientes con signos de congestión venosa están muertos a los 2 años (38,39). 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 laboral poco discutido en Venezuela, y motivo de controversia en otros países, consiste en la descalificación para optar a un trabajo en sujetos en

los cuales existe una serología positiva para Chagas. 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).

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
embolismos	no	si	si
Electrocardiograma	nl>50%-anl	nl<20%-anl	anl=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.

NYHA= New York Heart Association.

El uso de marcapasos en sujetos con bloqueo atrioventricular completo sin insuficiencia cardíaca mejora la sobrevida significativamente (40). En pacientes que presentan arritmias ventriculares malignas con fracaso de drogas antiarrítmicas (41), se ha utilizado la eliminación por radiofrecuencia o la química con alcohol, de los tractos de conducción intraventricular (42) y se han controlado estas arritmias en casos seleccionados. La conducta quirúrgica por medio de la aneurismectomía previa localización electrofisiológica del foco arritmogénico (43) ha sido útil en casos cuidadosamente seleccionados. Se han implantado desfibriladores automáticos con éxito inmediato en casos de taquiarritmias ventriculares malignas (44). 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 pos-trasplante cardíaco en un intento de eliminar el *T. cruzi* y evitar el desarrollo de enfermedad aguda chagásica. El reto posoperatorio no solo incluye la conducta tradicional para evitar el rechazo, sino también la vigilancia

parasitaria y el tratamiento en el pre y posoperatorio con benznidazol. Después de una curva de aprendizaje la sobrevida se duplicó. En trabajos brasileños 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 de estos pacientes. Se ha utilizado la cardiomioplastia con éxito (45). 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) ha sido usada en un grupo limitado de pacientes con resultados menos favorables que en otras cardiopatías, pero su utilidad debe aguardar series más grandes con seguimiento a más largo plazo (46).

El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ha permitido mejorar la calidad de vida y disminuir la mortalidad significativamente (Acquatella y col., no publicado). Finalmente, en regiones remotas en donde las exigencias de los bancos de sangre no permiten la identificación apropiadas 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 (48,49).

Como conclusiones podemos señalar que actualmente las campañas profilácticas de control de la enfermedad continúan siendo 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

1. Morris SA, Tanowitz HB, Witner M, Bilezikian JP. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. *Circulation* 1990;82:1900-1909.
2. Acquatella H, Piras R. Chagas' disease. *Curr Opin Cardiol* 1993;8:463-472.
3. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease. *Curr Prob Cardiol* 1995;20:825-928.
4. Rossi MA, Ramos SG. Coronary microvascular abnormalities in Chagas' disease. *Am Heart J* 1996;132:207-210.
5. Tanowitz HB, Kaul DK, Chen B, Morris SA, Factor SM, Weiss LM, Wittner M. Compromised microcirculation in acute murine *Trypanosoma cruzi* infection. *J Parasitol* 1996;82:124-130.
6. Acquatella H, Schiller NB, Puigbo JJ, Giordano H, Suárez JA, Casal H. M-mode and two dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. *Circulation* 1980;62:787-799.
7. 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.
8. 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.
9. Cunha-Neto E, Duranti M, Gruber A, Zingales B, Messias I de, Stolf N, et al. Autoimmunity in Chagas' disease cardiopathy: biological relevance of a cardiac myosin-specific epitope crossreactive to an immunodominant *Trypanosoma cruzi* antigen. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.* 1995;92:3541-3545.
10. Ferrari I, Levin MJ, Wallukat G, Elies R, Lebesgue D, Chiale P, et al. Molecular mimicry between the immunodominant ribosomal protein PO of *Trypanosoma cruzi* and a functional epitope on the human  $\beta 1$ -adrenergic receptor. *J Exp Med* 1995;182:59-65.
11. Sterin-Borda L, Gorelik G, Borda ES. Chagasic IgG binding with cardiac muscarinic cholinergic receptors modifies cholinergic-mediated cellular transmembrane signals. *Clin Immunopathol* 1991;61:387-397.
12. Cremaschi G, Zwirner NW, Gorelik G. Modulation of cardiac physiology by an anti-*Trypanosoma cruzi* mono-

- clonal antibody after interaction with myocardium. *FASEB J* 1995;9:1482-1488.
13. Guzzeti S, Iosa D, Pecis M, Bonura L, Prosdociami M, Malliani A. Impaired heart rate variability in patients with chronic Chagas' disease. *Am Heart J* 1991;121:1727-1734.
  14. Gallo Jr L, Morel-Filho J, Maciel BC. Functional evaluation of sympathetic and parasympathetic system in Chagas' disease using dynamic exercise. *Cardiovasc Res* 1987;21:922-927.
  15. Mendoza I, Camardo J, Moleiro F, Castellanos A, Medina V, Gómez J, et al. Sustained ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis: electrophysiologic and pharma-cologic characteristics. *Am J Cardiol* 1986;57:423-427.
  16. Giniger AG, Retyk EO, Laiño RA, Sananes EG, Lapuente AR. Ventricular tachycardia in Chagas' disease. *Am J Cardiol* 1992;70:459-462.
  17. 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.
  18. 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.
  19. Suárez JA, Puigbó JJ, Nava-Rhode JR, Valero JA, Gil-Yépez C. Estudio anatomopatológico de 210 casos de miocardiopatías en Venezuela. *Acta Med Venez* 1968;15:320-330.
  20. Puigbó JJ, Pisani F, Boccalandro I, Blanco P, Machado I, Valero JA. Estudio de la cardiopatía chagásica crónica. Empleo de la cineangiocardiografía. *Acta Med Venez* 1968;15:339-350.
  21. 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.
  22. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo L, Maciel BC, Bellina R, L'Abbate A. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1992;69:780-784.
  23. Torres FW, Acquatella H, Condado J, Dinsmore R, Palacios I. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. *Am Heart J* 1995;129:995-1001.
  24. 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.
  25. Oliveira JSM, Correa de Araujo RR, Navarro MA. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 1983;52:147-151.
  26. Oliveira JSM, Mello de Oliveira JA, Frederigue 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) Universidad de Minais Gerais.
  28. Ferreira MS, Nishioka SDA, Rocha A, Silva AM, Ferreira RG, Olivier W, Tostes Junior S. 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, Lopes MB, Castro LH, Machado LR. Fatal meningoencephalitis caused by reactivation of Trypanosoma cruzi infection in a patient with AIDS. *Neurology* 1992;42:640-642.
  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, Acuña 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, Alvarez MA, Román J, Rubio V, 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, Bacal F, Higuchi ML, Amado-Neto V, et al. Heart transplantation for chronic Chagas' heart 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. 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.
  36. Andrade ALSS de Zicker F, de Oliveira RM, Almeida e Silva S, Luquetti A, Travassos LR, Almeida IC, de Andrade SS, de Andrade JG, Martelli CMT. *Lancet* 1996;348:1407-1413.
  37. Cataliotti F, Acquatella H. Comparación de mortalidad durante seguimiento por 5 años en sujetos con enfermedad de Chagas crónico con y sin tratamiento de benznidazol. *Rev Pat Trop* 1998;27:(Supl):29-31.

38. 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.
39. Espinoza RA, Pericchi LR, Carrasco HA, Escalante A, Martínez O, Gonzalez R. Prognostic indicators of chronic chagasic cardiopathy. *Int J Cardiol* 1991;30:195-202.
40. Grecco OT, Ardito RV, Garzon SA. Follow-up of 991 patients with multiprogrammable artificial cardiac pacemaker. *Arq Bras Cardiol* 1987;49:327-331.
41. Chiale PA, Halpern S, Nau GJ, Tambussi AM, Przybylski J, Lázari JO, et al. Efficacy of amiodarone during long-term treatment of malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J* 1984;107:656-665.
42. De Paola AAV, Gomes JA, Miyamoto MH, Martines Fo EE. Transcoronary chemical ablation of ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:480-482.
43. Milei J, Pesce R, Valero E, Muratore C, Beigelman R, Ferrans VJ. Electrophysiological structural correlations in chagasic aneurysms causing malignant arrhythmias. *Int J Cardiol* 1991;32:65-73.
44. Valero de Pesce EM, Favalaro M, Pesce RA, Favalaro RG. Automatic implantable cardioverter-defibrillator: 4 year experience. *Rev Arg Cardiol* 1991;59:4-11.
45. 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.
46. Batista R.J *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114(1):261-262.
47. Roberti RR, Martínez EE, Andrade JL, Araujo VL, Brito FS, Portugal OP, Horowitz SF. Chagas cardiomyopathy and captopril. *Eur Heart J* 1992;13:966-970.
48. Nussenzweig V, Sontag R, Binaclana A, Freitas JPL, Amado Neto V. 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.
49. Ramirez LE, Lages-Silva E, Pianetti GM, Rabello 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.

## “La Organización Mundial de la Salud cumple 50 años

El 07 de abril de 1998, cumplió 50 años de existencia la Organización Mundial de la Salud. Durante ese medio siglo, la longevidad humana casi se ha doblado; es decir, la esperanza de vida al nacer ha aumentado de 46 años a principios de los años cincuenta a casi 66 años en 1996. Este logro sensacional se debe en gran medida al extenso trabajo que ha realizado la OMS en todo el mundo, por conducto de sus seis oficinas regionales, la de África, ubicada en Brazzaville, Congo; la del Mediterráneo Oriental, en Alejandría, Egipto; la de Europa, en Copenhague, Dinamarca; la del Asia Sudoriental, en Nueva Delhi, India; la del Pacífico Occidental, en Manila, Filipinas; y la de las Américas (Oficina Sanitaria Panamericana y Organización Panameri-

cana de la Salud), en Washington, D.C. Otros grandes éxitos han sido la erradicación de la viruela y la erradicación de la poliomielitis en todo el continente americano, victoria próxima a extenderse al resto del mundo. Menos espectaculares quizá, pero no menos importantes, han sido todos los avances conseguidos en la prevención y el control de muchas otras enfermedades, la diseminación de estándares y normas, la concienciación del mundo en cuanto a saneamiento y cuidado del ambiente, el desarrollo de recursos humanos locales y la propagación de conceptos universales relacionados con la salud”. (*Rev Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health* 1998;4(4):282-289.