

I Directriz Latinoamericana para el Diagnóstico y Tratamiento de la Cardiopatía Chagásica. Resumen Ejecutivo

Jadelson Pinheiro de Andrade, Jose Antonio Marin Neto, Angelo Amato Vincenzo de Paola, Fábio Vilas-Boas, Gláucia Maria Moraes Oliveira, Fernando Bacal, Edimar Alcides Bocchi, Dirceu Rodrigues Almeida, Abílio Augusto Fragata Filho, Maria da Consolação Vieira Moreira, Sergio Salles Xavier, Wilson Alves de Oliveira Junior, João Carlos Pinto Dias et al

Sociedade Brasileira de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Sumario

Mucho se hizo transcurrido un siglo del descubrimiento de Carlos Chagas. Pero, seguramente, también aun hay mucho por hacer en las próximas décadas. Asistimos actualmente a la notable activación de muchos esfuerzos para controlar la epidemiología de la enfermedad, conocer mejor la biología del *T. cruzi* y su interacción con el ser humano, así como la patogenia y fisiopatología de las complicaciones en la fase crónica, y tratar más adecuada y efectivamente las manifestaciones cardíacas y digestivas tardías.

Aunque la transmisión vectorial y transfusional de la enfermedad haya sido controlada en diversos países, persiste la necesidad urgente de vigilancia sostenida de las medidas que llevaron a esta conquista. Se vuelve también necesario adoptar iniciativas que posibiliten un adecuado manejo de las condiciones sociales y médicas resultantes de la migración de individuos infectados a países donde la enfermedad no existía. Se espera la estandarización de métodos más confiables de detección de la infección por el *T. cruzi*, no solamente para efecto diagnóstico, sino, más crucialmente, como criterio de cura.

El tratamiento etiológico de millones de pacientes cursando la fase crónica de la enfermedad representa también una incógnita a ser develada. Se registra actualmente un renovado interés en tal área, incluyendo la perspectiva de estudios que focalicen asociación de medicamentos con el benznidazol. Se espera también la comprobación cabal de real eficacia del tratamiento etiológico en el sentido de impactar favorablemente sobre la historia natural de la enfermedad en su fase crónica.

Finalmente, a los cardiólogos incumbe, principalmente, perfeccionar el manejo clínico de sus pacientes chagásicos, administrándoles criteriosamente medicamentos y intervenciones que respeten lo más posible la fisiopatología

Palabras clave

Cardiomiopatía chagásica/historia/tendencia/epidemiología/fisiopatología/diagnóstico/complicaciones/terapia/mortalidad, directrices, América Latina.

peculiar de la enfermedad, no desperdiciando oportunidades terapéuticas plausibles.

Introducción

Inmediatamente después de la conmemoración de los 100 años del descubrimiento de la Enfermedad de Chagas (EC), nada más oportuno que festejar este acontecimiento con la edición de la Primera Directriz Latinoamericana sobre Cardiopatía Chagásica (CC) y que se rinda homenaje a aquel que, con genialidad, describió la nueva entidad mórbida, desde su etiología hasta el cuadro clínico, incluyendo el principal modo de transmisión, el vectorial.

Aspectos epidemiológicos

Campañas organizadas y coordinadas para el control de la transmisión vectorial y transfusional proporcionaron una significativa reducción de nuevos casos. En junio de 2006, el Brasil recibió de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el certificado de eliminación de la transmisión de la EC por el vector silvestre *Triatoma infestans*. Se demostró el costo-efectividad de ese programa de control de la EC, pues, para cada US\$ 1,00 gastado, eran economizados US\$ 17,00. Eso no representa la erradicación de la EC, pues brotes aislados y registro de casos agudos esporádicos continúan ocurriendo en varios estados brasileños.

Debido a la globalización de la EC, se creó un nuevo problema epidemiológico, económico, social y político, por la migración legal e ilegal de individuos crónicamente infectados por *T. cruzi* de los países endémicos a los no endémicos, principalmente Estados Unidos, Canadá, España, Francia, Suiza, Italia, Japón, países emergentes de Asia y Australia, contribuyendo a aumentar en mucho la visibilidad de la EC. En los EUA, se estima que 300.000 individuos tienen infección por el *T. cruzi*, teniendo 30.000 a 45.000 de ellos manifestaciones clínicas, y volviéndose obligatoria, a partir de 2007, la selección de los donantes de sangre y de órganos. En las Américas, las características epidemiológicas de la EC pueden ser distribuidas en los siguientes grupos de países, de acuerdo con el ciclo de transmisión y los programas de control.

Grupo 1 - Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Ecuador, Honduras, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela presentan los ciclos doméstico, peridomiciliario y silvestre, con alta prevalencia de infección humana y predominio de la cardiopatía chagásica crónica (CCC).

Correspondencia: Gláucia Maria Moraes de Oliveira •

Rua João Lira, 128/101 - Leblon - 22430-210 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: glauciam@cardiol.br, glaucia@mils.com.br

Artículo recibido el 21/12/10; revisado recibido el 21/12/10; aceptado el 24/12/10.

Grupo II - Colombia, Costa Rica y México, caracterizadas por ciclos doméstico y peridomiciliario con presencia de CCC.

Grupo III - El Salvador, Guatemala, Nicaragua y Panamá presentan ciclos doméstico, peridomiciliario y silvestre con información clínica deficiente.

Grupo IV - Antillas, Bahamas, Belize, Cuba, Estados Unidos, Guyana, Guayana Francesa, Haití, Jamaica y Surinam, con ciclos silvestres e información clínica escasa.

Patogenia y fisiopatología

La cardiopatía chagásica crónica (CCC) es esencialmente una miocardiopatía dilatada en que una inflamación crónica, usualmente de baja intensidad, pero incesante, provoca destrucción tisular progresiva y fibrosis extensa en el corazón. Varios mecanismos deben contribuir a la patogenia de las lesiones cardíacas y la consecuente instalación de los diversos trastornos fisiopatológicos, según revisiones recientes.

A despecho de que las alteraciones morfológicas y funcionales del sistema autonómico del corazón son detectables en pacientes chagásicos crónicos, ellas ocurren en intensidad variada y no se correlacionan directamente al grado de depresión ventricular. Siendo así, la llamada "teoría neurogénica", según entendida con base en estudios pioneros, no se muestra convincente para explicar la destrucción miocárdica de la CCC.

Muchos pacientes con CCC manifiestan síntomas anginosos, exhiben alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia y cursan con variados defectos perfusionales miocárdicos detectados por cámara gamma. En general, las arterias coronarias epicárdicas de esos pacientes son angiográficamente normales, pero pueden tener reactividad anormal a estímulos vasodilatadores o vasoconstrictores. Se admite que trastornos microcirculatorios, detectados en modelos experimentales de infección por *T. cruzi* y en humanos con Enfermedad de Chagas, contribuyan como amplificadores de los efectos inflamatorios y produzcan isquemia miocárdica²⁴. Análogamente a la "teoría neurogénica", la "hipótesis microvascular", como mecanismo patogénico fundamental e independiente, aun carece de soporte clínico más definitivo.

Hay inequívoca evidencia de que reacciones patogénicas de autoinmunidad ocurran en la CCC, por mimetismo molecular, activación policlonal u otros mecanismos. Mientras tanto, es menos elucidado si la agresión a las estructuras cardíacas dependiente de autoinmunidad es decisiva para la instalación de las lesiones características de la miocardiopatía crónica de la Enfermedad de Chagas. En contrapartida, se admite que la vigencia de mecanismo adecuado de inmunorregulación sea factor crucial para diferenciar los individuos que controlarían su infección sin desarrollar daño tisular importante (a través de respuesta inflamatoria limitada) de aquellos que evolucionarían con enfermedad grave, con inflamación intensa, necrosis y fibrosis reactiva.

Con base en evidencias de orden experimental y clínico confirmadas recientemente, se cristaliza actualmente el consenso de que la esencia de la patogenia de la CCC reside en inflamación directamente dependiente de la persistencia parasitaria y de consecuente reacción inmunopatológica adversa, elicitada por la misma, rescatando así la noción de

que, aun en su fase crónica, la cardiopatía sea esencialmente un proceso inflamatorio infeccioso.

La fisiopatología de la cardiopatía crónica se expresa por alteraciones inflamatorias, degenerativas y fibróticas que ocasionan disfunción sinusal, bloqueos variados atrioventriculares e intraventriculares, arritmias ventriculares por reentrada, y discinergias o aneurismas ventriculares que predisponen a complicaciones tromboembólicas. Con el progresivo daño miocárdico sobreviene la insuficiencia cardíaca de estándar cardiomiopático dilatado y característicamente biventricular.

Presentación clínica y clasificación

La EC puede ser clasificada evolutivamente en dos fases: la aguda y la crónica. La fase aguda puede ser debida a la infección primaria o a reactivación de fase crónica. Después de la infección inicial, la fase aguda de la EC dura de 6 a 8 semanas. En muchos pacientes infectados por transmisión vectorial, la fase aguda no es diagnosticada. El cuadro clínico se asemeja al de otros casos de miocarditis, con manifestaciones sistémicas de fiebre, taquicardia inapropiada, esplenomegalia y edema. La inflamación puede ser observada en el lugar en que los parásitos penetraron en la piel, como el signo de Romaña - edema palpebral unilateral y adenopatía satélite preauricular, acompañado a veces de conjuntivitis. El electrocardiograma (ECG) puede revelar taquicardia sinusal, bajo voltaje de los complejos QRS, prolongación del intervalo PR y/o QT y alteración de la repolarización ventricular. Pueden ser observadas arritmias ventriculares, fibrilación atrial, situaciones que indican peor pronóstico. Cuando la enfermedad es transmitida de forma congénita, puede ser asociada a la hepatoesplenomegalia, ictericia, hemorragia cutánea y señales neurológicos, especialmente en neonatos prematuros.

En la fase crónica, 4 situaciones clínicas pueden evolucionar: la forma indeterminada, la forma cardíaca, la forma digestiva y la forma mixta (afectación cardíaca y digestiva en el mismo paciente).

La forma indeterminada (FI) puede durar entre 30 y 40 años. Cerca de 30 a 40% de los pacientes desarrollará la forma cardíaca, digestiva o mixta, y los demás permanecerán con la FI durante toda la vida. Los pacientes con esa forma presentan serología y/o exámenes parasitológicos positivos para *Trypanosoma cruzi*, pero no manifiestan síntomas, señales físicos o evidencias de lesiones orgánicas (cardíacas y extracardíacas) al ECG y a la radiografía de tórax, ni en otros estudios radiológicos (esófago y colon). Entre tanto, si el paciente es sometido a tests más rigurosos y sofisticados (ecocardiograma, evaluación autonómica, test ergométrico, Holter, cámara gamma miocárdica, resonancia magnética, cateterismo cardíaco, biopsia endomiocárdica), algunas alteraciones pueden ser observadas, generalmente discretas y sin valor pronóstico establecido en cualquier estudio.

La forma cardíaca puede ocurrir con y sin disfunción ventricular global (usualmente denominada forma arritmogénica). Aunque lo más común sea la coexistencia de manifestaciones arrítmicas con el cuadro congestivo, algunos pacientes pueden presentar una forma de CCC caracterizada apenas por arritmias y trastornos de conducción intraventricular y atrioventricular, con función ventricular

normal. Esa arritmia ventricular maligna constituye importante marcador pronóstico debido a la MS, que tiene mecanismo múltiple (taquicardia y fibrilación ventricular o asistolia), asociada a múltiples áreas cicatrizales en el miocardio.

La IC crónica habitualmente se instala 20 años o más después de la infección. La presentación clínica más frecuente es la IC biventricular, a veces con predominio del ventrículo derecho (VD). Los pacientes se quejan de debilidad, más de que de disnea, y de dolor torácico (usualmente angina atípica). Los ventrículos dilatados y con aneurismas, además de la elevada prevalencia de fibrilación atrial en niveles avanzados, constituyen importantes fuentes de trombos murales, ocasionando fenómenos tromboembólicos sistémicos, pulmonares y cerebrales. El pronóstico se agrava a medida que el cuadro de IC progresa y las arritmias se vuelven incoercibles.

En cuanto a la disfunción del ventrículo izquierdo (VI) y a las manifestaciones de IC, la fase crónica puede ser aun clasificada en niveles (A, B, C y D), según recomendaciones internacionales, adaptadas a la etiología chagásica.

En el nivel A, están los pacientes de la FI, sin síntomas presentes o previos de IC y sin cardiopatía estructural (ECG y R-X de tórax normales). Mientras el paciente permanece con esa forma de la enfermedad, su pronóstico no es comprometido.

En el nivel B, están los pacientes con cardiopatía estructural pero que nunca tuvieron señales ni síntomas de IC. Ese nivel se divide en:

B1 - pacientes con alteraciones electrocardiográficas (trastornos de conducción o arritmias), pudiendo presentar alteraciones ecocardiográficas discretas (anormalidades de la contractilidad regional), sin embargo la función ventricular global es normal.

B2 - pacientes con disfunción ventricular global (fracción de eyección del VI reducida).

En el nivel C, están los pacientes con disfunción del VI y síntomas previos o actuales de IC, (NYHA I, II, III y IV).

En el nivel D, se encuentran los pacientes con síntomas de IC en reposo, refractarios al tratamiento clínico maximizado (NYHA IV), necesitando intervenciones especializadas e intensivas.

Diagnóstico clínico y pronóstico en la fase crónica - Tabla 1

Dada la baja parasitemia en la fase crónica de la enfermedad, exámenes parasitológicos no son habitualmente utilizados y tests serológicos basados en la detección de anticuerpos contra el *T. cruzi* deben ser empleados. El diagnóstico de la infección por el *T. cruzi* es confirmado (o excluido) con por lo menos dos tests serológicos de principios diferentes y los más empleados son: ensayo inmunoenzimático (ELISA), inmunofluorescencia indirecta (IFI) y hemaglutinación indirecta (HAI). Cuando son realizados los tres tests, es posible obtener concordancia superior a 98%. La sensibilidad y la especificidad de esos tests varían: ELISA y IFI con sensibilidad > 99,5% y especificidad 97-98%. Los tests de HAI presentan sensibilidad de 97-98% y especificidad de 99%.

Las alteraciones electrocardiográficas constituyen, frecuentemente, el primer indicador de la CCC, siendo más

Tabela 1 - Recomendaciones y niveles de evidencia para la realización de métodos complementarios para el diagnóstico y el pronóstico del paciente con Enfermedad de Chagas y/o cardiopatía chagásica crónica

Grado recomendación	Indicaciones	Nivel de evidencia
I	ECG de 12 derivaciones en la evaluación diagnóstica periódica de paciente chagásico	C
	Radiografía de tórax en la evaluación diagnóstica periódica de paciente chagásico	C
	Ecodopplercardiograma en la evaluación complementaria diagnóstica y pronóstica del paciente con CCC	C
	Electrocardiografía dinámica (HOLTER) para evaluación de arritmias y estratificación pronóstica del paciente con CCC	C
	Test de esfuerzo cardiopulmonar para evaluación funcional, estratificación de riesgo y auxilio en la indicación de trasplante cardíaco en el paciente con IC avanzada	C
	Cateterismo cardíaco para evaluación de la anatomía coronaria en pacientes con angina típica y con factores de riesgo importantes para enfermedad coronaria o con test de alto valor predictivo para isquemia	C
IIa	Ecodopplercardiograma en la evaluación de paciente con la forma indeterminada	C
	Cateterismo cardíaco derecho para evaluación de resistencia vascular pulmonar en candidatos a trasplante cardíaco con evidencia no invasiva de hipertensión pulmonar	C
	Cateterismo cardíaco para evaluación de aneurisma apical o infero-basal, se hubiese propuesta de aneurismectomía o de ablación percutánea de circuitos arritmogénicos.	C
III	Cateterismo cardíaco como indicación rutinaria en pacientes chagásicos con dolor atípico.	C

frecuente el bloqueo completo de rama derecha asociado al hemibloqueo anterior izquierdo. La afectación de la rama izquierda o del fascículo posterior izquierdo es rara. El bloqueo atrio-ventricular (BAV) de grado variable es común. La disfunción del nódulo sinusal puede ocasionar episodios de bloqueo sino-atrial, con bradicardia o taquicardia atrial ectópica. Flutter y fibrilación atrial son tardíos y asociados con disfunción ventricular significativa, así como las extrasístoles ventriculares polimórficas. Arritmias ventriculares complejas, como la taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) o sostenida (TVS), ocurren aun en pacientes sin IC, sin embargo tienden a asociarse a niveles más avanzados y de peor pronóstico.

En las fases avanzadas, cardiomegalia global muy acentuada en general contrasta con grados discretos o ausencia de congestión pulmonar y el aumento de las cavidades derechas puede preponderar en la radiografía de tórax. También ocurren congestión venosa sistémica, derrame pleural y pericárdico.

El examen ecocardiográfico (ECO) permite evaluar el desempeño contráctil regional y global del ventrículo izquierdo (VI), el compromiso del ventrículo derecho (VD), la presencia

de aneurismas y trombos cavitarios y alteraciones de la función diastólica. Aun en la fase indeterminada de la enfermedad, el ECO puede demostrar, en 10-15% de los casos, alteraciones de contractilidad segmentaria en pared inferior o apical del VI. En la fase avanzada, se observa gran dilatación de las cavidades cardíacas con hipocinesia difusa y insuficiencia mitral y tricúspide, secundaria a la dilatación del anillo valvular, además de aneurismas ventriculares, en 47-67% de los casos, asociados con mayor riesgo tromboembólico (en posición apical) y arritmias ventriculares malignas (infero-basal o póstero-lateral).

El monitoreo electrocardiográfico continuo (Holter) es indicado en pacientes con disfunción del VI, especialmente en la investigación de síncope ocasionado por bradi o taquiarritmias ventriculares, que pueden coexistir en el mismo paciente, siendo la TVS y la BAV avanzada las más graves.

El test ergométrico es útil para detección y pronóstico de arritmias inducidas por esfuerzo. El test cardiopulmonar con medida directa del consumo de oxígeno (VO₂) demuestra que pacientes con VO₂ inferior a 12 ml/kg/min presentan elevada mortalidad en un año, siendo también utilizado como método auxiliar en la indicación de trasplante cardíaco.

La cámara gamma de perfusión miocárdica demuestra déficits perfusionales segmentarios en hasta 30% de los pacientes con dolor anginoide y coronariografía normal - examen realizado innecesariamente en muchos pacientes - indicando alteraciones de la microcirculación coronaria. La evaluación de la función biventricular por angiocardigrafía nuclear con ^{99m}Tc es alternativa al ECO, principalmente en la cuantificación de la fracción de eyección del VD.

El estudio electrofisiológico (EEF) permite investigación de la función sinusal y de la conducción A-V, y está indicado

para esclarecimiento del síncope de origen indeterminado, después de evaluación no invasiva, y de la MS revertida, además del mapeo de taquicardias ventriculares refractarias, para posible ablación.

En pacientes con CCC evaluados con métodos no invasivos, fue descripto recientemente el escore de riesgo de muerte de Rassi, que utilizó 6 factores pronósticos independientes: clase funcional III o IV (5 puntos), cardiomegalia al rayo-x (5 puntos), disfunción ventricular en el ECO (3 puntos), TVNS al Holter (3 puntos), bajo voltaje del QRS (2 puntos) y género masculino (2 puntos). Los pacientes fueron clasificados como de riesgo bajo (escore 0 a 6 puntos), intermedio (escore 7 a 11 puntos) y alto (escore 12 a 20 puntos), con mortalidad de 10%, 44% y 84%, en 10 años de seguimiento, respectivamente.

En revisión sistemática de estudios de seguimiento que incluyeron 3.928 pacientes, se identificaron como variables pronósticas independientes: disfunción sistólica del VI, clase funcional III/IV y cardiomegalia al rayo-x de tórax. La combinación de disfunción ventricular con la presencia de TVNS al Holter identifica grupo con riesgo en promedio 2,14 veces mayor de muerte. La presencia de arritmia ventricular con insuficiencia cardíaca identifica pacientes con mayor posibilidad de muerte súbita. Tales algoritmos consiguen estratificar el pronóstico de forma simplificada (Figura 1).

Tratamiento etiológico

Dos fármacos son comprobadamente tripanosomicidas, el nifurtimox y el benznidazol. El primero no está disponible para uso generalizado en el Brasil, teniendo su comprimido 150 mg de sustancia activa. La dosis recomendada es de 15 mg/kg/día en niños o casos agudos, y de 8 a 10 mg/kg/día en adultos, por 60

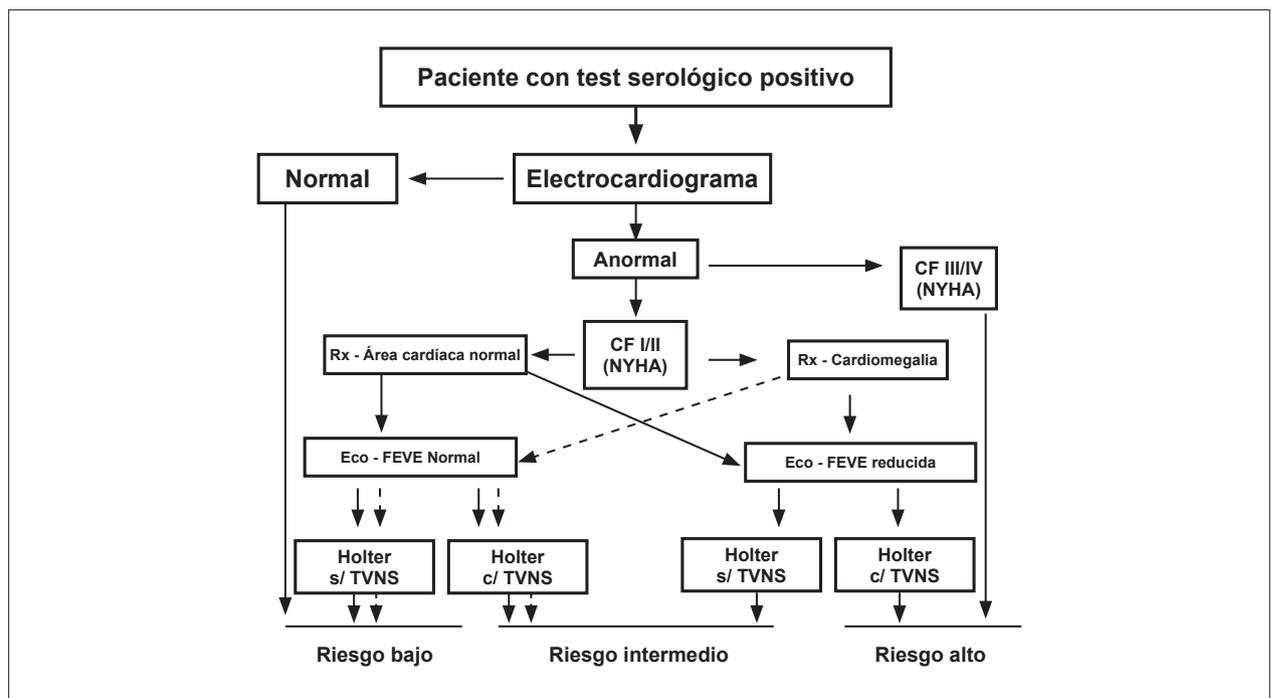


Fig. 1 - Algoritmo para estratificación del riesgo en la fase crónica de la Enfermedad de Chagas(*). (*) Adaptado de Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease. Circulation. 2007;115:1101-8.

días de tratamiento, siendo la dosis diaria por vía oral dividida en tres veces. Sus efectos colaterales son: anorexia (el más intenso y frecuente), dolor abdominal, náuseas, vómitos y adelgazamiento.

Los comprimidos de benznidazol tienen 100 mg de la sustancia activa. La dosis recomendada es de 10 mg/kg/día en niños o cuadros agudos y 5 mg/kg/día en crónicos, por 60 días, dividiéndose en dos tomas. La dosis máxima diaria recomendada es de 300 mg. Para adultos con peso encima de 60 kg, debe ser calculada la dosis total esperada, extendiéndose el tiempo de tratamiento más allá de los 60 días. Así, paciente de 65 kg recibirá 300 mg por día, durante 65 días, el de 70 kg, esa dosis diaria por 70 días hasta el máximo de 300 mg. El efecto colateral más frecuente es la dermatitis urticariforme, que ocurre en hasta 30% al final de la primera semana de tratamiento, con buena respuesta terapéutica a antihistamínicos o corticosteroides. Cuando hay fiebre y adenomegalia, se debe suspender la medicación, así como en presencia de leucopenia y agranulocitosis (raras). Otros efectos adversos incluyen polineuropatía (generalmente al final del tratamiento de 60 días), con dolor y/o hormigueo en los miembros inferiores, anorexia. Fue descrita aparición de linfomas en conejos y ratones, sin correspondencia en humanos. Es contraindicado en gestantes, en insuficiencia renal y hepática.

Aunque, en la mayoría de los pacientes infectados agudamente, la enfermedad no sea diagnosticada por la inespecificidad de los síntomas y señales en esta fase, el tratamiento debe ser realizado en todos los casos y lo más rápido posible (CR = I, NE = B), independientemente de la vía de transmisión, excepción hecha en cuanto a la presencia de gravidez, que contraindica el tratamiento etiológico (CR=III, NE = C). Niños chagásicos en fase crónica también deben recibir tratamiento tripanosomicida (CR = I, NE = B) por 60 días.

En las contaminaciones accidentales de riesgo elevado, con instrumentos pórforo cortantes o por contacto de mucosas con material conteniendo parásitos vivos, muestras para cultivo, vectores y animales de laboratorio infectados, muestras de pacientes sospechados de elevada parasitemia y material de necropsia, el uso de benznidazol (7-10 mg/kg) es mantenido por un mínimo de 10 días. Con evidencias de alta carga parasitaria, el tratamiento debe prolongarse por un mínimo de 30 días (CR = I, NE = C).

La reactivación de la Enfermedad de Chagas puede ocurrir en pacientes inmunosuprimidos farmacológicamente, o en coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia adquirida humana. El tratamiento específico convencional está indicado en esas situaciones, por período de 60-80 días, en dependencia de las condiciones clínicas del paciente (CR = I, NE = C).

En pacientes con CCC establecida, la indicación para el tratamiento parasiticida permanece controvertida. Diversos investigadores entienden que es defendible la conducta de tratar con base en: a) evidencias experimentales de que el tratamiento etiológico atenúa la progresión de la cardiopatía, divulgadas por grupos distintos de investigadores; b) estudios observacionales en humanos, aunque no definitivos, con desenlaces clínicamente relevantes, señalan la posibilidad de impacto positivamente concreto sobre la historia natural de la enfermedad, aun en fase (no avanzada) de la CCC; c) la relativa paucidad y pequeña gravedad de los efectos colaterales, en oposición al potencial beneficio ligado al tratamiento de corta duración (dos meses

en general). Para tratar de dirimir conclusivamente el dilema, frente a los riesgos opuestos de cometer errores alfa o beta, se está realizando una investigación multicéntrica internacional, randomizada, doble ciego y controlada por placebo, evaluando la evolución clínica por 6 años de pacientes con CCC tratados con benznidazol (el estudio BENEFIT).

Los resultados del estudio BENEFIT podrán ser estratégicos en el contexto de los pacientes chagásicos ya manifiestamente cardíacos. En ambos contextos no hubo consenso entre los Editores de la Directriz en cuanto a la clase de recomendación y nivel de evidencia para indicación del tratamiento para esos grupos de pacientes. Mientras un porcentaje de los Editores sugiere que el tratamiento de la forma cardíaca no avanzada reciba recomendación clase IIa con nivel de evidencia B, y que la forma indeterminada en adultos jóvenes tenga recomendación clase IIa con nivel de evidencia C, otro porcentaje de los Editores sugiere recomendación IIb, y aguardan los resultados de las investigaciones para una eventual definitiva recomendación.

El seguimiento de laboratorio de los pacientes tratados busca evaluar si aun hay parásitos en el organismo y si aun están presentes los anticuerpos antitripanosoma. Los exámenes parasitológicos (xenodiagnóstico, hemocultivo, reacción en cadena de polimerasa - PCR) tienen valor apenas cuando se encuentra *T. cruzi*, significando falla terapéutica. Resultados parasitológicos negativos son insuficientes para afirmar que ocurrió cura (CR = IIa, NE = B). Los exámenes serológicos para detección de los anticuerpos, cuando son positivos, no necesariamente afirman fracaso de la terapéutica tripanosomicida, al tiempo que los negativos persistentes (a lo largo de muchos años) significan cura (CR = IIb, NE = B). En casos tratados durante la fase aguda, la declinación se observa en el primer año y alcanza la negatividad en menos de 5 años. En niños (hasta 12-14 años) o adultos tratados en los primeros años después de la infección, la declinación es observada en los primeros 5 años y la negatividad ocurre, en general, hasta 10 años después. En adultos tratados más tardíamente, la curva sólo presenta inflexiones después de 10-20 años y la negatividad puede ocurrir después de 30 años.

Tratamiento de la disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca

El manejo de la cardiopatía chagásica consiste en el tratamiento de las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad (incluyendo el control de la infección parasitaria) y en el abordaje de la disfunción ventricular y de la IC, de los fenómenos tromboembólicos y de los trastornos de ritmo. Como en otras cardiopatías, la IC de la CCC tiene como base la utilización rutinaria de la combinación de tres tipos de fármacos: diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina y betabloqueantes adrenérgicos. Entre tanto, a pesar de que la EC constituye causa importante de IC en América Latina, pacientes con EC e IC no fueron incluidos en los grandes estudios que validaron tales medicamentos. La real eficacia y la tolerabilidad de esos fármacos en pacientes con CCC no fueron establecidas y se extrapola su uso, a partir del beneficio obtenido en la IC de otras etiologías (Tabla 2).

Tabla 2 - Recomendaciones y niveles de evidencia para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en la cardiopatía chagásica crónica

Clase de recomendación	Nivel de Indicaciones evidencia	
Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona		
I	IECA o BRA (en intolerantes al primero) en pacientes con disfunción sistólica de VI, FEVI < 45% y IC CF I/II/III/IV	C
	Espironolactona en pacientes con disfunción sistólica de VI, FEVI < 35% y IC CF III/IV	B
Ib	Espironolactona en pacientes con disfunción sistólica de VI, FEVI < 35% y IC CF II	C
Betabloqueantes		
Ia	Carvedilol, bisoprolol o succinato de metoprolol en pacientes con disfunción sistólica de VI, FEVI < 45% y IC CF I/II/III/IV	B
Hidralazina y Nitrato		
I	Pacientes de cualquier etnia, con disfunción sistólica de VI, FEVI < 45% y CF II-III con contraindicación o intolerancia al uso de IECA y BRA (p.e. insuficiencia renal progresiva o hipercalemia)	C
	Pacientes con disfunción sistólica de VI, FEVI < 45% y CF III-IV como adición al uso de terapéutica optimizada	C
Diuréticos		
I	Pacientes con señales y síntomas de congestión (CF II la IV)	C
	Pacientes con disfunción sistólica de VI asintomática (CF I) o hipovolémicos	C
Digitálicos		
Ia	Pacientes con disfunción sistólica de VI, FEVI < 45% y ritmo sinusal o FA, sintomáticos a pesar de terapéutica optimizada	C
	Pacientes con disfunción sistólica de VI, FEVI < 45% y FA, asintomáticos, para control de frecuencia cardíaca elevada	C
III	Pacientes en ritmo sinusal asintomáticos	C
	Pacientes con FE > 45% y ritmo sinusal	C
Aminas vasoactivas		
I	Noradrenalina y dopamina en el shock cardiogénico	C
Inotrópicos por vía endovenosa		
I	Dobutamina en el shock cardiogénico	C
	Levosimendan en pacientes con PAS > 90 mmHg	C
Anticoagulación oral		
I	Fibrilación atrial	C
	- Con disfunción sistólica	C
	- Con CHADS2 ≥ 2	C
	Trombosis mural	C
	Accidente cerebro vascular embólico previo	C
Ia	Escore IPEC/FIOCRUZ > 4 ⁵¹	B
Ib	Aneurisma de la punta del VI (sin trombosis)	C

Prevención de eventos tromboembólicos

La incidencia anual de fenómenos tromboembólicos está entre 1-2% en pacientes portadores de cardiomiopatía de la Enfermedad de Chagas, más elevada (60%) en el subgrupo de pacientes con IC crónica. En esas series, el aneurisma de la punta y la trombosis mural del VI fueron observados en 23% y 37%, respectivamente, de los pacientes. El tromboembolismo pulmonar es raramente visto en pacientes sin IC manifiesta, pero puede afectar 37% de los pacientes con IC. En 85% de los casos, se asocia a la trombosis mural de las cámaras cardíacas derechas.

Recientemente, se describió escore derivado de cohorte prospectiva de 1.043 pacientes para evaluar riesgo e implementar la prevención del accidente cerebro vascular encefálico (ACV) cardioembólico en la CCC (incidencia de 0,56%/año). La disfunción sistólica del VI contribuyó con dos puntos. Ya el aneurisma apical, la alteración primaria de la repolarización ventricular a la electrocardiografía y edad > 48 años participaron con un punto para cada una de esas alteraciones. Por medio del análisis de riesgo-beneficio, la varfarina estaría indicada a los pacientes con 4-5 puntos (en este subgrupo, hay incidencia de 4,4% ACV versus 2% de sangrado grave al año). En el subgrupo con escore de 3 puntos, las tasas de evento y sangrado con anticoagulante oral se equivalen, pudiendo ser indicado AAS o varfarina. En los pacientes con dos puntos, con baja incidencia de AVEi (1,22% al año), fue recomendado AAS o ninguna profilaxia. Los pacientes con 0-1 punto, con incidencia de evento próximo a cero, no necesitarían profilaxia.

Arritmias y trastornos de conducción

Pacientes con CCC usualmente presentan alta densidad de arritmia ventricular, principalmente aquellos con alteración electrocardiográfica, disfunción ventricular regional o global e IC. En esos pacientes, el Holter debe ser realizado independientemente de los síntomas para identificación de arritmias complejas (CR=IIa, NE=B). El EEF también es empleado en la investigación del síncope, especialmente cuando los exámenes no invasivos son inconclusivos.

El objetivo del tratamiento farmacológico de las arritmias en la CCC es el control de los síntomas, sin evidencias concretas de efectividad en la prevención de muerte súbita y mortalidad global. En general, la presencia de esas arritmias en pacientes asintomáticos con función ventricular preservada dispensa tratamiento antiarrítmico. Cuando son sintomáticos, pacientes sin disfunción ventricular, el tratamiento antiarrítmico puede ser individualizado, y, en los que tienen disfunción ventricular izquierda, la amiodarona es el único fármaco seguro. En las dosis usuales de 200 a 400 mg/día, puede ser asociada a betabloqueantes para reducir eventos arrítmicos graves.

En el abordaje de la TVS en la sala de emergencia, la cardioversión eléctrica debe ser utilizada en presencia de inestabilidad hemodinámica. Si es estable, podrá ser empleada la amiodarona inyectable, en la dosis de 150 mg en 10 minutos (pudiendo ser repetida, en el caso de que no haya reversión). Después de la reversión, se sigue con infusión de 1 mg/minuto en las primeras 6 horas y, posteriormente, 0,5 mg/minuto en las 18 horas siguientes. Terapéutica farmacológica

en pacientes con TVS y disfunción ventricular izquierda importante (fracción de eyección de VI < 35%) debe ser instituida como adyuvante al implante de cardioversor desfibrilador implantable (CDI). En los pacientes con TVS bien tolerada y función ventricular preservada, la utilización de amiodarona y la ablación pueden ser consideradas, a pesar de que el implante de CDI sea la opción más segura. El papel de la ablación ha sido el de mejorar la calidad de vida de los pacientes, previniendo el disconfort de los shocks en los portadores de CDI y disminuyendo el número de internaciones hospitalarias para reversión de las TVS (Tabla 3).

Las bradiarritmias de la CCC pueden ser consecuencia de disfunción sinusal o de bloqueos atrioventriculares. Los bloqueos intraventriculares también son frecuentes en la CCC en especial el bloqueo de rama derecha asociado al bloqueo de la división ántero-superior de rama izquierda. Las indicaciones de marcapasos cardíacos en la CCC pueden ser vistas en la Tabla 4.

Las evidencias científicas respecto a indicaciones de CDI en la CCC se restringen a publicaciones de serie de casos, cohortes retrospectivas o registros, envolviendo apenas prevención secundaria de MSC. Hasta hoy, ningún estudio clínico randomizado, a gran escala, comparando la eficacia del CDI con fármaco activo o placebo en la CCC fue publicado. No hay ninguna evidencia científica que sustente la indicación de CDI en la prevención primaria de MS y, por lo tanto, en este momento, no hay recomendación a ser sugerida.

A pesar de la inexistencia de evidencias científicas consistentes, la indicación de la resincronización en la CCC sigue criterios extrapolados de los utilizados para isquémicos y portadores de cardiomiopatía dilatada idiopática, en los cuales los resultados, aunque con restricciones, son bien conocidos.

Tabla 3 - Recomendaciones y niveles de evidencia para el tratamiento farmacológico de las arritmias ventriculares en la cardiopatía chagásica crónica

Grado recomendación	Indicaciones	Nivel de evidencia
I	Amiodarona para pacientes con ectopias ventriculares, TVNS asintomática y disfunción ventricular izquierda	B
I	Amiodarona para pacientes con TVS sintomática o no, con o sin disfunción ventricular izquierda, no tratados con CDI	C
I	Amiodarona para reducción de shocks apropiados en pacientes con CDI	C
Ia	Amiodarona de rutina para pacientes con TVS sintomática que fueron tratados con CDI	C
Ib	Propafenona o Sotalol para pacientes con ectopias ventriculares y TVNS con síntomas, pero sin disfunción ventricular izquierda	C
Ib	Amiodarona para pacientes con ectopias ventriculares y TVNS, asintomáticos y con disfunción ventricular izquierda	C
Ib	Propafenona o Sotalol para reducción de shocks apropiados en portadores de CDI	C
III	Antiarrítmicos de la clase I para pacientes chagásicos con cualquier forma de arritmia y con disfunción ventricular izquierda	C

Transplante cardíaco

En nuestro medio, la miocardiopatía chagásica es la 3ª causa más común de indicación de transplante cardíaco (TC). Las indicaciones para el TC son detalladas en la Tabla 5. Registro de pacientes sometidos a TC sugiere que el pronóstico de receptores chagásicos pueda ser hasta mejor que aquel observado en receptores no chagásicos. La probabilidad de supervivencia fue de 76%, 62% y 46%, en un año, dos años y 6 años después de TC, respectivamente.

El diagnóstico de EC es relevante en el contexto de la donación de órganos y, como regla, infectados con *T. cruzi* no deben ser donantes de órganos. Esquemas diversos que combinan fármacos inmunosupresores, con o sin inducción de tolerancia al injerto, han sido utilizados en el TC para CCC, con buena evolución. En la inmunosupresión de manutención, el esquema más utilizado es la asociación de ciclosporina con azatioprina y la retirada del corticoesteroide lo antes posible. El concepto preponderante es que, por ser portador de infección por *T. cruzi*, el paciente chagásico deba recibir la menor intensidad de inmunosupresión posible, desde que se evite el rechazo.

El monitoreo de la reactivación de la infección por el *T. cruzi*, después de transplante cardíaco, debe ser realizado rutinariamente y durante episodios sospechados de esa ocurrencia. Existe una particular dificultad diagnóstica para diferenciar el rechazo agudo celular de la miocarditis chagásica reactivada, pues estos procesos pueden tener semejanzas histopatológicas, básicamente representadas por focos de linfocitos agrediendo fibras cardíacas no parasitadas, aunque con diferencias en cuanto a algunas características del infiltrado. Se debe frecuentemente procurar nidos parasitarios en cortes histológicos secuenciales obtenidos por biopsia y hacer la reacción de inmuno-histoquímica contra antígenos del *T. cruzi*. La técnica de la PCR ha sido utilizada con ese propósito, sin embargo la sensibilidad y la relación con reactivación aun precisan ser comprobados.

Subgrupos especiales en la Enfermedad de Chagas

La importancia de la coinfección *T. cruzi*/HIV se debe al riesgo de reactivación de la EC crónica en la vigencia de inmunodepresión causada por el HIV, particularmente en aquellos con linfocitos T-CD4+ < 200 céls/mm. Fue también observada elevada frecuencia de transmisión congénita de *T. cruzi* con cuadros graves de meningoencefalitis y/o miocarditis de alta letalidad en hijos de madres coinfectadas. El diagnóstico de coinfección *T. cruzi*/HIV es basado en tests serológicos y estos están indicados en todo paciente HIV+ procedente de área endémica o expuesto a riesgo de adquirir el *T. cruzi* (transfusiones de sangre, madre con EC). La manifestación clínica más común de la reactivación es la meningoencefalitis. Miocarditis es descrita en 30 a 40% de los casos. La reactivación de la EC en pacientes HIV+ presenta alta letalidad, alcanzando 100% en aquellos no tratados o tratados tardíamente. Institución precoz del tratamiento se asocia con mejor pronóstico y reducción de la letalidad a 20% en los que completan 30 días de tratamiento específico.

Tabla 4 - Recomendaciones y niveles de evidencia para la estimulación cardíaca artificial en los pacientes con cardiopatía chagásica crónica

Grado recomendación	Indicaciones	Nivel de evidencia
I	Disfunción sinusal espontánea irreversible o inducida por fármacos necesarios e insustituibles, con manifestaciones documentadas de síncope, presíncope o mareos, o de IC relacionadas a la bradicardia.	C
	Disfunción sinusal con intolerancia a los esfuerzos, claramente relacionada a la incompetencia cronotrópica.	C
	BAV del 2° grado permanente o intermitente, irreversible o causado por fármacos necesarios e insustituibles, independiente del tipo y ubicación, con síntomas definidos de bajo flujo cerebral o IC consecuentes a la bradicardia.	C
	BAV del 2° Mobitz tipo II, con QRS largo o infra-Hissiano, aun asintomático, permanente o intermitente e irreversible	C
	Flutter o FA con períodos de respuesta ventricular baja, en pacientes con síntomas definidos de bajo flujo cerebral o IC consecuentes a la bradicardia	C
	BAV del 3° grado permanente o intermitente, aun asintomático.	C
	Bloqueo de rama bilateral alternante documentado con síncope, presíncope o mareos recurrentes	C
Ia	Disfunción sinusal espontánea, irreversible o inducida por fármacos necesarios e insustituibles, con manifestaciones de síncope, presíncope, mareos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca probablemente relacionada con bradicardia (no documentada)	C
	BAV del 2° grado Mobitz tipo II, irreversible aunque asintomático	C
	Flutter o FA con FC media abajo de 40 lpm en vigilia, irreversible o por uso de fármacos necesarios o insustituibles, aunque asintomáticos	C
	Bloqueo intraventricular con intervalo HV > 70 ms espontáneo o BAV intra o infra-His inducido por estimulación atrial o test farmacológico, en pacientes con síncope, presíncope o mareos sin causa determinada	C
	Bloqueo intraventricular con HV > 100 ms espontáneo	C
	Bloqueo de rama bifascicular/alternante, asociado o no la BAV del 1° grado, con episodios sincopales sin documentación de BAVT paroxístico, en que fueron descartadas otras causas.	C
	Disfunción sinusal en pacientes oligosintomáticos con FC crónica < 40 lpm durante vigilia.	C
Ib	BAV avanzado, permanente o intermitente e irreversible, aunque asintomático	C
	BAV del 2° grado tipo 2:1, asintomático, permanente o intermitente e irreversible, asociado a arritmias ventriculares que necesitan tratamiento medicamentoso con fármacos insustituibles depresores de la conducción AV	C
	Bloqueo de rama bilateral asintomático	C
II	Disfunción sinusal asintomática o con síntomas comprobadamente no relacionados a bradicardia.	C
	Bloqueo de rama o bifascicular en pacientes asintomáticos, con o sin BAV del 1° grado.	C

La tasa de reactivación de la EC ha sido descrita entre 9 y 16% con transplante renal, y 17 a 40% con medula ósea, siendo más común en el primer año, cuando la inmunosupresión es más intensa. En general hay buena respuesta al tratamiento, pero hay relatos de disfunción y pérdida del injerto o aun óbito, independientemente del uso adecuado de benznidazol. Es importante destacar que la EC en potencial receptor no es contraindicación a cualquier tipo de transplante, ya que el tratamiento específico, según fue mencionado, usualmente suprime las manifestaciones clínicas de la reactivación.

La CCC ocupa el segundo lugar entre las cardiopatías presentes en el ciclo gravídico-puerperal, atrás apenas de la cardiopatía reumática. El riesgo de transmisión vertical es substancialmente mayor en la fase aguda (62%) que en la fase crónica (1,6%). El impacto de la EC en el transcurso de la gravedad es controvertido. Algunos trabajos señalan en el sentido de la benignidad de esa asociación, mientras otros verifican elevadas incidencias de complicaciones en la gestación y de mortalidad perinatal, así como hipotrofia neonatal, considerando las gestantes chagásicas como grupo de alto riesgo obstétrico. Gestantes chagásicas cardíacos tienen pronóstico estrechamente relacionado a la gravedad de la disfunción

Tabla 5 - Recomendaciones y niveles de evidencia de las indicaciones de transplante cardíaco en la cardiopatía chagásica crónica

Recomendación	Indicaciones	Nivel de Evidencia
I	IC refractaria, en dependencia de medicamentos inotrópicos y/o de soporte circulatorio y/o ventilación mecánica	C
	VO ₂ pico < 10 ml/kg/min	C
	Fibrilación o taquicardia ventricular sostenida refractaria	C
	Clase funcional III/IV persistente con optimización terapéutica	C
IIa	Uso de BB con VO ₂ pico < 12 ml/kg/min	C
	Sin uso de BB con VO ₂ pico < 14 ml/kg/min	C
IIb	Test cardiopulmonar con relación VI/ VCO ₂ > 35 y VO ₂ pico ≤ 14 ml/kg/min	C
	Clase funcional IV sin optimización terapéutica	C
III	Clase III sin optimización terapéutica	C

ventricular y clase funcional en el inicio de la gravidez. La presencia de cardiopatía, desde que sea asistida y sin mayor gravedad, no contraindica la gravidez. Pacientes con IC y o arritmias graves deben ser desaconsejadas de quedar encintas.

La tasa de transmisión vertical por *T. cruzi* presenta diferencias regionales, variando en torno de 1,0 % en el Brasil y de 4-12% en otros países del Cono Sur, y parece depender de factores ligados al parásito y al huésped. La alta posibilidad de cura de la EC congénita vuelve imperativo su diagnóstico precoz. En general, los recién nacidos son asintomáticos y las alteraciones clínicas más frecuentes son prematuridad, bajo peso, fiebre y hepatoesplenomegalia. En las primeras semanas de vida, el diagnóstico de infección congénita se basa en métodos parasitológicos directos y debe ser realizado en los niños con manifestaciones clínicas sugestivas de infección congénita. La técnica del microhematocrito es de fácil realización y presenta buena sensibilidad, especialmente en el primer mes de vida. Si el resultado fuese positivo, se debe iniciar el tratamiento etiológico inmediatamente. La EC congénita es considerada aguda y, por lo tanto, de notificación obligatoria. En caso de examen negativo, se debe completar la investigación diagnóstica con tests serológicos (con dos técnicas distintas) después del 7º mes de vida. El tratamiento de la infección chagásica en el recién nacido puede ser realizado con uso de benznidazol o nifurtimox, por 30 a 60 días, con resultados similares y altos índices de cura. El criterio de cura es la negatividad de la serología en los tests después de tratamiento.

Cardiopatía chagásica y comorbilidades

Con el aumento de la longevidad de pacientes infectados por *T. cruzi*, en muchos casos se registra la presencia de comorbilidades, entre las cuales se destacan la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria, la diabetes mellitus y los trastornos de la función tiroidea.

El control de la hipertensión arterial y de la diabetes mellitus en pacientes con serología positiva tiene que ser tan eficaz y cuidadoso como en los pacientes con serología negativa, siendo la combinación y la elección de medicamentos semejantes.

A partir principalmente de 1980, con la creciente urbanización de la población de chagásicos, comenzaron a incurrir en los mismos riesgos que los individuos no infectados por *T. cruzi*. Así, es natural que la prevalencia de enfermedad arteriosclerótica como causa de infarto agudo de miocardio sea semejante en pacientes chagásicos y no chagásicos. Se debe, sobre todo, reconocer la inherente dificultad diagnóstica diferencial en pacientes chagásicos presentando dolor precordial, que algunas veces es intenso y discapacitante. El ECG puede presentar alteraciones compatibles con enfermedad arterial coronaria (p.e.: anomalías de repolarización, ondas Q de fibrosis) o que imposibiliten la interpretación correcta (como los bloqueos intraventriculares), además de eso, esos pacientes con frecuencia presentan trastornos perfusionales. Siendo así, muchos pacientes chagásicos son encaminados para coronariografía, que, la mayoría de las veces, evidencia coronarias angiográficamente normales.

Como regla general, es razonable preconizar, para pacientes chagásicos con enfermedad coronaria obstructiva, el mismo tratamiento que se prescribe para pacientes sin infección por *T. cruzi*.

Constitución de servicios estructurados de control

La atención y la promoción de la salud al portador de CCC deben obligatoriamente estar apoyadas en una estructura de atención que permita acciones integrales, pasadas por prácticas de humanización y gestión de calidad.

La multidisciplinariedad es, hoy, reconocida como la mejor forma de asistencia a los pacientes con enfermedades crónicas. Al crearse un servicio destinado y orientado a portadores de EC, se vuelve importante contemplar sus peculiaridades, procurando comprenderlas dentro de un contexto biopsicosocial. El servicio estructurado debe disponer idealmente de los siguientes profesionales: cardiólogo, enfermero, psicólogo, nutricionista y asistente social, pudiendo ser ampliado de acuerdo con la adopción de nuevas terapéuticas, con la participación del educador físico, fisioterapeuta, farmacéutico, terapeuta ocupacional. En suma, los servicios estructurados tienen como misión primera promover asistencia que favorezca la estabilidad clínica, psicológica y social del paciente.

Prevención de la transmisión

La EC no es erradicable, dada la permanencia del ciclo silvestre del *T. cruzi* y casos de transmisión oral. Sin embargo, el control adecuado (vector domiciliado y sangre) es altamente efectivo, resultando en virtual eliminación de la transmisión, lo que reduce los riesgos de transmisión congénita y transfusional. En general, el control de la EC compete a los sistemas públicos de salud, cabiendo parte del mismo a sistemas privados, particularmente en el caso de bancos de sangre particulares.

Todo profesional que va a tratar con el *T. cruzi* deberá someterse a la serología convencional, en el inicio de sus actividades. Si es negativa, repetirla anualmente mientras dure la actividad. Es importante promover la concientización y la capacitación técnica, ambiente adecuado al manejo del parásito y uso obligatorio de equipamientos de protección individual (anteojos, máscara, guantes, zapatos cerrados, etc.). Una vez ocurrido el accidente, realizar desinfección local inmediata (con alcohol yodado o colirio de nitrato de plata, en caso de contaminación ocular), colectar serología convencional inmediatamente e iniciar tratamiento específico con las dosis usuales por diez días. Transcurridos 30 días, repetir la serología, realizando tratamiento integral (60 días) en caso de que ocurra la seroconversión a positividad.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

El Dr. Edimar Alcides Bocchi participó en comités normativos de estudios científicos patrocinados por Servier; Recibió apoyo personal o institucional de Merck y elaboró textos científicos en periódicos patrocinados por Baldacci, Astra-Zeneca y Servier.