

Revisión actualizada sobre la fisiopatología de la cardiomiopatía chagásica

Updated review on the pathophysiology of Chagas cardiomyopathy

Alfredo Geovanny Pech-Aguilar¹, Ana Paulina Haro-Álvarez^{2*} y Miguel Enrique Rosado-Vallado²

Resumen

A más de 110 años del descubrimiento de la enfermedad de Chagas, aún se desconocen aspectos sobre los mecanismos implicados en la fisiopatología del daño cardíaco. Anteriormente se consideraba al *Trypanosoma cruzi* como el único causante de la lesión en el miocardio. Ahora se conocen otros mecanismos implicados en la fisiopatología, como la respuesta inmunitaria-inflamatoria, la autoinmunidad, las anomalías microvasculares y el daño nervioso, los cuales se encuentran interrelacionados para contribuir en el daño cardíaco. En la actualidad se reconoce al parásito como el principal causante del daño durante la etapa aguda y el que inicia la compleja red fisiopatológica que desencadena los otros mecanismos mencionados. El resultado de todos estos mecanismos fisiopatológicos es el deterioro progresivo de la función cardíaca, lo cual termina por establecer la cardiomiopatía chagásica crónica. El propósito de esta revisión es describir y discutir los principales mecanismos fisiopatológicos que se postulan con respecto al daño cardíaco en la infección por *T. cruzi*.

Palabras clave: *Trypanosoma cruzi*; /fisiopatología; Cardiomiopatía Chagásica; Enfermedad de Chagas

Abstract

More than 110 years after Chagas disease discovery, some aspects of the mechanisms involved in the physiopathology of heart damage are still unknown. Previously, *Trypanosoma cruzi* was considered to be the only cause of myocardial injury. Currently, there are other known mechanisms involved in the physiopathology of Chagas heart disease, including the immune-inflammatory response, autoimmunity, microvascular abnormalities and nerve damage, which are interrelated and contribute to cardiac damage. Nowadays, the parasite is the main cause of cardiac damage during the acute stage of Chagas disease and the one that initiates the complex physiopathological network that triggers the other mentioned mechanisms. The consequence of these pathophysiological mechanisms is progressive deterioration of cardiac function that ultimately establishes Chronic Chagasic cardiomyopathy. The aim of this review is to describe and discuss the main physiopathological mechanisms that are currently being postulated with respect to cardiac damage in *T. cruzi* infection.

Keywords: *Trypanosoma cruzi*; /physiopathology; Chagas Cardiomyopathy; Chagas Disease

¹Universidad Autónoma de Yucatán, Campus de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina; ²Universidad Autónoma de Yucatán, Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, Laboratorio de Parasitología. Mérida, Yucatán, México

Correspondencia:

*Ana Paulina Haro-Álvarez

E-mail: paulina.haro@uabc.edu.mx

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 12/11/2019

Fecha de aceptación: 17/04/2020

DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000037

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58(3):328-334

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

Introducción

A más de 110 años del descubrimiento de la enfermedad de Chagas (EC), la investigación sobre la fisiopatología de la enfermedad es continua y con ello van surgiendo nuevas aportaciones sobre los mecanismos implicados en el daño cardíaco, las cuales hacen necesario mantener una constante actualización sobre el tema.

La EC, también conocida como tripanosomiasis americana, es una afección parasitaria causada por el protozooario *Trypanosoma cruzi*.¹ Esta enfermedad es un problema de salud pública en América Latina, donde se estima que hay ocho millones de personas infectadas.² México ocupa el tercer lugar en número de infectados en el continente americano.³ La seroprevalencia nacional se calcula en el 3.38%, aproximadamente 4.06 millones de casos.² La vía principal de infección es vectorial, seguida de transfusión sanguínea, trasplante de órganos, vertical, accidentes en laboratorio y oral, y existen reportes de transmisión por vía sexual.^{4,5,6,7}

El parásito tiene una extensa variabilidad biológica que contribuye a las diferentes manifestaciones patológicas y clínicas.⁸ Las diversas cepas del parásito se clasifican en unidades de tipificación discretas, una clasificación asignada para identificar a las cepas mediante marcadores genéticos e inmunológicos.⁸ Las cepas de *T. cruzi* son identificadas en siete unidades de tipificación discretas, que van del TcI al TcVI y Tcbat.⁸ Clásicamente se ha descrito que la cepa TcI es la más abundante y distribuida en México.⁸ Sin embargo, estudios recientes realizados en México demuestran que el 47% de los pacientes presentaron coinfecciones con cepas TcII, TcV y TcVI.⁸ Las nuevas cepas descritas pueden generar daño cardíaco y causar afecciones gastrointestinales y neuropáticas.¹

Las manifestaciones clínicas de la EC se clasifican en dos etapas: aguda y crónica. La etapa aguda tiene una duración de 1-2 meses y usualmente es asintomática, aunque a partir de los días 7-10 posteriores a la infección se pueden desarrollar síntomas inespecíficos, como fiebre y malestar general, o aparecer una lesión cutánea en el lugar de la inoculación (chagoma de inoculación) o un edema bipalpebral unilateral con conjuntivitis añadida (signo de Romana).⁹ Durante la etapa aguda, el parásito se encuentra circulando en la sangre y migrando hacia órganos blanco para replicarse.⁹ El diagnóstico en la etapa aguda se realiza mediante el reconocimiento de *T. cruzi* en sangre periférica.¹⁰ En esta etapa, el tratamiento se debe iniciar con urgencia,

sobre todo en caso de infección congénita.^{1,11} Tiene una tasa de curación del 80-90% en etapa aguda y hasta del 100% en infección congénita.^{1,11}

La etapa crónica se subdivide en asintomática y sintomática. En general, se caracteriza por la ausencia de parásitos circulando en sangre.⁴ Debido a esto, el diagnóstico se realiza mediante la búsqueda de anticuerpos circulantes contra *T. cruzi*.¹⁰ Durante la etapa crónica asintomática, o también llamada indeterminada, la ausencia de síntomas y signos ocasiona que el daño miocárdico se acumule y progrese a lo largo de los años antes de su detección clínica.^{1,11,12} Para lograr una detección temprana de lesión cardíaca sin signos de daño cardíaco se han investigado diversos biomarcadores, tales como la troponina cardíaca, péptido natriurético tipo B, la galectina-3 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), entre otros.¹³ Sin embargo, hasta el momento ninguno de estos biomarcadores ha demostrado evidencia suficiente sobre su utilidad para predecir la aparición de enfermedad cardíaca y poder así recomendar su cuantificación sistemática.¹³ En la etapa crónica se recomienda el tratamiento en niños, en mujeres en edad fértil y en adultos menores de 50-55 años y sin miocardiopatía avanzada.^{1,11} La mayoría de los infectados permanecen en la etapa asintomática y jamás presentarán síntomas.¹ Sin embargo, se estima que el 30-40% de las personas infectadas progresarán en el transcurso de años o décadas a una etapa crónica sintomática.¹

La cardiomiopatía chagásica crónica (CCC) es la presentación clínica más frecuente en la etapa crónica sintomática.^{1,4,11} El cuadro clínico de la CCC se engloba en cuatro manifestaciones que coexisten: insuficiencia cardíaca, estado protrombótico, arritmias y manifestaciones anginales.^{11,14} Durante esta etapa, la eficacia del tratamiento tripanocida es dudosa, con un posible efecto beneficioso marginal, pero sin una reducción significativa del deterioro clínico cardíaco.^{1,9,11,15,16} La muerte es súbita en el 55-65% de los casos.¹⁴ Las causas descritas son taquicardia y fibrilación ventricular en el 80-90% de los casos, asistolia, bloqueo auriculoventricular completo y trombosis pulmonares o cerebrales.¹⁴

Fisiopatología de la cardiomiopatía chagásica

Para entender la progresión de la enfermedad cardíaca y los signos clínicos presentes es necesario comprender los procesos fisiopatológicos que ocurren en el organismo infectado por el parásito. Durante el siglo pasado se atribuía el daño cardíaco a la acción directa

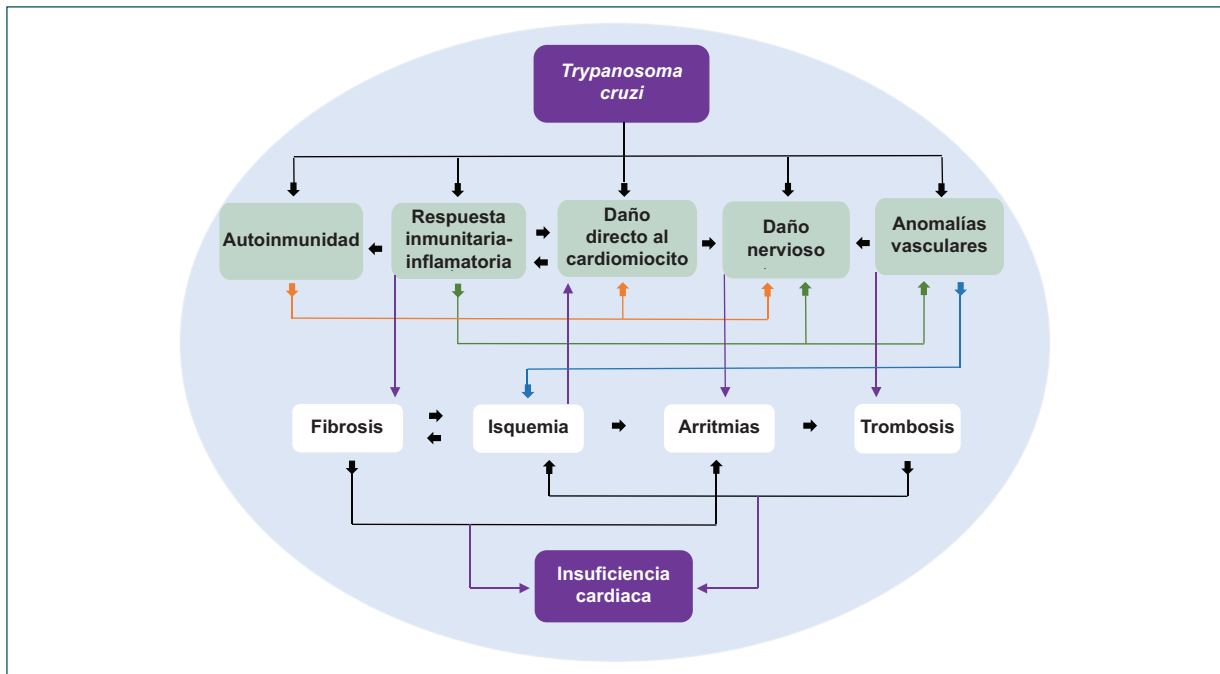


Figura 1. Interacciones de los mecanismos implicados en la fisiopatología del daño cardíaco durante la infección por *Trypanosoma cruzi*.

del parásito sobre los cardiomiocitos, y se consideraba al parásito como el único causante de la lesión en el miocardio. Ahora se conocen otros mecanismos implicados en la fisiopatología, como la respuesta inmunitaria-inflamatoria, la autoinmunidad, las anomalías microvasculares y el daño nervioso. Estos no ocurren de manera aislada, sino que se encuentran interrelacionados para contribuir en el daño cardíaco (Fig. 1).^{17,18,19,20}

Daño directo a los cardiomiocitos

El parásito puede infectar en el corazón tanto miocitos como células endoteliales, neuronas, fibroblastos y adipocitos.¹² Sin embargo, tiene tropismo por el tejido muscular cardíaco.⁹ Durante la etapa aguda, el daño cardíaco se relaciona con la presencia del parásito⁴ y es causado por la rotura mecánica de la célula infectada debido a los amastigotes intracelulares en división y la liberación de residuos de parásitos atrayentes de células inflamatorias, o por algún producto tóxico liberado por el parásito.^{18,21,22}

Por el contrario, en la CCC no se encuentran nidos de amastigotes en el tejido cardíaco en el 90% de los pacientes.²² No obstante, se sabe que la enfermedad cardíaca es progresiva⁴ y actualmente se cree posible que suceda la recirculación esporádica de parásitos,¹⁶

lo que perpetuaría el daño tisular y produciría una respuesta inflamatoria mantenida.^{16,17} Esta hipótesis se basa en la detección de biomoléculas derivadas del parásito (ADN, antígeno) en tejido cardíaco en la CCC.^{16,17} La persistencia del parásito se explica por distintos modelos: 1) persistencia continua en la que una alteración inmunitaria (por algún proceso inmunosupresor) puede causar nuevamente replicación del parásito, 2) formas latentes de *T. cruzi* que evaden la respuesta inmunitaria con reactivación de forma intermitente en ciclos de replicación, y 3) liberación episódica del parásito desde nichos en órganos distantes, recirculación en sangre y reinvasión a los tejidos.^{12,16}

Daño por respuesta inmunitaria-inflamatoria

Durante la etapa aguda, la liberación de los parásitos por la rotura de la célula infectada estimula la respuesta inmunitaria-inflamatoria.²² En primera instancia se activa la inmunidad innata mediada por células NK, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastocitos y macrófagos.^{12,22} Estas respuestas se mantienen hasta que se desarrolla la inmunidad adaptativa específica de antígeno, mediada por linfocitos B, T CD4+ y CD8+, encargados de eliminar las células infectadas.¹² Tal

respuesta se caracteriza por la producción de citocinas Th1 (interferón gamma [IFN- γ], interleucinas [IL] 2 y 12, y factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α]) y niveles suprimidos de citocinas asociadas a respuestas Th2 (GATA-3, IL-4 e IL-10) y Th17 (IL-17), junto a una población de linfocitos Treg reducida.¹² Por otro lado, hay una activación policlonal de células B e hipergammaglobulinemia.¹² De manera inicial se producen anticuerpos no específicos y posteriormente, a las 3 semanas de infección, se detectan anticuerpos específicos hacia proteínas de superficie de *T. cruzi*, cuyo fin es destruir el parásito y controlar la infección.^{12,22} Si la respuesta inmunitaria producida es eficiente, ocasionará una reducción del número de parásitos.²¹ Sin embargo, en la mayoría de los casos *T. cruzi* logra sobrevivir en el tejido y evade la lisis mediada por el complemento y la opsonización.²¹ Para ello, utiliza proteínas de superficie (calreticulina, gp160 y gp58/068, entre otras) que alteran la unión entre las moléculas iniciales de las vías del complemento e inhiben la formación de convertasa C3.²¹ Paradójicamente, la respuesta inflamatoria desencadenada para el control de la infección habrá provocado una lesión al miocardio, caracterizada por vacuolización, miocitólisis, degeneración miofibrilar con posterior fibrosis e hipertrofia compensadora.¹²

En la etapa crónica asintomática predomina una respuesta inmunitaria reguladora asociada a IL-10 e IL-17 con niveles altos de linfocitos Treg.^{1,12,23} Sin embargo, cuando los linfocitos Treg muestran una actividad supresora deficiente, la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α y IFN- γ) por parte de las células Th1 es descontrolada.^{12,23,24} Se cree que, al existir este desequilibrio inmunitario, la fuerte actividad citotóxica de la respuesta inflamatoria no se encuentra limitada, lo cual genera persistencia del daño tisular.^{1,15,21,25,26} A su vez, este medio inflamatorio favorece la aparición de fenómenos microvasculares y autorreactivos que contribuyen al daño cardíaco.^{21,26,27} Finalmente, el conjunto de estos mecanismos lleva hacia un daño cardíaco avanzado, lo que propicia la etapa crónica sintomática.⁴

Durante la CCC, la inflamación crónica es dirigida por el TGF- β .⁴ Se describe como una respuesta de hipersensibilidad retardada, caracterizada por infiltrados inflamatorios compuestos principalmente de células T, macrófagos y destrucción de las fibras miocárdicas, asociada a una consecuente hipertrofia miocelular y fibrosis reparativa.¹² La CCC es la enfermedad cardíaca que genera mayor grado de fibrosis.²⁸ La fibrosis provoca una desorganización de la matriz extracelular, que junto con la hipertrofia miocelular y

con la posterior dilatación del corazón conducen progresivamente a una remodelación cardíaca y crean un ambiente propicio para la formación de focos arritmogénicos y alteraciones en la contracción, con el consiguiente deterioro de la función cardíaca.^{4,13,28}

En la CCC existe una producción reducida con menor actividad de células Treg y de citocinas como la IL-10 y la IL-17.²³ Como consecuencia, la respuesta inmunitaria-inflamatoria no se encuentra limitada.²³ Además, se ha descrito que los pacientes con formas menos agresivas de CCC producen más cantidad de IL-10 e IL-17. Por el contrario, valores bajos de IL-10 e IL-17 se asocian con una cardiomiopatía más avanzada.²⁴

Daño autoinmunitario

El parásito induce una fuerte respuesta inmunitaria contra sus propios componentes moleculares y también contra los antígenos propios del hospedero.¹⁹ Además, se ha demostrado la existencia de fenómenos autorreactivos de naturaleza celular y una variedad de autoanticuerpos en los pacientes con EC.^{11,29}

Dos mecanismos principales explican la autoinmunidad en la EC: la activación del espectador y el mimetismo molecular.²¹ El primero implica un daño mecánico causado directamente por *T. cruzi* y seguido de la respuesta inmunitaria, lo cual da lugar a la liberación de grandes cantidades de antígenos propios en un entorno rico en mediadores inflamatorios, como citocinas, quimiocinas, linfotoxinas, óxido nítrico, gránulos de eosinófilos y células polimorfonucleares.^{21,27} Este medio es un potente estímulo inmunitario para superar el umbral de activación necesario para romper la autotolerancia y lograr la activación de células T potencialmente autorreactivas.^{21,27} El segundo de ellos, el mimetismo molecular, es una activación cruzada de células T o B autorreactivas a algunos péptidos del hospedero debido a similitudes de secuencia entre antígenos extraños y propios.²¹ Se han identificado varios autoantígenos que reaccionan de forma cruzada con los antígenos de *T. cruzi*, entre los que se encuentran antígenos cardíacos como glucoesfingolípidos, receptor beta-1 adrenérgico, cadena pesada de la miosina y receptor muscarínico de acetilcolina, entre otros.^{18,21,30}

Aunque algunos estudios correlacionan los títulos altos de autoanticuerpos con la gravedad de la CCC, otros afirman que no existe tal asociación y que se encuentran incluso en gran cantidad en pacientes en etapa crónica asintomática.¹² Por ello, todavía es controversial la relevancia de estos autoanticuerpos en el daño celular durante la EC.^{12,21}

Hasta el momento solo se conoce una pequeña parte del papel real de la autoinmunidad en el desarrollo clínico de la enfermedad.^{12,21}

Daño microvascular

Los trastornos de la perfusión microvascular desempeñan un papel importante en el desarrollo de la EC.¹⁷ Mediante angiografía coronaria se han encontrado arterias coronarias normales en más del 90% de los pacientes, lo que sugiere que la alteración de la perfusión es causada por alteraciones microvasculares.³¹ Estas anomalías microvasculares incluyen disfunción endotelial, aumento de la activación plaquetaria, microtrombos, espasmos focales, proliferación de la íntima, perfusión y vasodilatación anormales que, en conjunto, conducen a isquemia miocárdica y del sistema de conducción, además de predisponer a la formación de trombos cardiacos, pulmonares o cerebrales.^{4,17,18,31} Por otro lado, la presencia de fibrosis alrededor de las arteriolas coronarias dificulta la difusión del oxígeno, lo cual exacerba la isquemia.²⁸

A nivel molecular se han relacionado el tromboxano A2 y la endotelina-1, ambos agentes proinflamatorios, como causantes de agregación plaquetaria y de espasmos vasculares.²⁶

El tromboxano A2 es producido tanto por el hospedero como por el parásito, pero el 90% de su producción se atribuye a este último.³² Promueve la adhesión plaquetaria al endotelio, la proliferación y la migración de las células del músculo liso vascular, mayor permeabilidad vascular y mayor expresión de moléculas de adhesión de leucocitos.³² La endotelina-1, sintetizada por células endoteliales y cardiomiocitos infectados, provoca vasoespasmo y contribuye a la disfunción endotelial.³² Sin embargo, en un estudio experimental realizado en un modelo murino, el tratamiento con antagonistas del receptor ET-1 se acompañó de un aumento de la parasitemia y de la carga del parásito en el miocardio, lo cual sugiere que los receptores de la endotelina-1 desempeñan un papel defensivo contra *T. cruzi*.³³

Daño nervioso

Se ha sugerido que el daño nervioso es el resultado conjunto del daño directo por el parásito, la inflamación y las reacciones autoinmunitarias antineuronales.¹² En los pacientes con EC existe una pérdida significativa de células neuronales del sistema nervioso autónomo, con destrucción de las neuronas autonómicas intracardíacas, principalmente de las neuronas posganglionares

parasimpáticas.^{22,34} La inflamación compromete la conducción del estímulo intercelular al ocasionar una disminución en las uniones comunicantes intercelulares y un depósito de fibroblastos que prolongan el potencial de acción.²⁸ Este desacoplamiento eléctrico resulta en una conducción lenta del estímulo y un bloqueo unidireccional que, junto con las áreas fibróticas, genera el circuito de reentrada para la formación de arritmias ventriculares.²⁸

En la etapa aguda pueden aparecer taquicardias sinusales, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bajo voltaje de QRS o cambios primarios en la onda T.³⁵ Durante la etapa crónica, las anomalías típicas son bloqueos de rama derecha (principalmente), bloqueos de rama izquierda, taquicardia ventricular no sostenida, bloqueo auriculoventricular de grado variable, bradicardia sinusal, fibrilación auricular, segmento eléctricamente inactivo y alteraciones en el ST y la onda T.²⁰ Ningún hallazgo es específico. A mayor número de alteraciones identificadas, mayor gravedad del daño al miocardio y mayor mortalidad.²⁰ Los pacientes con electrocardiograma normal tienen un pronóstico excelente después de un lapso de 5-10 años de seguimiento, y se recomienda una reevaluación anual.^{1,20} Por el contrario, el descubrimiento de alteraciones electrocardiográficas puede asociarse a una disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.²⁰ Por eso, ante una alteración electrocardiográfica se recomienda una evaluación cardiaca exhaustiva (monitoreo ambulatorio del electrocardiograma durante 24 horas, ecocardiografía y prueba de ejercicio) para la detección de otras anomalías.²⁰

Por otra parte, se conoce que tanto las ramas parasimpáticas vagales como las simpáticas del sistema nervioso autónomo también son capaces de modular la respuesta inmunitaria, principalmente cambiando el predominio de una respuesta Th1 hacia una respuesta de linfocitos Th2.³⁴ Se cree que los neurotransmisores liberados por estas terminaciones nerviosas pueden unirse a receptores específicos de superficie en las células inmunocompetentes que inician los mecanismos reguladores de la respuesta inmunitaria.³⁴

Conclusiones

Los cinco mecanismos involucrados que desencadenan el daño cardíaco durante la EC descritos hasta el momento son el daño directo, la respuesta inmunitaria-inflamatoria, la autoinmunidad, las anomalías microvasculares y el daño nervioso. El parásito es el principal causante del daño durante la etapa aguda y el que inicia la compleja red fisiopatológica que desencadena los otros

mecanismos mencionados. El daño en conjunto del miocito contráctil y del sistema de conducción, y las consecuencias isquemia, fibrosis e hipertrofia, ocasionan una remodelación cardíaca que provoca el deterioro progresivo de la función hasta la insuficiencia cardíaca que establece la CCC. Por lo tanto, la CCC es la confluencia de todos los mecanismos implicados en el daño cardíaco durante las diferentes etapas clínicas que lograron establecer una lesión irreversible y grave al corazón, la cual se puede evidenciar de manera clínica o con herramientas diagnósticas como la electrocardiografía y la ecocardiografía.

Muchos aspectos de los mecanismos implicados en el daño cardíaco son todavía controversiales y desconocidos. Es necesario realizar investigaciones que permitan conocer de manera más profunda la fisiopatología del daño miocárdico en la EC.

Financiamiento

El presente trabajo ha sido apoyado por el CONACYT PDCPN2015-102.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado ninguno relacionado con este artículo.

Referencias

- Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. 2018;391:82-94. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31612-4
- Arnal A, Waleckx E, Dumonteil E. Estimating the current burden of Chagas disease in Mexico: a systematic review and meta-analysis of epidemiological surveys from 2006-2017. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(4):e0006859. doi: 10.1371/journal.pntd.0006859
- Bern C, Kjos S, Yabsley MJ, Montgomery SP. *Trypanosoma cruzi* and Chagas' disease in the United States. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(4):655-81. doi: 10.1128/CMR.00005-11
- Salazar-Schettino PM, Bucio-Torres MI, Cabrera-Bravo M, Alba-Alvarado MC, Castillo-Saldaña DR, Zenteno-Galindo EA, et al. Enfermedad de Chagas en México. *Rev Fac Med (Mex)*. 2016;59(3):6-16.
- Newton-Sánchez OA, Espinoza-Gómez F, Melnikov V, Delgado-Enciso I, Rojas-Larios F, Dumonteil E, et al. Seroprevalencia y factores de riesgo a *T. cruzi* en Colima, México. *Gac Med Mex*. 2017;153(2):179-84.
- Martin DL, Lowe KR, McNeill T, Thiele EA, Roellig DM, Zajdowicz J, et al. Potential sexual transmission of *Trypanosoma cruzi* in mice. *Acta Trop*. 2015;149:15-8. doi: 10.1016/j.actatropica.2015.05.002
- Blanco-Arreola FG, Nájera-Ortiz JC, Ruiz-Balbuena F. Frecuencia de serorreactividad a Chagas en un hospital de Chiapas, México. *Rev Salud Publica Nutr*. 2018;17(1):1-6.
- Villanueva-Lizama L, Teh-Poot C, Majeau A, Herrera C, Dumonteil E. Molecular genotyping of *Trypanosoma cruzi* by next-generation sequencing of the mini-exon gene reveals infections with multiple parasite discrete typing units in chagasic patients from Yucatan, Mexico. *J Infect Dis*. 2019;219(12):1980-8. doi: 10.1093/infdis/jiz047
- Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A. Actualización en enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(2):132-8. doi: 10.1016/j.eimc.2015.12.008
- Rojo-Medina J, Ruiz-Matus C, Salazar-Schettino PM, González-Roldán JF. Enfermedad de Chagas en México. *Gac Med Mex*. 2018;154:605-12. doi: 10.24875/GMM.18004515
- Bern C. Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2015;373(5):456-66. doi: 10.1056/NEJMra1410150
- Bonney KM, Luthringer DJ, Kim SA, Garg NJ, Engman DM. Pathology and pathogenesis of Chagas heart disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:421-47. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043711
- Hoffman KA, Reynolds C, Bottazzi ME, Hotez P, Jones K. Improved biomarker and imaging analysis for characterizing progressive cardiac fibrosis in a mouse model of chronic chagasic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(22):e013365. doi: 10.1161/JAHA.119.013365
- Simões VS, Dias-Romano MM, Schmidt A, Macedo-Martins KS, Marin-Neto JA. Chagas disease cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Sci*. 2018;31(2):173-89. doi: 10.5935/2359-4802.20180011
- Rassi A Jr, Marin JA, Rassi A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the benznidazole evaluation for interrupting trypanosomiasis (BENEFIT) trial. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112(3):224-35. doi: 10.1590/0074-02760160334
- Lewis MD, Kelly JM. Putting infection dynamics at the heart of Chagas disease. *Trends Parasitol*. 2016;32(11):899-911. doi: 10.1016/j.pt.2016.08.009
- Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE, et al. Chagas cardiomyopathy: an update of current clinical knowledge and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(12):e169-209. doi: 10.1161/CIR.0000000000000599
- Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109-23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624296
- Booney KM, Engman DM. Autoimmune pathogenesis of Chagas heart disease: looking back, looking ahead. *Am J Pathol*. 2015;185(6):1537-47. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.12.023
- Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MO. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(10):57-689. doi: 10.1038/nrcardio.2012.109
- De Bona E, Lidani KCF, Bavia L, Omidian Z, Gremski LH, Sandriet TL, et al. Autoimmunity in chronic Chagas disease: a road of multiple pathways to cardiomyopathy? *Front Immunol*. 2018;9:1842. doi: 10.3389/fimmu.2018.01842

22. Teixeira AR, Hecht MM, Guimaro MC, Sousa AO, Nitz N. Pathogenesis of Chagas' disease: parasite persistence and autoimmunity. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(3):592-630. doi: 10.1128/CMR.00063-10
23. Nogueira LG, Santos RH, Fiorelli AI, Mairena EC, Benvenuti LA, Bocchi EA, et al. Myocardial gene expression of T-bet, GATA-3, Ror- γ t, FoxP3, and hallmark cytokines in chronic Chagas disease cardiomyopathy: an essentially unopposed TH1-type response. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:914326. doi: 10.1155/2014/914326
24. Guedes PM, Gutierrez FR, Silva GK, Dellalibera-Joviliano R, Rodrigues GJ, Bendhack LM, et al. Deficient regulatory T cell activity and low frequency of IL-17-producing T cells correlate with the extent of cardiomyopathy in human Chagas' disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(4):e1630. doi: 10.1371/journal.pntd.0001630
25. Ferreira LR, Frade AF, Baron MA, Navarro IC, Kalil J, Chevillard C, et al. Interferon- γ and other inflammatory mediators in cardiomyocyte signaling during Chagas disease cardiomyopathy. *World J Cardiol.* 2014;6(8):782-90. doi: 10.4330/wjc.v6.i8.782
26. Machado F, Dutra W, Esper L, Gollob K, Teixeira M, Factor S, et al. Current understanding of immunity to *Trypanosoma cruzi* infection and pathogenesis of Chagas disease. *Semin Immunopathol.* 2012;34(6):753-70. doi: 10.1007/s00281-012-0351-7
27. Bonney K, Engman D. Autoimmune pathogenesis of Chagas heart disease. *Am J Pathol.* 2015;185(6):1537-47. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.12.023
28. Chaves AT, Menezes CAS, Costa HS, Nunes MCP, Rocha MOC. Myocardial fibrosis in Chagas disease and molecules related to fibrosis. *Parasite Immunol.* 2019;41(10):e12663.
29. Gutierrez FR, Guedes PM, Gazzinelli RT, Silva JS. The role of parasite persistence in pathogenesis of Chagas heart disease. *Parasite Immunol.* 2009;31(11):673-85. doi: 10.1111/j.1365-3024.2009.01108.x
30. Lescure FX, Le Loup G, Freilij H, Develoux M, Paris L, Brutus L, et al. Chagas disease: changes in knowledge and management. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(8):556-70. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70098-0
31. Rossi MA, Tanowitz HB, Malvestio LM, Celes MR, Campos EC, Blefari V, et al. Coronary microvascular disease in chronic Chagas cardiomyopathy including an overview on history, pathology, and other proposed pathogenic mechanisms. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(8):e674. doi: 10.1371/journal.pntd.0000674
32. Scharfstein J, Andrade D. Infection-associated vasculopathy in experimental Chagas disease pathogenic roles of endothelin and kinin pathways. *Adv Parasitol.* 2011;76:101-27. doi: 10.1016/B978-0-12-385895-5.00005-0
33. Roffê E, Souza ALS, Machado PP, Barcelos LS, Romanha AJ, Mariano FS, et al. Endothelin-1 receptors play a minor role in the protection against acute *Trypanosoma cruzi* infection in mice. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(3):391-9. doi: 10.1590/s0100-879x2007000300015
34. González FB, Villar SR, Pacini MF, Bottasso OA, Pérez AR. Immune-neuroendocrine and metabolic disorders in human and experimental *T. cruzi* infection: new clues for understanding Chagas disease pathology. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(3):165642. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.165642
35. Nascimento BR, Araújo CG, Rocha MO, Domingues JD, Rodrigues AB, Barros MV, et al. The prognostic significance of electrocardiographic changes in Chagas disease. *J Electrocardiol.* 2012;45(1):43-8. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2011.04.011

Cómo citar este artículo:

Pech-Aguilar AG, Haro-Álvarez AP, Rosado-Vallado ME. Revisión actualizada sobre la fisiopatología de la cardiomiopatía chagásica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58(3):328-334.