

Artículos Originales

Análisis de factores de riesgo cardiovascular y polimorfismos genéticos en mujeres chagásicas jóvenes

Analysis of cardiovascular risk factors and genetic polymorphisms in young chagasic women

Oscar Lassen¹ Md, Gladys Dotto², Silvia Ojeda³, Alicia Garutti², Patricia Bertolotto³, Sandra Tabares⁴, Rafael Gallerano¹, Adela Sembaj⁴

¹ Cátedra de Semiología, Unidad Hospitalaria de Medicina Interna 3 (UHMI3). Hospital Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas, UNC.

² Laboratorio Central del Hospital Córdoba.

³ Facultad de Matemáticas, Astronomía y Física. UNC.

⁴ Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas, UNC, Córdoba, Argentina.

INFORMACION DEL ARTICULO

Recibido el 28 de noviembre de 2011

Corregido el 12 de enero de 2012

Aceptado el 27 de enero de 2012

Publicado on-line el

El autor declara no tener conflictos de interés

Versión on-line: www.fac.org.ar

RESUMEN

Alrededor de un 30% de los pacientes chagásicos luego de años de permanecer sin síntomas evidentes desarrollan cardiomiopatía chagásica.

Objetivo: Conocer si los factores de riesgo cardiovascular y polimorfismos genéticos participan acelerando la sintomatología cardiaca en mujeres chagásicas.

Material y Método: Estudio descriptivo que evaluó el perfil sérico de lípidos, función renal y hepática, radiografía de tórax (Rx), electrocardiogramas (ECGs) y ecocardiografías (EcoCGs). Se analizaron los polimorfismos Ala-9Val y Ile58Thr del gen de la SOD-Mn, el 138ex1ins/del A del gen endotelina-1 (ET-1), y el H323H (T/C) del gen del receptor de endotelina A (ETA) mediante PCR-RFLP en ADN de leucocitos. Se analizó estadísticamente la participación de los factores de riesgo cardiovasculares asociado a polimorfismos genéticos.

Resultados: En 107 mujeres chagásicas y no chagásicas observamos que el perfil bioquímico no mostró diferencias entre las pacientes chagásicas y no chagásicas. Las pacientes chagásicas menores de 55 años mostraron mayor incidencia de anormalidades en Rx, ECGs y presentaron cardiomiopatía de grado II y III. Se determinó que, la probabilidad de tener un EcoCG anormal fue 5,87 mayor en pacientes chagásicas jóvenes (OR = 5.87, IC 95%: 1,47 a 23,4). El análisis genético mostró una asociación significativa en la distribución de la frecuencia del polimorfismo Ile58Thr del gen de SOD-Mn ($p < 0.0495$), no se encontró asociación entre enfermedad y polimorfismos genéticos.

Conclusiones: El parásito afecta a mujeres jóvenes acelerando el deterioro de la función cardiaca independiente de los factores de riesgo cardiovasculares, de la acción cardioprotectora de los estrógenos y de los polimorfismos genéticos analizados.

Palabras claves: Enfermedad de Chagas. Alteraciones en el EcoCG. Mujeres premenopáusicas.

Autor para correspondencia: **Dra. Adela Sembaj**. Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular Facultad de Ciencias Médicas, UN de Córdoba. Segundo Piso Pabellón Argentina. 5016. Córdoba, Argentina. Tel/Fax 54-351-4333024.

e-mail: adelasembaj@yahoo.com; asembaj@biomed.uncor.edu

Analysis of cardiovascular risk factors and genetic polymorphisms in young chagasic women.

ABSTRACT

Around of the 30% of the chagasic patients develop Chagasic cardiomyopathy after years of stay without symptoms.

Objective: To determine whether cardiovascular risk factors and genetic polymorphisms would accelerate the cardiac symptoms in chagasic women.

Materials and methods In a cross sectional study we assessed the serum lipid profile, renal and hepatic function, chest radiograms, electrocardiograms (ECGs) and echocardiography (EcoCGs). To analyze polymorphisms Ala-9Val and Ile58Thr in the Mn-SOD gene, 138ex1ins/del in the endothelin-1 gene (ET-1) and H323H of the receptor A of Endothelin (ETA), by PCR-RFLP in DNA from leukocytes and by statistically test to determine the involvement of cardiovascular risk factor associated with genetic polymorphisms.

Results: In 107 chagasic and non-chagasic women we observed that the biochemical profile showed no differences between chagasic and non chagasic patients. The young chagasic patient (less than 55 years old) showed more incidences of abnormalities in x-rays, ECGs and presented cardiomyopathy of grade II and III It was determined that the probability of having an abnormal EcoCG was 5.87 in young patients with Chagas disease (OR = 5.87, CI 95%: 1.47 to 23.4). Genetic analysis showed a significant association in the distribution of frequencies of Mn-SOD gene Ile58Thr polymorphism ($p < 0.0495$), but it found no statistical association between disease and genetic polymorphisms.

Conclusions: The parasite affects young women by accelerating the deterioration of cardiac function independent of the cardiovascular risk factors, the cardioprotective action of estrogens and the polymorphisms analyzed.

Key words: Chagas disease. EchoCG alterations. Premenopausal women.

INTRODUCCION

La enfermedad de Chagas (EC) es un grave problema de salud pública en América Latina y causa la cardiomiopatía infecciosa más frecuente en el mundo ¹ La infección se caracteriza por una fase aguda inicial que puede pasar desapercibida, seguida de infección crónica leve con serología positiva, dificultad de detectar parasitemia y escasos signos de enfermedad ². Alrededor de un tercio de los sujetos desarrollan cardiomiopatía chagásica crónica (CCC) varios años después de la primoinfección. En Argentina, la CCC causa aproximadamente 45.000 muertes por año ³.

Una característica de la EC es la dificultad para predecir quienes desarrollarán síntomas. La variabilidad de los síntomas y evolución de enfermedad puede atribuirse a diferentes cepas virulentas de *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) y la capacidad del huésped de generar una respuesta adaptativa acorde a su composición genética ⁴. Es, en este sentido que los factores genéticos de progresión de la enfermedad necesitan ser estudiados en estos pacientes. En la actualidad existen numerosos trabajos que relacionan la composición genética, a partir de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) con características clínicas de enfermedades multifactoriales ⁵. El análisis de una posible relación entre el sistema endotelina, la actividad

superóxido dismutasa dependiente de Mn (SOD-Mn) y alteraciones cardíacas vinculadas a respuesta terapéutica, han sido estudiados por diferentes autores para las diferentes cardiomiopatías, pero poco se conoce acerca de lo que sucede en la EC ⁶⁻⁸.

Por otra parte, las mujeres presentan menor riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas debido a los efectos cardioprotectores de los estrógenos ⁹.

La CCC es frecuente en nuestra población, y los signos clínicos de lesión cardiovascular son heterogéneos. Las mujeres en edad reproductiva y productiva constituyen el grupo menos afectado por las enfermedades cardiovasculares. Poco se sabe sobre cómo la infección del *T. cruzi* afecta el corazón de las mujeres premenopáusicas y si desarrollan una sintomatología característica. Por lo que, nos propusimos estudiar si los factores de riesgo cardiovasculares y los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) como la inserción o delección de Adenina en la posición 138 del exón 1 del gen de endotelina-1 (138ex1ins/del A ET-1), el cambio de Citosina (C) por Timina (T) en la posición 323 del exón 6 del gen del receptor A de endotelina (ET_A His323His), y el cambio de aminoácido Alanina (Ala) por Valina (Val) (Ala9Val) y el cambio de Isoleucina (Ile) por Treonina (Thr). (Ile58Thr) en el gen de la SOD-Mn se asocian con sintomatología característica de la mujer chagásica joven.

MATERIALES Y METODOS

Se seleccionaron 107 mujeres entre los 30 y 78 años de edad, que asistieron en forma consecutiva al Servicio de Chagas e Hipertensión, Departamento de Medicina Interna del Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina. Todas completaron un cuestionario sobre antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares y se sometieron a un examen físico. Fueron tratados de acuerdo con la declaración de Helsinki y firmaron un consentimiento informado antes de la admisión. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución. Se excluyeron las mujeres embarazadas e hipertensas.

Se les realizó electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo (ECG), ecocardiografía transtorácico bidimensional Doppler color (EcoCG) y radiografía de Tórax (Rx). Las lecturas de las técnicas no invasivas fue informada por observadores independientes. Se les extrajo muestras de sangre para realizar pruebas bioquímicas rutinarias y determinación serológica de la EC. Se valoró la función hepática, renal, lípidos en plasma y perfiles metabólico: AST: aspartato aminotransferasa (normal <38 UI/ml), ALT: alanina aminotransferasa o glutámico/pirúvico transaminasa (normal 41 UI/ml), LDH: lactato deshidrogenada (normal <480 UI/ml), FA: fosfatasa alcalina (normal <270 UI/mL), TG: triglicéridos (normal <180 mg/dl), HDL-cols.: Lipoproteína de alta densidad (normal >40 mg/dl), LDL: lipoproteína de baja densidad (normal <100 mg/dl), Creatinina normal 0.7 - 1.4 mg/dL, Urea normal < 40 mg/dL, Acido Úrico normal <6 mg/dL, Colesterol normal < 150 mg/dL,

Una alícuota de sangre venosa fue usada para aislar el ADN por métodos convencionales y realizar análisis de SNPs mediante PCR-RFLP según las referencias bibliográficas¹⁰. La **Tabla 1** muestra detalles de las secuencias amplificadas, productos generados para identificar polimorfismos y las referen-

cias bibliográficas correspondientes^{8,11,12,13}.

Se diagnosticaron como pacientes **chagásicas (C)** aquellas que presentaron dos o más pruebas serológicas cuantitativas positivas según lo indicado por la OMS (IFI positivo³ 1:32, Ensayo de inhibición por hemaglutinación HIA³1:28) y **no Chagásicas (nC)** en caso de resultar negativas¹⁴.

Según criterios de evaluación cardiovascular definidos por Organización Mundial de la Salud (OMS/OPS)¹⁵ se clasificó a las pacientes en **asintomáticas** cuando presentaron Rx, ECG y EcoCG y datos clínicos normales, o en **sintomáticas** cuando al menos una de las evaluaciones fue anormal.

El grupo **sintomáticas**, fue subdividido en: **Subgrupo 1** caracterizado por pacientes con Rx con hipertrofia cardiaca leve; ECG con bloqueo completo de rama derecha (BCRD), y/o alteraciones de repolarización y/o extrasístoles ventriculares; y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) mayor del 50%. **Subgrupo 2** pacientes con moderada hipertrofia cardiaca y cambios en el ECG como BCRD, alteraciones en la conductividad eléctrica generalizada y FEVI inferior al 50%. **Subgrupo 3** pacientes con cardiomegalia severa, insuficiencia cardiaca; arritmias y FEVI inferior al 40%, y dilatación de cavidades cardíacas.

Para estudiar el efecto estrogénico sobre la CCC, las pacientes se dividieron en **premenopáusicas** cuando fueron menores de 55 años de edad y con niveles de estrógeno entre 40-350 pg/mL y **posmenopáusicas**, pacientes mayores de 55 años de edad y niveles de estrógeno menores de 30 pg/mL). Las mujeres con valores de estrógenos por fuera de los límites determinados fueron excluidas del trabajo.

Las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos se obtuvieron por conteo directo. Se calculó el Equilibrio de Hardy-Weinberg. Las diferencias en las variables clínicas y bioquímicas entre grupos se evaluaron mediante análisis de χ^2 o prueba de Irwin-Fisher. El valor p menor 0,05 fue considerado

TABLA 1.

Oligonucleótidos, enzimas de restricción y tamaño del amplicón para las secuencias polimórficas.

Polimorfismos	Secuencia de Oligonucleótido	Enzimas de Restricción	Tamaño del fragmento generado	Referencias
138/ex1 ins/del A del gen de ET-1	5'CGCCTCCGAGTCCCAGCTCTCCACCG-3' 5'TCAAAGCGATCCTTCAGCCCAAGTGCCGTTT-3'	<i>Bse</i> L1 [†]	127 pb para inserción 4A y 29+98 pb para delección 3A	Yamada Y, 2002 ⁸
His323His del gen de ET _A	5'-TTTTCCACTTTCTTTAG-3' 5'-GGTATGATCCTGTGTACTCG-3	<i>Msp</i> C [†]	83 + 87 pb para T y 172 pb para C	Colombo MG, 2006 ¹¹
Ala-9Val gen del gen de SOD-Mn	5'-CCAGCAGGCGAGCTGGCACCG-3' 5'-TCCAGGGCGCGTAGTCGTAGG-3'	<i>Age</i> I [†]	74 + 17 pb para C y 91 pb para T	Hiroi, F.S.1999 ¹²
Ile58Thr del gen de SOD-Mn	5'-AAGCTCCTCCATTATCTAATAGC3' 5'-TCAGTGCAGGCTGAAGAGAT-3'	<i>Eco</i> 32I [†]	120 + 20 pb para T y 140 pb para C	Akyol O, 2004 ¹³

138/ex1 ins/del A Posición 138 en el exón 1 inserción/delección de Adenina, **ET-1** Endotelina 1, **His** Histidina ; **ET_A** Receptor A de endotelina; **Ala** alanina; **Val** valina, **Ile** isoleucina, **Thr** Treonina, **pb**: pares de bases[†] de NEB.

estadísticamente significativo. Se calcularon las estimaciones para OR (Odd ratio) con intervalos de confianza del 95% (IC). Los análisis se realizaron mediante SPSS versión 15 (Chicago, Illinois, EEUU) INFOSTAT.

RESULTADOS

La distribución de mujeres **C** y **nC** según los diferentes grados de afección cardiaca se muestra en la **Tabla 2**. Se observa que las pacientes **C** presentan mayor grado de daño cardíaco según la valoración conjunta de Rx, ECG y EcoCG. Se calculó que las mujeres chagásicas tienen más probabilidades de tener lesiones comparable con cardiomegalia de grado III en comparación que las mujeres no Chagásicas (59,3 y 35,3%, respectivamente, $p = 0.046$).

TABLA 2.

Distribución de pacientes Chagásicas y No Chagásicas según el grado de daño cardíaco.

	Chagásicas % (n)	NO Chagásicas % (n)	<i>p</i> valor
Asintomáticas	12.2 (7)	30 (15)	0.188
Sintomáticas:			
Subgrupo 1	15 (8)	28.4(10)	0.186
Subgrupo 2	25.5 (12)	35 (12)	0.335
Subgrupo 3	59.5 (30)	35.2 (13)	0.048*

Asintomáticas: con Rx, ECG y EcoCG compatibles con valores normales, **Sintomáticas:** con alteraciones en Rx, ECG y EcoCG; **Subgrupo 1:** afección leve, **Subgrupo 2:** moderado, **Subgrupo 3:** severo. Detalle de la clasificación en Material y Métodos. Se indica porcentaje y entre paréntesis número de individuos, $p < 0.05$ se considera significativo.

Las determinaciones bioquímicas de las mujeres pre y posmenopáusicas **C** y **nC** en general no mostraron diferencias estadísticamente significativas; excepto para TG y HDL-colesterol plasmáticos (TG $p \leq 0.0099$; HDL Col $p \leq 0.0567$). con valores anormales entre las mujeres no Chagásicas.

Las frecuencias de detección de alteraciones en Rx de tórax, ECG y EcoCG las pacientes pre y post menopausicas de cada grupo se muestran en la **Tabla 3**. En general, las mujeres premenopáusicas chagásicas mostraron una mayor incidencia de tener un Rx de tórax, ECG y EcoCG anormal en comparación con las mujeres premenopáusicas no Chagásicas. Las mujeres premenopáusicas chagásicas tienen 5.87 veces más probabilidades de tener un EcoCG anormal en comparación con las mujeres premenopáusicas no Chagásicas (IC 1,47-23.39). Destacamos que el grado de daño cardíaco entre ambos grupos posmenopáusicos fue similar.

Las frecuencias genotípicas de los polimorfismos analizados en mujeres chagásicas y no chagásicas se muestran en la **Tabla 4**. Observamos una asociación significativa en la distribución de las frecuencias de los polimorfismos Ile58Th del gen Mn-SOD entre los grupos. El grupo de pacientes con la enfermedad de Chagas mostró un exceso de heterocigotos ($p < 0.0167$) en el polimorfismos del gen de ET-1 (+138/ex1ins/del A). y la población de pacientes no Chagásica mostró un exceso de heterocigotos ($p < 0.0167$). el polimorfismo Ala 9Val del gen de la Mn-SOD. Para el resto de los loci, no observó ninguna desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg. No se detectó ninguna asociación estadística significativa entre los polimorfismos y el grado de afección cardiovascular.

TABLA 3.

Frecuencias de alteraciones cardiacas en mujeres Chagásicas y no chagásicas pre y post menopáusicas.

Evaluación Cardíaca	Premenopáusica % (n)		Posmenopáusica % (n)	
	No- chagásica	Chagásica	No- chagásica	Chagásica
Rxs				
asintomáticas	54 (18)	31 (8)	20 (2)	9 (3)
sintomáticas	46 (15)	69 (17)	80 (8)	91 (31)
ECGs				
asintomáticas	59 (20)	30 (8)	20 (2)	9 (3)
sintomáticas	41 (14)	70 (18)	80 (8)	91 (31)
EcoCG				
asintomáticas	81 (29)*	43 (12)	50 (4)	12 (4)
sintomáticas	19 (7)	57 (16)	50 (4)	88 (30)

Asintomáticas: pacientes con Rx, ECG y EcoCG compatibles con registros normales, **Sintomáticas:** Pacientes con alteraciones en Rx, ECG y EcoCG. Se indica porcentaje y entre paréntesis número de individuos, $p < 0.05$ se considera significativo * $p < 0.015$.

DISCUSION

Esta ampliamente aceptado que los estrógenos tienen efectos cardioprotectores en las mujeres premenopáusicas. En nuestro estudio hemos observado que las pacientes chagásicas premenopáusicas, presentan mayor compromiso cardiovascular en comparación con las mujeres no chagásicas aún aquellas que presentan otras enfermedades cardiovasculares. Además, las pacientes jóvenes chagásicas tienen afecciones miocárdicas que normalmente no se observan entre las pacientes no Chagásicas de la misma edad. Las mujeres Chagásicas y las no Chagásicas presentan un

perfil metabólico semejante observado a partir de los datos detectados en plasma. Por lo tanto, estas variables bioquímicas no contribuyen a explicar el daño cardíaco observado en las pacientes Chagásicas comparadas con las no Chagásicas. Berra et al ¹⁶, estudiaron en una población de hombres y mujeres chagásicos los factores de riesgo, como hábito de fumar, alcoholismo, obesidad e hipertensión y los compararon con pacientes no Chagásicos, observaron que los factores de riesgo convencionales para enfermedad cardíaca no se asocian estadísticamente con mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas entre las personas infectadas por *T. cruzi* ¹⁶.

TABLA 4.

Frecuencias Genotípicas de los polimorfismos en mujeres Chagásicas y no chagásicas.

Polimorfismo Genético	Chagásicas	No-chagásicas	p valor
+138/ex1 ins/del A ET-1 gen	% (n)	% (n)	χ^2 test
3A/3A	22 (8)	18 (6)	
3A/4A	64(23)	67 (22)	
4A/4A	14(5)	15 (5)	0.9149
His323His ET _A gen			
CC	22 (8)	41 (13)	
CT	78 (28)	47 (15)	
TT	0 (0)	13 (4)	-----
Ala-9Val SOD Mn gen			
Ala/Ala	14 (5)	15 (5)	
Ala/Val	64 (23)	67 (22)	
Val/Val	22 (8)	18 (6)	0.9149
Ile58Thr SOD Mn-gen			
Ile/ Ile	42 (15)	16 (5)	
Ile/ Thr	36 (13)	44 (14)	
Thr/Thr	22 (8)	41 (13)	0.0495*

Los números indican el porcentaje de individuos que llevan el genotipo, entre paréntesis el número. **Ala**: alanina, **Val**: valina, **Ile**: isoleucina, **Thr**: treonina, **3A del**: tres adeninas delección; **4A ins**: cuatro adeninas inserción; **C**: citosina, **T**: timina. ----- No es posible calcular el test χ^2 test. *p<0.05.

En nuestras pacientes, la agresividad de *T. cruzi* se evidencia por la severa disminución de función sistólica observada en el EcoCG bidimensional (FEVI < dilatación de 40% y grado III de las cavidades cardíacas). Situación que no se detecta entre las pacientes no chagásicas. Por lo tanto, nuestro estudio de muestra que los daños cardíacos detectados en mujeres jóve-

nes Chagásicas deben ser ocasionados por la infección crónica con *T. cruzi*, siendo los estrógenos no eficaces para ejercer su acción protectora sobre el corazón, como ocurre con las mujeres no chagásicas afectadas por otros factores de riesgo cardiovasculares.

Correia et al ¹⁷ mostraron que pacientes con la EC indeterminado presentaban inalterada la variabilidad en el intervalo corto del ECG y en algunos se observaban pequeñas lesiones en las inervaciones eferentes del nodo sinusal, lo que sugiere que la mayoría de los pacientes Chagásicos, en la etapa asintomática, no presentan lesiones importantes, pero sí una pequeño daño ¹⁷. Resultados similares se observaron en los adultos mayores chagásicos, habitantes de áreas endémicas¹⁸⁻¹⁹. En este trabajo no observamos diferencias estadísticas entre los ECGs de pacientes Chagásicas y no Chagásicas, a pesar que la incidencia ECGs anormales entre las pacientes premenopáusicas chagásicas es mucho mayor. Después de la menopausia, la incidencia de ECG anormal entre las pacientes Chagásicas, alcanza los mismos valores que entre las no Chagásicas. Entre las pacientes no chagásicas, esto puede ser debido a complicaciones generadas por la hipertensión, y en pacientes chagásicas, es probable que la causa se deba al tiempo con que transcurre con la lesión original.

Hay suficientes pruebas para sugerir que composición genética podría afectar a la evolución de los síntomas del paciente y agravar su estado clínico. En nuestra población, se observa una asociación significativa entre individuos Chagásicos y portadores del polimorfismo Ile58Thr del gen SOD-Mn. Se ha demostrado que, el cambio de aminoácidos isoleucina por Treonina afecta a la estabilidad de la proteína en la interfase tetramérica, esto produce una reducción de la actividad enzimática ²⁰. Varios estudios informan que, en plasma de pacientes chagásicos se detecta una disminución de actividad SOD en un 60% comparada con el grupo sano ²¹. Sumadas las dos situaciones, infección por *T. cruzi* y la reducida actividad debido al polimorfismo, ocasionaría en los pacientes crónicos, efectos perjudiciales en el sistema homeostático del funcionamiento del corazón conduciendo a un deterioro temprano de la función cardíaca. Lamentablemente el escaso número de mujeres portadoras del polimorfismo Thr/Thr del gen del SOD-Mn no nos permitió determinar una asociación entre este polimorfismo, la determinación de la actividad enzimática y la afección cardíaca.

Se conoce que en las mujeres el estrógeno tiene acciones de protección sobre el corazón y algunos autores proponen que, los pacientes con CCC presentan un desequilibrio en los mecanismos homeostáticos ²². Entre las mujeres premenopáusicas chagásicas el desequilibrio entre moduladores/estrógenos manifestado en forma crónica llevaría al deterioro cardíaco temprano. Por lo que urge evitar que en las pacientes chagásicas jóvenes no evolucione su cardiomiopatía tempranamente, ya que llegada la menopausia se encontrará en condiciones de severidad clínica.

Nuestras observaciones no parecen verse influenciadas por factores antropométricos o clínicos, porque ambos grupos es-

taban estrictamente controlados para variables confundantes (habito de fumar, vida sedentaria, sobrepeso, entre otros). Las variables bioquímicas que indican un riesgo de desarrollar la cardiomiopatía no son sustancialmente diferentes entre los dos grupos de mujeres premenopáusicas. La diferencia en la incidencia de pacientes con EcoCG anormal parece deberse a mecanismos que se activan por infección por *T. cruzi*, probablemente el genotipo Thr-SOD-Mn aumentaría el riesgo de daño cardíaco.

CONCLUSIONES

En general, las mujeres jóvenes son consideradas un grupo con bajo riesgo de desarrollar lesiones cardíacas, en función de nuestras observaciones es necesario no pasar inadvertidas la función cardiaca en las mujeres jóvenes chagásicas. Con el objeto prevenir y controlar las complicaciones graves e irreversibles del corazón, se deberían aumentar los controles cardiológicos entre este grupo de pacientes vulnerables.

Agradecimientos

Agradecemos a todos los pacientes que voluntariamente han participado de este trabajo. Este trabajo pudo realizarse por el subsidio 05/H217 de la Secretaria de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Córdoba (SECyT-UNC). Córdoba, Argentina.

BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization (WHO) Research and Training in Tropical Disease (TDR) (2007). Report of scientific group in Chagas disease. Buenos Aires, Argentina, April 17-20, 2005. up date July 2007
- Marin-Neto JA, Rassi A Jr. Update on chagas heart disease on the first centenary of its discovery. Rev Esp Cardiol 2009; 62: 1211-1216.
- Storino R, Auger A, Caravello O, et al. Chagasic cardiopathy in endemic area versus sporadically infected patients. Rev Saude Publica 2000; 36: 755-758
- Tibayrem M. The Need for an Integrated Genetic Epidemiological and Population Genomics Approach in Modelling Parasite Transmission and Control, edited by Edwin Michael and Robert C. Spear. 2009 Landes Bioscience and Springer Science+Business Media.
- Ding K, Kullo IJ. Geographic differences in allele frequencies of susceptibility SNPs for cardiovascular disease. BMC Med Genet 2011; 20: 12-21.
- Rachid MA, Teixeira AL, Barcelos LS, et al. Role of endothelin receptors in the control of central nervous system parasitism in Trypanosoma cruzi infection in rats. J Neuroimmunol 2010; 30: 64-68.
- Salomone OA, Caeiro TF, Madoery RJ, et al. High plasma immunoreactive endothelin levels in patients with chagas' cardiomyopathy. Am J Cardiol 2001; 87: 1217-1220.
- Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Prediction of the risk off myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. N Engl J Med 2002; 347: 1916-1923.
- Piro M, Della Bona R, Abbate A, et al. Sex-related differences in myocardial remodeling. J Am Coll Cardiol 2010; 16:1057-1065.
- Sambroock J, Russell, DW Molecular Cloning a Laboratory Manual. 3° Edition. Cold Spring Harbor, New York Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2001; 2344.
- Colombo G, Ciofini E, Paradossi U, et al. ET-1 Lys198Asn and ET (A) receptor H323H polymorphisms in heart failure. A case-control study. Cardiology 2006;105: 246-252.
- Hiroi FS, Harada H, Nishi H, et al. Polymorphisms in the SOD2 and HLA-DRB1 genes are associated with non-familial idiopathic dilated cardiomyopathy in Japanese. Biochem Biophys Res Commun 1999;261: 332-339.
- Akyol O, Canatan H, Yilmaz HR, et al. PCR/RFLP-based cost-effective identification of SOD2 signal (leader) sequence polymorphism (Ala-9Val) using NgoM IV: a detailed methodological approach Clin Chim Acta 2004; 345: 151-159.
- Ministerio de Salud de la Nación, Normas Nacionales e Internacionales de Laboratorio para la Enfermedad de Chagas. Tratado Cono Sur POS/OMS. 1998 Buenos Aires. Argentina.
- Organización Panamericana de la Salud. Aspectos clínicos de la enfermedad de Chagas. Informe de una reunión conjunta OMS/OPAS de investigadores. Organización Mundial de la Salud Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana 1974; 76: 141-158.
- Berra H, Carnevali F, Revelli S, et al. Electrocardiographic alterations in chronically Trypanosoma cruzi-infected persons exposed to cardiovascular factors. Arch Med Res 1998; 29: 241-246.
- Correia D, Junqueira LF Jr, Molina R, et al. Cardiac autonomic modulation evaluated by heart interval variability is unaltered but subtly widespread in the indeterminate Chagas' disease. Pacing Clin Electrophysiol 2007; 30: 772-780.
- Brabin L. The epidemiological significance of Chagas'Disease in women. Mem Inst Oswaldo Cruz 1992; 87: 73-79.
- Almeida EA, Barbosa Neto RM, Guariento ME, et al. Apresentação clínica da doença de chagas crônica em indivíduos idosos. Rev Soc Bras Med Trop 2007;40: 311-315.
- Borgstahl GE, Parge HE, Hickey MJ, et al. Human mitochondrial manganese superoxide dismutase polymorphic variant Ile58Thr reduces activity by destabilizing the tetrameric interface. Biochemistry 1996; 9: 4287-4297.
- Wen JJ, Yachelini PC, Sembaj A, et al. Increased oxidative stress is correlated with mitochondrial dysfunction in chagasic patients. Free Radic Biol Med 2006; 1541: 270-276.
- Pérez-Fuentes R, Guégan JF, Barnabé C, et al. Severity of chronic Chagas disease is associated with cytokine/antioxidant imbalance in chronically infected individuals. Int J Parasitol. 2003; 33 :293-299.