

PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD CARDÍACA CHAGÁSICA CRÓNICA:

Persistencia del parásito versus activación neurohormonal y remodelación cardíaca

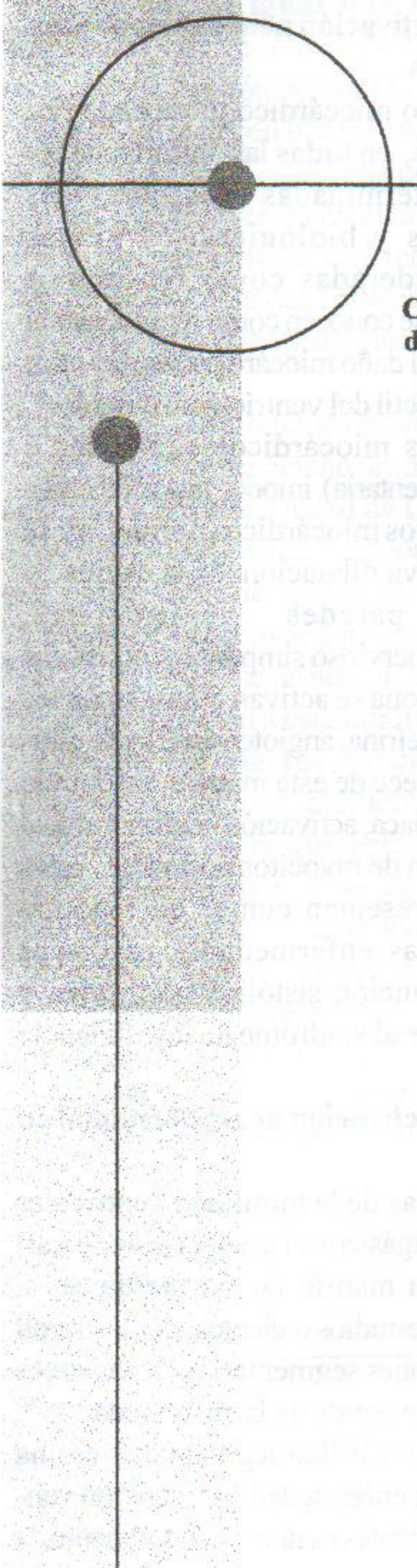
Diego F. Dávila-Spinetti

José H. Donis H.

Argenis Torres M.

Carmen A. Mazzei de Dávila

José A. Ferrer P.



Instituto de Investigaciones Cardiovasculares. Departamento de Fisiopatología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. Financiado por el CDCHT-ULA

Dirección para correspondencia:

Diego F. Dávila-Spinetti

Apartado Postal 590

Mérida, Venezuela

Tel-Fax: 0058-274-2663215

La enfermedad de Chagas fue descrita por Carlos Chagas a comienzos del siglo XX¹. Se caracteriza por una etapa aguda de muy baja morbilidad y mortalidad, un prolongado período asintomático o intermedio y una segunda etapa crónica²⁻⁴. En esta segunda etapa, que sí tiene una alta mortalidad, se presentan síntomas debidos a trastornos del ritmo cardíaco y de la conducción aurículo-ventricular (Fase arrítmica) y en un estadio más avanzado de la historia natural de la enfermedad (Fase congestiva) predominan los síntomas de insuficiencia cardíaca crónica⁵⁻⁸. Estos estudios prospectivos han demostrado que no todos los pacientes, con serología positiva para Chagas que se encuentran en el período indeterminado y tienen electrocardiogramas de superficie y radiografía de tórax normales, progresan a las fases arrítmicas y congestivas de la enfermedad⁹. El heterogéneo comportamiento de los pacientes chagásicos constituye uno de los aspectos más controversiales de la enfermedad¹⁰.

Persistencia del parásito en la enfermedad chagásica crónica

Se han propuesto varias hipótesis para explicar por qué los pacientes chagásicos evolucionan hacia las fases más avanzadas de la enfermedad¹⁰. Una de ellas plantea que el parásito (*Trypanosoma cruzi*) persiste en el corazón de los pacientes y sería directamente responsable del daño miocárdico progresivo¹¹. Otros investigadores consideran que la persistencia del parásito provoca respuestas autoinmunes y los autoanticuerpos derivados de estas respuestas conducirían a un mayor daño cardíaco¹². De acuerdo

con estas hipótesis, para modificar favorablemente la historia natural de la enfermedad, los pacientes chagásicos deberían ser tratados con medicamentos que tengan una acción **específica** contra el parásito.¹³

La hipótesis de la persistencia del parásito se ha visto parcialmente fortalecida por estudios que han demostrado la presencia del parásito en el corazón y en otros órganos de los pacientes chagásicos¹⁴⁻¹⁸. Sin embargo, estudios prospectivos y morfológicos no han establecido una relación causal definitiva entre la persistencia del parásito y la evolución de la enfermedad hacia las fases avanzadas^{19,20}. Más aún, si la gran mayoría de los pacientes sero-positivos tienen parásitos en sus corazones, es de trascendental importancia preguntarse:

1. ¿Por qué la supervivencia de los pacientes sero-positivos en el período indeterminado es similar a la de la población general, mientras que los pacientes en las fases arrítmicas y congestivas tienen una muy alta mortalidad?⁵⁻⁸
2. ¿Es la persistencia del parásito un mecanismo de daño progresivo solamente para algunos pacientes?
- 3.- ¿Por qué el tratamiento **inespecífico**, con medicamentos cuyos efectos fundamentales son contrarrestar la hiperactividad simpática, disminuye la mortalidad y mejora la calidad de vida de pacientes chagásicos que se encuentran en las fases arrítmica y congestiva de la enfermedad chagásica?²¹⁻²⁸ Para responder estos interrogantes habría que plantear una hipótesis alternativa que pudiera, **además**, explicar la heterogeneidad del comportamiento de los pacientes chagásicos, particularmente en el período indeterminado.^{21,28,29}

La hipótesis neurogénica sobre la enfermedad cardíaca chagásica crónica

La hipótesis neurogénica clásica sobre la enfermedad cardíaca chagásica crónica, propuesta por Fritz Koberle^{30,31} establece que el sistema parasimpático cardíaco es destruido por el *Trypanosoma cruzi* durante la fase aguda de la enfermedad. La ausencia de este factor de equilibrio en el control del corazón por parte del sistema nervioso autónomo, conduciría a una **predominancia permanente** del sistema nervioso simpático. Los efectos tóxicos de la norepinefrina sobre el miocardio serían los responsables fundamentales de la progresión de la enfermedad. De acuerdo con esta hipótesis, la activación permanente del sistema nervioso simpático estaría presente desde las fases **iniciales** de la enfermedad. Sin embargo, la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona se detecta en las fases arrítmicas y congestivas de la enfermedad^{22,25,26,32}. Es importante destacar que pacientes todavía en el período

indeterminado, pero con daño miocárdico localizado (i.e., aneurisma de la punta), **no** tienen elevación de los niveles de norepinefrina en sangre periférica. **Más aún, el grado de activación simpática está directamente relacionado con el tamaño de la cavidad ventricular izquierda y con el grado de disfunción ventricular izquierda.**^{22,25} Por consiguiente, la fase en la que se detecta la activación del sistema nervioso simpático, así como los mecanismos responsables de la misma, son elementos fundamentales para explicar el comportamiento heterogéneo y espectral de la enfermedad de Chagas.^{21,28,29}

Remodelación cardíaca y activación neurohormonal en las enfermedades cardíacas

Como consecuencia del daño miocárdico provocado por diferentes agentes etiológicos, en **todas** las enfermedades cardíacas se presentan determinadas modificaciones estructurales, funcionales y biológicas.³³⁻³⁵ Estas modificaciones son consideradas como fenómenos compensatorios. En conjunto se conocen como remodelación cardíaca y se activan cuando el daño miocárdico segmentario excede el 20% del área contráctil del ventrículo izquierdo³⁶. La presencia de segmentos miocárdicos akinéticos o diskinéticos (i.e., fibrosis segmentaria) impone una sobrecarga de trabajo sobre los segmentos miocárdicos normales y se inicia entonces una progresiva dilatación de la cavidad y adelgazamiento de las paredes ventriculares. Simultáneamente, el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona se activan y aumentan los niveles sanguíneos de norepinefrina, angiotensina II y de otras neurohormonas³³. Se establece de esta manera, un círculo vicioso de remodelación cardíaca, activación neurohormonal y disminución de la población de miocitos normales. Estas modificaciones, que se presentan como un fenotipo característico en **todas** las enfermedades cardíacas avanzadas, provocan disfunción sistólica progresiva y conducen irremediablemente al síndrome de insuficiencia cardíaca crónica³⁷.

Remodelación cardíaca y activación neurohormonal en la enfermedad de Chagas

Las alteraciones segmentarias de la motilidad ventricular izquierda de los pacientes chagásicos (i.e. aneurisma apical) son consideradas como una manifestación **tardía** de la enfermedad¹⁰. Sin embargo, estudios recientes demostraron la presencia de estas alteraciones segmentarias en pacientes que se encontraban en la fase aguda de la enfermedad^{38,39}. En otras palabras, el daño miocárdico segmentario es una secuela de la fase aguda de la enfermedad. La función ventricular izquierda de estos pacientes es normal. Igualmente, la

función ventricular izquierda de los pacientes que se encuentran en el período intermedio de la enfermedad y tienen daño miocárdico segmentario, también es normal⁴⁰. Por consiguiente, la ausencia de repercusión sobre la función del ventrículo izquierdo indica que el daño miocárdico es realmente segmentario y no global. En la fase arrítmica, el ecocardiograma bidimensional muestra daño miocárdico más avanzado y cambios en la forma geométrica de la cavidad ventricular. En esta fase, la forma elipsoidal normal del ventrículo izquierdo es sustituida por una forma esférica, en la que el diámetro transversal es igual o cercano al diámetro longitudinal^{41,42}. La cardiopatía chagásica crónica parecería evolucionar, **al igual que las demás enfermedades cardíacas**, de un estadio de daño segmentario en el que el tamaño y la función del corazón son normales, a otro estadio de daño difuso, con dilatación cardíaca y disfunción ventricular sistólica³⁷. En vista de que la activación neurohormonal se detecta en pacientes chagásicos con evidencia de remodelación cardíaca, este mecanismo compensatorio debe ser el responsable fundamental de la activación del sistema nervioso simpático y de otros sistemas neurohormonales^{26,29,32,43-46}.

La hipótesis neurogénica clásica sostiene que la activación simpática es un fenómeno primario y temprano, en la historia natural de la enfermedad de Chagas^{30,31}. No obstante, las investigaciones clínicas anteriormente mencionadas muestran una clara relación temporal entre el proceso de remodelación ventricular y la activación neurohormonal^{45,46}. La aparición **tardía** de la activación neurohormonal, nos permite proponer una modificación a esta hipótesis. Esta modificación **no se refiere a los efectos cardiotóxicos de la activación simpática**, sino al momento en la historia natural de la enfermedad en la que esta activación aparece y a los mecanismos responsables de la misma. De acuerdo con la modificación propuesta, la activación neurohormonal de los pacientes chagásicos crónicos sería secundaria al proceso de remodelación cardíaca.^{29,45} Esta modificación a la hipótesis neurogénica clásica, explicaría por qué el tratamiento **inespecífico**, con medicamentos cuyos efectos fundamentales son contrarrestar la hiperactividad simpática, disminuye la

mortalidad y mejora la calidad de vida de pacientes chagásicos que se encuentran en las fases arrítmica y congestiva de la enfermedad. La modificación propuesta también puede explicar el comportamiento heterogéneo de los pacientes que se encuentran en el período indeterminado.

La evolución clínica de los pacientes chagásicos que se encuentran en el período indeterminado de la historia natural de la enfermedad es definitivamente heterogénea. La mayoría tienen una evolución benigna, con una supervivencia similar a la de la población general^{5,6,9}. Estudios ecocardiográficos y cineangiográficos han demostrado que aproximadamente un 40 % de estos pacientes tienen alteraciones segmentarias de la motilidad ventricular izquierda (i.e., zonas de fibrosis miocárdica)^{40,47,48}. Sin embargo, solamente el 20 % de ellos evoluciona hacia las fases más avanzadas⁹. Una posible explicación para esta heterogénea evolución estaría dada por la extensión del área fibrótica que dejó como secuela la fase aguda^{38,39}. Los procesos de remodelación cardíaca y de activación neurohormonal se iniciarían en aquellos pacientes con áreas fibróticas mayores del 20 % del área contráctil del ventrículo izquierdo³⁶. Estos dos procesos adaptativos perpetuarían un círculo vicioso de remodelación-activación neurohormonal y progresión del daño miocárdico. La aparición de los trastornos del ritmo cardíaco, de la conducción ventricular (Fase arrítmica) y los síntomas de insuficiencia cardíaca (Fase congestiva) serían la expresión clínica de la progresión del daño miocárdico²⁹.

En resumen, la extensión del daño miocárdico, provocado por el parásito durante la fase aguda, sería el determinante fundamental de la futura evolución del paciente con enfermedad de Chagas. Sin embargo, la participación del parásito en el período indeterminado y en la fase crónica sería limitada. La modificación de la hipótesis neurogénica clásica, **al señalar que los procesos de remodelación cardíaca y de activación neurohormonal se presentan en un mismo momento de la historia natural de la enfermedad y demostrar que existe una relación de causa-efecto entre ellos**, permite explicar la mayoría de los eventos clínicos que caracterizan a la enfermedad de Chagas crónica.

REFERENCIAS.

1. Chagas C. Nova entidade morbida do homem: resumo general dos estudos etiológicos e clínicos. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 1911; 3:219-230.
2. Puigbo JJ, Nava Rhode JR, Barrios HG, Yépez CG. A 4 year follow-up study of a rural community with endemic Chagas' disease. **Bull WHO** 1969; 39: 341-348.
3. Maguire JH, Of. R, Sherlock I, Guinaraes AC, Sleigh AC, Brges N, Mott KE, Weller TN. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. **Circulation** 1987; 75: 1140-1145.
4. Acquatella H, Cataliotti F, Gomez JR, Dávalos V, Villalobos L. Long-term control of Chagas' disease in Venezuela. Effects on serologic findings, ECG abnormalities and clinical outcome. **Circulation** 1987; 76: 556-562.
5. Espinoza R, Carrasco HA, Belandria F, Fuenmayor AM, Molina C, Gonzáles R, Martínez O. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease; prognosis after one decade(1973-1983). **Int J. Cardiol** 1985; 8: 45-56.
6. Espinoza RA, Pericchi LR, Carrasco HA, Escalante A, Martínez O, Gonzales R. Prognostic indicators of chronic chagasic cardiopathy 1991;30: 195-202
7. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M., Durán D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. **Int. J. Cardiol** 1994; 43:27-38.
8. Bestetti RB, Dalbo CM, Freitas OC, Teno LAC, Castilho OT, Oliveira JSM. Non-invasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: A multivariate stepwise logistic regression study. **Cardiology** 1994; 84: 261-267.
9. Ianni BM, Arteaga E, de Carvalho Frim C, Pereira Barreto AC, Mady C. Chagas' heart disease: Evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. **Arq. Bras. Cardiol** 2001; 77: 59-62.
10. Rossi MA, Bestetti RB. The challenge of chagasic cardiomyopathy: The pathologic role of autonomic abnormalities, autoimmune mechanisms and microvascular changes and therapeutic implications. **Cardiology** 1995; 86, 1-7.
11. Tarleton RL. Parasite persistence in the aetiology of Chagas disease. **Int. J. Parasitol** 2001; 31, 550-54.
12. Leon J S, Engman D M. Autoimmunity in Chagas heart disease. **Int. J. Parasitol** 2001; 31, 554-60
13. Urbina J A. Chemotherapy of Chagas' disease: The how and the why. **J Mol Med** 77, 332-338.
14. Añez N, Carrasco H A, Parada H, Crisante G, Rojas, A, Fuenmayor C, Gonzales N, Percoco G, Borges R, Guevara P, Ramírez JL. Myocardial parasite persistence in chronic chagasic patients. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** 1999; 60, 726-32.
15. Añez N, Crisante G, Rojas C, Carrasco H, Parada H, Yépez Y, Borges R, Guevara P, Ramírez JL. Detection and significance of inapparent infection in chagas disease in western Venezuela. **AM. J. Trop. Med. Hyg** 2001; 65: 227-232.
16. Jones EM, Colley DG, Tostes S, Lopes ER, Vnencak-Jones CL, McCurley TL. Amplification of a *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. **Am. J. Trop. Med. Hyg** 1993; 48: 348-357.
17. Monteon-Padilla V, Hernández-Becerril N, Ballinas-Verdugo MA, Aranda-Frausto A, Reyes PA. Persistence of *Trypanosoma cruzi* in chronic chagasic cardiopathy patients. **Arch. Med. Res.** 2001; 32: 39-43.
18. Texeira V de P, Hial V, Gomes RA, Castro EC, Reis M das G, Rodríguez ML, Guimaraes JV, Dos Reis MA. Correlation between adrenal central vein parasitism and heart fibrosis in chronic chagasic myocarditis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** 1997; 56: 177-180.
19. Palomino SA, Aiello VD, Higuchi ML. Systematic mapping of hearts from chronic chagasic patients: the association between the occurrence of histological lesions and *Trypanosoma cruzi* antigens. **Ann. Trop. Med. Parasitol.** 2000;94: 571-579.
20. Pereira JB, Wilcox HP, Coura JR. The evolution of chronic chagasic cardiopathy. I The influence of parasitemia. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 1992; 25: 101-108.
21. Dávila DF, Bellabarba G, Donis JH, Torres A, Rossell O J, Figueroa O, Amaro M, Vásquez CJ., 1993. Cardiac autonomic control mechanisms in Chagas' heart disease. Therapeutic implications. **Medical Hypothesis.** 40 : 33-37.
22. Dávila D F, Inglessis G, Mazzei de Dávila C, A. Chagas' disease and the autonomic nervous system. **Int. J. Cardiol.** 1998; 66: 123-27.
23. Dávila, D F. The presence of *Trypanosoma cruzi* antigenic deposits. **Am. J. Trop. Med. Hyg** 2000; 62: 325-26.
24. Acquatella H, Dávalos V, Cataliotti F, Rodríguez L, Gómez JR, Morales E. Early interruption of a prospective, doubled blind and placebo-controlled clinical study of Enalapril in Chagas' heart disease (Abst. N° 74), XIV InterAmerican Congress of **Cardiology**, Florida, USA, p.23.
25. Dávila Spinetti DF, Inglessis G, Mazzei de Dávila CA. Miocardiopatía chagásica y sistema nervioso autónomo. **Arch Inst. Cardiol. Mex.** 1999; 69: 35-39.
26. Dávila DF, Angel F, Donis JH, Arata de Bellabarba G. Effects of metoprolol in chagasic patients with severe congestive heart failure **Int. J. Cardiol.** 2002 (En prensa).
27. Szanjbok FF, Barreto A C, Mady C, Parga F J, Gruppi C, Alfieri RG, da Luz PL, Pileggi F. Beneficial effects of enalapril on the diastolic ventricular function in Chagas myocardopathy. **Arq. Bras. Cardiol.** 1993; 60: 273-8.
28. Dávila DF, Rosell O, Donis JH., 1989. Cardiac parasympathetic abnormalities : Cause or consequence of Chagas' heart disease ? **Parasitology Today.** 5 : 327-29.
29. Dávila DF, Rossell O, Arata de Bellabarba G. Patogénesis of chronic chagas heart disease: parasite persistence and autoimmune responses versus cardiac remodeling and neurohormonal activation. **Int. J. Parasitol.** 2002; 32: 107-109.
30. Koberle F. Cardiopathia parasympathicopriva. **Munch. Med. Wochenschr.** 1959; 101: 1308-1310.
31. Koberle F. Pathogenesis of Chagas' disease. **Ciba Foundation Symposium.** 1974; 20: 137-152.
32. Bestetti R B, Coutinho-Neto JI, Staibno I, Muccillo G, Oliveira J S M. Peripheral and coronary sinus catecholamine levels in patients with severe congestive heart failure due to Chagas' disease. **Cardiology** 1995; 86: 202-206.
33. Mann D L. Mechanisms and models in heart failure. A combinatorial approach. **Circulation** 1999; 100: 999-1008.

34. Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart. A new era in the treatment of heart failure. **Circulation** 1996; 94: 2285-2296.
35. Bristow M R. Beta-Adrenergic Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. **Circulation** 2000; 101: .558-569.
36. Kitamura S, Harold Kay K, Krohn B J, Madison O, Dunne E F. Geometric and functional abnormalities of the left ventricle with a chronic localized noncontractile . **Am. J. Cardiol.** 1973; 31: 701-707.
37. Douglas P S, Morrow R, Ioli A, Reicheck N. Left ventricular shape, afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. **J. Am. Coll. Cardiol.** 1989; 13: 311-315.
38. Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. **Int. J. Cardiol.** 1997; 60: 49-54.
39. Pinto AY, Harada GS, Valente Vd, Abud JE, Gomes Fd, Souza GC, Valente SA. Cardiac attacks in patients with acute Chagas' disease in microepidemic familiar episode in Abaetetuba City., Brazilian Amazon. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 2001; 34: 413-419.
40. Carrasco H A , Barboza J S , Inglessis G, Fuenmayor A, Molina C. Left ventricular cineangiography in Chagas' disease: Detection of early myocardial damage. **Am. Heart. J.** 1982; 104: 595-602.
41. Camara E JN. Left ventricular segmental wall motion abnormalities in dilated and non-dilated Chagas' cardiopathy. **Arq Bras Cardiol** 1993; 60:151-155.
42. Patel A R, Lima C, Parro A, Arsenault M, Bañan M A, Pandian N G. Echocardiographic análisis of regional and global left ventricular shape in chagas cardiomyopathy. **Am J Cardiol** 1998; 82: 197-202.
43. Salomone OA, Caeiro TF, Madoery RJ, Amuchastegui M, Omelinauk M, Juri D, Kaski JC. High plasma immunoreactive endothelin levels in patients with Chagas' cardiomyopathy. **Am. J. Cardiol.** 2001; 87: 1217-1220.
44. Puyo AM, Scagline J, Auger S, Cavallero S, Donoso AS, Dupuy HA, Fernández BE. Atrial natriuretic factor as marker of myocardial compromise in Chagas' disease. **Regulatory Peptides** 2002; 105: 139-143.
45. Dávila D F, Donis J H, Bellabarba G, Torres A, Casado J, Mazzei de Dávila C. Cardiac afferents and neurohormonal activation in congestive heart failure. **Medical Hypothesis** 2000; 54: 242-53.
46. Dávila DF, Bellabarba G, Hernández L, Calmon G, Torres A, Donis JH, Barboza JS, Lemorvan C, Gonzales JG. Plasma norepinephrine, myocardial damage and left ventricular systolic function in Chagas' heart disease. **Int. J. Cardiol.** 1995; 24:145-151.
47. Barros MVL, Costa Rocha MO, Ribeiro ALP, Santana Machado F. Doppler tissue imaging to evaluate early myocardium damage in patients with undetermined form of Chagas' disease and normal echocardiogram. **Echocardiography** 2001; 18: 131-136.
48. Ribeiro ALP, Da Costa Rocha M, Barros MVL, Vale Rodríguez AR, Santana Machado F. A narrow QRS does not predict a normal left ventricular function. **PACE** 2000; 23 (Pt, II): 2014-2017.

