

Cardiomiopatía chagásica (Parte 1)

Chagas Cardiomyopathy (Part 1)

Drs. Eduardo Contreras Z¹, Juan E Gómez M², Sandra X Zuluaga M³

¹Medicina Interna. Fellowship en cardiología. Universidad del Valle. Fundación Valle del Lili. Cali. Colombia.

²Medicina Interna – Cardiología. Director Clínica Falla Cardíaca y Trasplante. Fundación Valle del Lili. Cali. Colombia. ³Médico y cirujano. Angiografía de Occidente SA. Cali. Colombia.

INTRODUCCIÓN

A pesar de la existencia de trabajos antropológicos que reportaron evidencias del mal en momias peruanas, el verdadero descubrimiento tuvo lugar en el año 1909. El protagonista fue el doctor brasileño Carlos Ribeiro Justiniano Das Chagas, quien realizaba estudios en Minas Gerais. Chagas tuvo un triple descubrimiento: la enfermedad, el “chinche o pito” como agente transmisor y al “*Trypanosoma cruzi*” (microorganismo causante de la afección y que se reproduce en el intestino del insecto) ^(1,2).

Años más tarde, el médico argentino Salvador Mazza confirmó los estudios del doctor Chagas, a quien había conocido en Alemania. En 1926, Mazza diagnosticó el primer caso de la enfermedad en

la Argentina. A pesar de las trabas burocráticas y el descreimiento por parte de las autoridades sanitarias argentinas de aquella época, Mazza continuó su camino hasta lograr un mejor tratamiento que el iniciado por el médico brasileño ^(1,3).

FISIOPATOLOGÍA

En la etiología de la disfunción ventricular intervienen varios factores:

1. Daño miocárdico intrínseco durante la fase aguda y crónica (acción parasitaria directa, perturbaciones inmunológicas, destrucción neurológica).
2. Trastornos inducidos por la respuesta autoinmune del huésped.
3. Alteraciones del sistema nervioso autonómico.
4. Lesiones microvasculares con alteraciones de la microcirculación y posterior miocitólisis.

Finalmente los fenómenos resultantes del daño miocárdico serían:

1. Alteraciones de la motilidad de carácter segmentaria y global.
2. Arritmias y trastornos de conducción (por lesiones del sistema excitoconductor).

CORRESPONDENCIA

Dr. Eduardo Contreras Zuniga

Dirección: Calle 4 No, 65 – 14 Cali. Colombia.
Teléfono: Móvil 317 5009197
Correo Electrónico: edo11@hotmail.com

Recibido en: abril 05, 2009
Aceptado en: agosto 10, 2010

3. Incompetencia de las válvulas (por regurgitación valvular)
4. Insuficiencia cardíaca ^(2,3).

Una vez que se instala una sobrecarga hemodinámica excesiva sobre los ventrículos se ponen en marcha una serie de mecanismos adaptativos, tanto hemodinámicos como neuro-hormonales que tratan de mantener la función de bomba. De esta forma, la dilatación ventricular, la hipertrofia de la pared ventricular y la activación del sistema simpático, del sistema renina-angiotensinaaldosterona, la hormona antidiurética y el péptido atrial natriurético actúan como factores compensadores ^(1,3).

La hipertrofia miocárdica se desarrolla como respuesta a una sobrecarga hemodinámica. El incremento del estrés de la pared ventricular lleva a la inducción de protooncogenes específicos que sintetizan miofibrillas. A su vez el incremento de sarcómeros lleva al engrosamiento de la pared reduciendo el estrés ventricular al distribuirse el exceso de tensión entre un número mayor de sarcómeros. Además, en la hipertrofia patológica que se asocia a la insuficiencia cardíaca no solo aumentan los sarcómeros sino también los fibroblastos y la matriz colágeno intersticial que contribuyen al aumento del grosor de la pared. Este aumento de colágeno total y del cociente colágeno tipo I/III (el tipo I da una mayor rigidez al corazón) favorece la insuficiencia cardíaca diastólica ^(4,5).

En la miocardiopatía dilatada chagásica, juega un rol fundamental la fibrosis, la lesión microvascular y la remodelación miocárdica. La primera sería la mayor responsable de la pérdida progresiva de la capacidad contráctil del corazón y la segunda a través de la desorganización de la red capilar por infiltración inflamatoria y el daño capilar sería un factor coadyuvante de la miocitolisis focal con posterior fibrosis. Las alteraciones de la microvasculatura demuestran trombos oclusivos plaquetarios en vasos coronarios subepicárdicos e intramurales ^(2,6).

Estudios con técnicas de análisis ultra estructural

en modelo canino de cardiopatía chagásica sugieren que la alteración de la microvasculatura puede ser secundaria a la interacción de células inflamatorias en el endotelio vascular. Se piensa que sustancias como el tromboxano A2, citoquinas y prostaglandinas secretadas por el endotelio vascular sean las causantes de la misma ⁽⁶⁾.

Por otra parte, una función excesiva e inadecuada del endotelio endocárdico puede estar implicada en la disfunción endocárdica. Así el desequilibrio en la liberación de factores de crecimiento y cambios en la organización citoesquelética del endotelio endocárdico, con alteración concomitante en la permeabilidad transendotelial puede originar la pérdida de integridad endotelial y una desnudación franca ^(3,4).

Según investigaciones de Jörg, el aumento de los niveles de homocisteína en pacientes con miocardiopatía dilatada relacionada con la deficiente nutrición del paciente chagásico condiciona un mayor compromiso del sistema microvascular que puede ser un factor condicionante para el desarrollo de la dilatación cardíaca ⁽²⁾.

El mayor hallazgo histopatológico en la forma dilatada de la cardiopatía chagásica crónica es la presencia de una miocarditis difusa con intenso daño tisular y muy escasa presencia de formas de *T. cruzi*, esto se halló en todas las autopsias y en el 93 % de las biopsias endomiocárdicas. Así, la hipótesis de la patogenia autoinmune parecería indicar que si bien la presencia del *T. cruzi* sería capaz de producir cierto grado de inflamación, esta no sería un estímulo suficiente para producir una miocardiopatía dilatada. La escasa presencia de parásitos en la miocardiopatía dilatada chagásica, llevó a inferir a los investigadores que los linfocitos podían reconocer un componente específico del tejido miocárdico y generar contra él una reacción de tipo inmunidad retardada como resultado de la infección crónica por *T. cruzi* ^(5,7,8).

La fisiopatología de la muerte súbita en la miocardiopatía dilatada chagásica no difiere, en general, de las miocardiopatías dilatadas de otro origen. En esta etapa de la enfermedad juega un rol importante la disminución de la contractilidad del

ventrículo izquierdo, la mala fracción de eyección y en muchos casos la presencia de aneurisma de punta que generan arritmias ventriculares malignas. Así también, la presencia de múltiples focos de fibrosis favorece la génesis de arritmias ventriculares por reentrada. Dentro de los factores moduladores, en esta etapa juegan un papel fundamental la hiperactividad adrenérgica y las alteraciones iónicas (de origen farmacológico) que pueden precipitar la muerte súbita. Por otra parte la disfunción autonómica desempeña una acción importante en la génesis de muerte súbita ya que la inervación no uniforme del corazón del paciente chagásico puede resultar en una dispersión mayor de la refractariedad ventricular, la cual puede originar arritmias ventriculares graves ^(7,8).

La disautonomía generaría bradicardias extremas y efectos sobre la conducción cardíaca, que muchas veces es responsable de la aparición de cuadros sincopales y muerte súbita.

Otras de las hipótesis proponen que la cardiopatía chagásica discurre producto de un estado de sobrecarga sobre las células miocárdicas como consecuencia de la reducción del número de las mismas y del exceso de trabajo del corazón en relación con la disfunción autonómica. Además cobra vital importancia la teoría de la apoptosis de los miocitos. La apoptosis puede contribuir a la pérdida celular acelerada en pacientes con cardiopatía avanzada, así la activación del sistema simpático, renina-angiotensina-aldosterona, la hipertrofia y dilatación pueden ser estimulados también por genes específicos que vuelven a la apoptosis prematura. Si bien no está definida su citotoxicidad, la existencia de auto anticuerpos contra los receptores beta, los receptores muscarínicos, antígenos mitocondriales, entre otras, todas estas forman parte de los múltiples factores que condicionan que algunos pacientes evolucionen hacia la miocardiopatía dilatada chagásica y que muchos permanezcan de por vida en el período indeterminado de la enfermedad ^(6,8).

En la actualidad se acepta cada vez más que las citoquinas actúan como mediadores esenciales de las respuestas inmunitarias normales o patológicas. Así se ha informado que el factor alfa de necrosis tumoral deprime la contractilidad cardíaca, cambia

el potencial de membrana muscular, hace descender la tensión arterial y precipita el edema pulmonar. De este modo los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada presentan una expresión aumentada de las proteínas del receptor del factor de necrosis tumoral, y esto sugiere que el corazón, por si mismo, es capaz de sintetizar el factor de necrosis tumoral alfa ^(7,8).

En la miocarditis chagásica aguda, la penetración del parásito en el interior del cardiocito origina una destrucción mecánica y una rotura miofibrilar. En el endomicio se observa una reacción inflamatoria compuesta de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, histiocitos y macrófagos. Antígenos provenientes de *T. cruzi* sensibilizan a los linfocitos T que, eventualmente, estimulan la producción de anticuerpos por las células plasmáticas.

La liberación de linfocinas atrae y activa a los macrófagos y se estimula la producción de factor plaquetario que promueve la agregación plaquetaria intravascular por liberación de tromboxano A₂. Puede observarse una intensa vasculitis y se han demostrado anomalías de la microcirculación con hiperreactividad microvascular. Estos cambios microvasculares originan isquemia focal. En células endoteliales infectadas por *T. cruzi* se produce un aumento en la producción de factores de adherencia plaquetaria y activación de sustancias vasoactivas constrictoras de origen endotelial. Histológicamente se observa destrucción del sistema nervioso autonómico incluyendo destrucción de ganglios intracardiácos, periganglionitis, perineuritis, depleción neuronal y lesión de las células de Schwann ^(6,8).

En la fase *crónica* la destrucción miofibrilar es reemplazada por tejido fibrótico con la consiguiente hipertrofia de los miocitos remanentes. La hipertrofia y el reemplazo fibrótico conducen a un proceso de remodelación ventricular que puede tardar años en producirse (pérdida de la forma elipsoidea con tendencia a la esfericidad ventricular) con el consiguiente deterioro de función diastólica y sistólica y aparición de regurgitación mitral y tricuspídea. Entre las lesiones ultra estructurales se incluyen atrofia mitocondrial, edema, lisis del sistema contráctil, depósito de una sustancia glucoproteica en el sistema tubular T y en la

membrana basal de los miocitos y del endotelio. Al contrario de lo que sucede en la fase aguda, en la fase crónica el infiltrado del endomicio es predominantemente mononuclear y linfocitario. La detección de los parásitos es muy difícil y ello ha llevado a formular la hipótesis de una miocarditis autoinmune con reactividad cruzada frente a antígenos de tejido miocárdico (Figura 1) ^(4,6).

Trabajos publicados recientemente refieren evidencias indicativas de camuflaje molecular (*molecular mimicking*) entre la cadena pesada de la miosina cardíaca humana y la proteína B 13 de *T. cruzi*. En tiras de inmunoblot que contenían lisado de forma tripomastigotas de *T. cruzi* incubadas

con anticuerpos antimiosina purificados de suero de pacientes chagásicos y un antisuero de conejo contra la proteína recombinada B13 se pudieron reconocer anticuerpos antimiosina en el 61 % de pacientes con lesión cardíaca grave, pero solo en el 9 % de los sujetos con enfermedad de Chagas asintomáticos. La presencia de anticuerpos con reactividad cruzada en sujetos con enfermedad de Chagas con lesión cardíaca grave sugiere que la miosina cardíaca humana de cadena pesada y la proteína B13 de *T. cruzi* constituyen un par antigénico de potencial relevancia en la patogenia de la lesión cardíaca observada en la enfermedad de Chagas crónica ^(7,8,9).

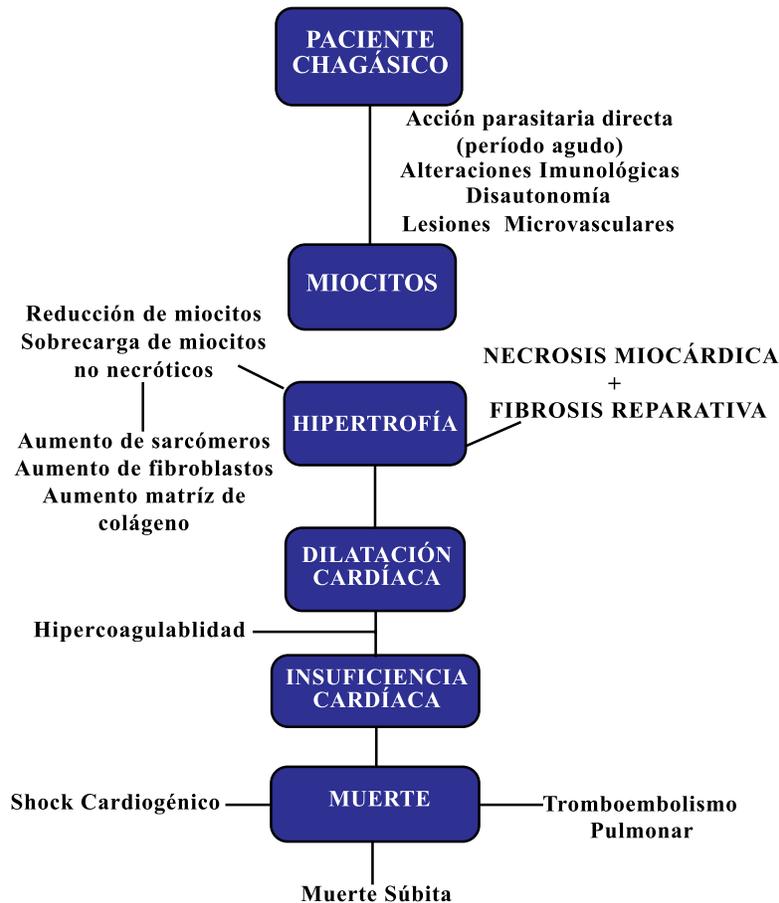


Figura 1. Resume de los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la falla cardíaca y a la muerte.

Estos hallazgos de respuesta inmune podrían en parte explicar respuestas cardíacas anormales a la estimulación adrenérgica con dobutamina observada en pacientes con enfermedad de Chagas crónica.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima en 24 millones el número de personas infectadas con Chagas en Latinoamérica, según los datos recabados en distintos centros de investigación, las muertes por año promedian las 45 mil que es la cifra que coincide con la publicada por la Organización Mundial de la Salud. Teniendo en cuenta la situación socioeconómica y habitacional, algunos especialistas aseguran que en dicha región el Chagas constituye una mayor amenaza que el SIDA ^(1,6,7).

En América Latina, por ejemplo, el mal provocado por el *Trypanosoma cruzi* se ubica en el tope de las enfermedades endémicas. Entre las afecciones parasitarias, se encuentra de tercera en el ranking, detrás de la malaria y la esquistosomiasis ^(2,7).

Los índices de personas infectadas y que habitan en áreas donde el parásito chagásico fue descubierta, oscilan entre el 3 % en Uruguay y el 11 % en Costa Rica; hasta el 33 % en Colombia y más del 50 % en algunas zonas de Bolivia ^(7,8). En la Argentina, sobre una población total superior a los 33 millones, el índice de infectados chagásicos es del 7 % al 8 % de esas 2 millones 300 mil personas, un 20 % contrajo la enfermedad. En Brasil, la infección por Chagas tiene una incidencia del 6 % sobre el total de la población.

En Colombia es uno de los mayores problemas de salud pública, donde se estima que existen un millón doscientas mil personas infectadas de las cuales probablemente 30 % - 40 % desarrollarán miocardiopatía crónica.

Con relación al compromiso cardíaco este está presente en todos los estadios de la enfermedad. La miocarditis aguda clínicamente evidente se desarrolla aproximadamente en el 1 % de los casos y llega a ser fatal en cerca del 10 % ^(8,9).

Las manifestaciones clínicas de la enfer-

medad cardíaca se desarrollan tardíamente luego de un período de latencia de 15 a 20 años. Aproximadamente 30 % a 40 % de las personas infectadas desarrollarán una anomalía cardíaca detectable durante su vida, usualmente con un electrocardiograma anormal, mientras que la enfermedad cardíaca claramente sintomática se desarrollará en 10 % a 20 % ^(9,10).

Los principales hallazgos electrocardiográficos son: bloqueo completo de rama derecha 40 %, bloqueo aurículo-ventricular de segundo y tercer grado 29,2 %, disfunción del nodo sinusal 28,3 %, taquicardia ventricular 23 %, fibrilación auricular 19 %, hemibloqueo anterior izquierdo 17,2 %, flutter auricular 3,3 % y bloqueo de rama izquierda 3,3 % ^(10,11).

EL CONTAGIO

En la mayoría de los casos, el hombre se infecta debido a la deyección del “chipo, chinche o pito”, un insecto que se alimenta de sangre y por lo tanto está tipificado como “hematófago” ^(6,9).

No todos los “chijos, chinches o pitos” son portadores del protozoo “*Trypanosoma cruzi*”. Solo aquellas que chuparon la sangre infectada de animales, de seres humanos o de otras de su especie que comieron por canibalismo. En todos los casos mencionados, el *Trypanosoma* se reproduce en el intestino del insecto. Cuando el chinche realiza su sorpresivo ataque, defeca y a la vez elimina una gran cantidad de parásitos, los cuales penetran en el organismo a través de pequeñas lastimaduras que se producen cuando el hombre frota sus uñas como consecuencia del prurito ocasionado ^(3,10-12).

El insecto tiene una especial predilección por los niños, estadísticamente entre los 3 y los 5 años de edad. También por los párpados, y esto tiene una doble explicación, en primer lugar porque están constituidos por porciones delicadas de piel y en segundo lugar porque se encuentran en una zona libre de obstáculos cuando un hombre duerme: el rostro ^(11,12).

La penetración de los trypanosomas tiene lugar a través de la conjuntiva del ojo, lo cual provoca

una gran hinchazón que se conoce como “ojo en compota” o “signo de Romaña”, en homenaje al médico argentino Cecilio Romaña quien descubrió el cuadro ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Otras formas de propagación de la enfermedad

Por vía trasplacentaria: La infección prenatal por pasaje trasplacentario de tripanosomas desde la circulación materna con infección aguda o crónica, es posible, pero no obligada. Se ha verificado nacimiento de niños no infectados, aun en presencia de placenta con elevado parasitismo. Se ha comprobado igualmente la inversa: madre con bajísima parasitemia, placenta sin parásitos y neonato con enfermedad de Chagas franca (distrofia, edemas, fiebres y parasitemia elevada) ^(13,15).

Muchas de las formas de enfermedad de Chagas en lactantes, sin puerta de entrada y sin seguridad de exposición al chinche, son de transmisión trasplacentaria; hijos de madres que apenas dan una reacción de desviación del complemento positiva ^(13,16).

Por hemotransfusión: Otro considerable número de infecciones se produce mediante la transfusión de sangre proveniente de donantes con infecciones ignoradas, generando cuadros clínicos atípicos. Si bien se han registrado casos mortales fulminantes, la mayoría mejoran espontáneamente, aun en presencia de alta parasitemia inicial. La posibilidad de evolución está condicionada por la cepa infectante y la inmunidad del receptor ⁽¹⁶⁾.

Por leche materna: La posibilidad de infección del hijo por la leche de madre que padece la enfermedad de Chagas es posible; ha sido verificada clínicamente y cuenta con ratificación experimental. Sin embargo, su ocurrencia es excepcional y muchos especialistas consideran que es un riesgo remoto. No obstante, es prudente que el hijo de una mujer que sufre enfermedad de Chagas aguda, no sea amamantado por su madre ^(2,17).

Por contaminación accidental en el Laboratorio: Son múltiples los casos conocidos de enfermedad de Chagas por infección accidental en laboratorios médicos, por manipulación de los

chiches y animales infectados, cultivos de *T. cruzi* o material biológico proveniente de enfermos graves o de animales infectados ^(16,17).

Por manejo de animales contaminados: Se han relatado casos contraídos al desollar animales silvestres o semidomésticos enfermos. Se ha encontrado el tripanosoma en la saliva de perros infectados con alta parasitemia; el manejo promiscuo de canes y gatos con infección natural acentuada puede ser, medio de contagio ^(4,18).

REFERENCIAS

1. Rocha MO, Teixeira MM, Ribeiro AL. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5:727-743.
2. Schofield CJ, Jannin J, Salvatella R. The future of Chagas disease control. *Trends Parasitol.* 2006;22:583-588.
3. Tempone AG, Sartorelli P, Mady C, Fernandes F. Natural products to anti-trypanosomal drugs: An overview of new drug prototypes for American Trypanosomiasis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2007;5:222-235.
4. Higuchi Mde L, Benvenuti LA, Martins Reis M, Metzger M. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: Current status and new developments. *Cardiovasc Res.* 2003;60:96-107.
5. Franco-Paredes C, Roupheal N, Méndez J, Folch E, Rodríguez-Morales AJ, Santos JI, et al. Cardiac manifestations of parasitic infections. Part 2: Parasitic myocardial disease. *Clin Cardiol.* 2007;30:218-222.
6. Zacks MA, Wen JJ, Vyatkina G, Bhatia V, Garg N. An overview of chagasic cardiomyopathy: pathogenic importance of oxidative stress. *An Acad Bras Cienc.* 2005; 77: 695-715.
7. Ramsey JM, Schofield CJ. Control of Chagas disease vectors. *Salud Publica Mex.* 2003;45:123-128.
8. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation.* 2007;115:1109-1123.
9. Moncayo A, Ortiz Yanine MI. An update on Chagas disease (human American trypanosomiasis). *Ann Trop Med Parasitol.* 2006;100:663-677.
10. Gomez C. Chagas disease. *Postgrad Med J.* 2006;82:788-798.
11. Sosa-Estani S, Segura EL. Etiological treatment in patients infected by *Trypanosoma cruzi*: Experiences in Argentina. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19:583-587.

12. Viotti R, Vigliano C. Etiological treatment of chronic Chagas disease: Neglected 'evidence' by evidence-based medicine. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5:717-726.
13. Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, Navarro VS, Vasavada BC. Clinical aspects of the Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 2007;115:279-283.
14. Yamagata Y, Nakagawa J. Control of Chagas disease. *Adv Parasitol.* 2006;61:129-165.
15. Campbell DA, Westenberger SJ, Sturm NR. The determinants of Chagas disease: Connecting parasite and host genetics. *Curr Mol Med.* 2004;4:549-562.
16. Gascón J; Grupo de Trabajo del Taller Enfermedad de Chagas Importada: Un Nuevo Reto de Salud Pública. Diagnosis and treatment of imported Chagas disease. *Med Clin (Barc).* 2005;125:230-235.
17. Guhl F, Restrepo M, Angulo VM, Antunes CM, Campbell-Lendrum D, Davies CR. Lessons from a national survey of Chagas disease transmission risk in Colombia. *Trends Parasitol.* 2005;2:259-262.
18. Hanford EJ, Zhan FB, Lu Y, Giordano A. Chagas disease in Texas: Recognizing the significance and implications of evidence in the literature. *Soc Sci Med.* 2007;65:60-79.