

Mecanismos causantes de la progresión del daño miocárdico en la enfermedad de Chagas crónica

Diego F. Dávila-Spinetti, Humberto J. Colmenarez-Mendoza y Liliana Lobo-Vielma

Instituto de Investigaciones Cardiovasculares. Universidad de los Andes. Mérida. Venezuela.

Los mecanismos causantes de la progresión de la enfermedad cardíaca chagásica crónica son aún desconocidos. Las hipótesis propuestas para explicar la patogénesis de esta enfermedad endémica son: persistencia del parásito en el corazón de los pacientes infectados¹, respuesta autoinmunitaria² y cardiotoxicidad por catecolaminas³. Estudios recientes han demostrado de manera consistente e inequívoca la persistencia del parásito en la sangre y en el tejido miocárdico, de los pacientes con enfermedad de Chagas crónica. Este hallazgo es reproducible en pacientes chagásicos en fase indeterminada y en las fases arrítmica y congestiva¹. Sin embargo, la supervivencia de estos pacientes no parece estar determinada exclusivamente por la presencia del parásito. En efecto, pacientes con serología positiva para *Trypanosoma cruzi* e infección activa⁴, procedentes de diferentes países sudamericanos, radicados en zonas no endémicas y con cineangiografía ventricular izquierda normal, tuvieron una supervivencia del 100% en un seguimiento a 16 años. Por el contrario, la presencia de daño miocárdico segmentario (aneurisma apical) o disfunción ventricular sistólica izquierda se acompañó de una mortalidad cercana al 60%, a los 4 años de seguimiento (fig. 1)⁵. No obstante, se han llevado a cabo numerosas investigaciones clínicas dirigidas a demostrar que la erradicación del parásito con tratamiento específico modifica favorablemente la evolución del paciente chagásico crónico. Los resultados de estas investigaciones han arrojado resultados parcialmente alentadores y a la vez contradictorios⁶.

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 1037-44

Correspondencia: Dr. D.F. Dávila-Spinetti.
Instituto de Investigaciones Cardiovasculares.
Universidad de los Andes.
Apartado Postal 590. Mérida. Venezuela.
Correo electrónico: diegod@ula.ve

Full English text available at: www.revespcardiol.org

En la década pasada, se llevaron a cabo diferentes estudios con benznidazol, en las fases indeterminada y crónica, de carácter doble ciego y aleatorizados con seguimientos que van de 3 a 4 años. Los objetivos finales de evaluación estuvieron relacionados con la carga parasitaria (seroconversión negativa o disminución de la tasa de xenodiagnósticos positivos). En general, se encontró una elevada tasa de deserción y divergencias en los resultados de la serología convencional y la seroconversión con la prueba de ELISA. Por otra parte, el xenodiagnóstico experimentó una conversión negativa espontánea, en cerca de la mitad de los pacientes. Otros estudios, también aleatorizados, han utilizado itroconazol y alopurinol. El objetivo principal fue la «normalización» del electrocardiograma. Los criterios de «normalización» fueron, entre otros, la desaparición de extrasístoles ventriculares o supraventriculares y las modificaciones del eje eléctrico. Los problemas metodológicos, además de la debilidad intrínseca de los criterios utilizados para evaluar la carga parasitaria y la progresión de la enfermedad de estos estudios, no permiten hacer recomendaciones sobre el uso del tratamiento específico contra el parásito⁶.

La investigación presentada por Viotti et al⁷ en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA ha analizado los indicadores de progresión de la enfermedad, en sus etapas más tempranas: indeterminada y con cardiopatía manifiesta sin insuficiencia cardíaca. Con este fin, se incluyó a 856 pacientes seropositivos frente a *T. cruzi* estratificados en 3 grupos: grupo I sin cardiopatía demostrable por ecocardiograma (731 pacientes), grupo II con cardiopatía sin dilatación ventricular (35 pacientes) y grupo III con cardiopatía y dilatación ventricular (90 pacientes). El objetivo final principal de la investigación fue determinar la evolución hacia un grupo clínico de mayor severidad. Las variables consideradas como posibles causantes de la progresión de la enfermedad fueron: tratamiento específico con benznidazol, trastornos de la conducción ventricular, del ritmo cardíaco y diámetros ventriculares sistólico y diastólico. La evaluación estadística incluyó análisis multivariable de Cox y la confección de una puntuación de riesgo de progresión. El resultado

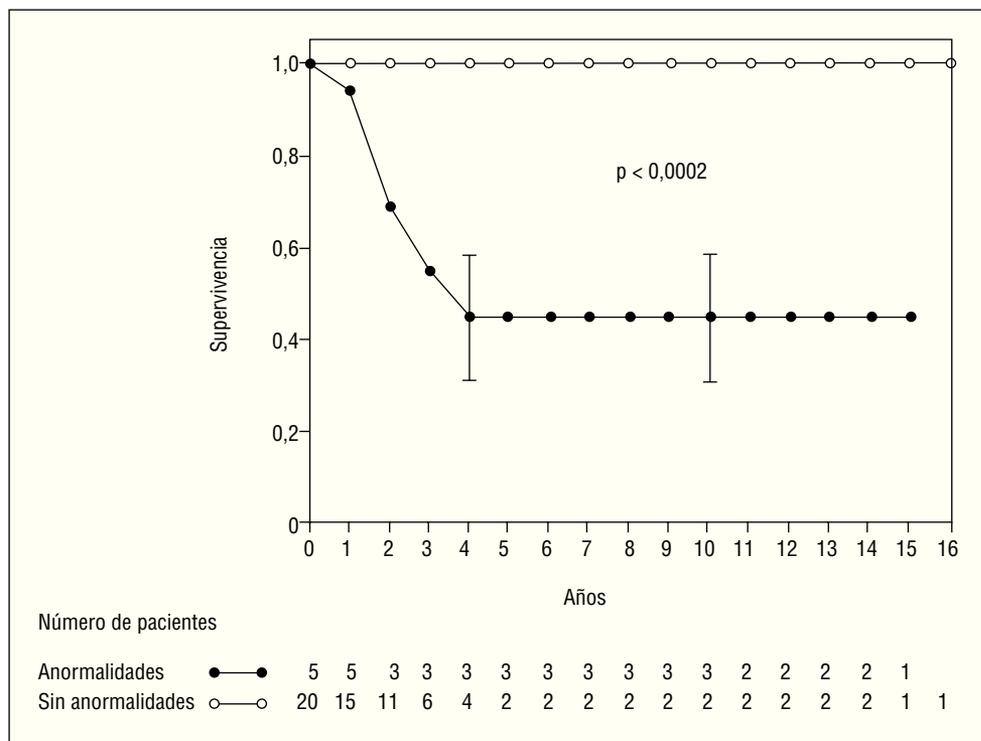


Fig. 1. Supervivencia de pacientes seropositivos frente a *Trypanosoma cruzi*, de acuerdo con los hallazgos de la cineventriculografía izquierda. La supervivencia de los pacientes con cineventriculografía normal (○) fue del 100% a los 16 años de seguimiento. Por el contrario, los pacientes con anomalías segmentarias y/o disfunción ventricular tuvieron una mortalidad cercana al 60% a los 4 años de seguimiento (●). (Reproducido y adaptado con permiso de Hagar y Rahimtoola².)

fundamental de la investigación, como se ve claramente en la tabla 1 del artículo de Viotti et al⁷, fue que la progresión de la enfermedad depende del daño cardíaco inicial (en el grupo I el 4,6 frente al 39% en el grupo III) ($p < 0,0001$). Sin embargo, debe destacarse que el tratamiento específico con benznidazol fue el único indicador de retraso en la progresión de la cardiopatía. Este último hallazgo es de suma importancia. Por consiguiente, es inevitable preguntarse: ¿este resultado está relacionado con el diseño y el tratamiento estadístico de la investigación? En efecto, el estudio adolece de las siguientes limitaciones: *a*) la estratificación tuvo lugar después de administrado el tratamiento; *b*) la composición de la muestra se caracteriza por un marcado predominio de pacientes sin daño cardíaco o con daño mínimo (90%); *c*) la figura 2, que ilustra los cambios de grupo clínico de acuerdo el tratamiento etiológico, no incluyó las curvas correspondientes a cada uno de los 3 grupos resultantes de la estratificación. Finalmente, los resultados de este estudio deben analizarse en el contexto de otras investigaciones recientes donde la cuantificación del daño miocárdico (posttratamiento) también se llevó a cabo mediante ecocardiografía bidimensional⁸.

Las alteraciones electrocardiográficas del paciente asintomático con enfermedad de Chagas crónica no necesariamente indican la existencia de daño miocárdico. Es posible encontrar pacientes sin daño, con daño segmentario y con daño difuso más disfunción ventricular izquierda. En consecuencia, es necesario recurrir a métodos que permitan evaluar la motilidad

regional y el grado de disfunción ventricular izquierda⁹. Lauria-Pires et al⁸ evaluaron, mediante un estudio observacional y sin estratificación previa al tratamiento, la efectividad de la terapia con benznidazol y nifurtimox en la erradicación del parásito y en la progresión de la enfermedad de Chagas crónica. El primero de estos objetivos finales se evaluó mediante serología, amplificación del ADN del parásito y xenodiagnóstico. El segundo objetivo se determinó mediante electrocardiogramas (ECG) seriados, Holter y ecocardiograma bidimensional. El seguimiento tuvo una duración de 10 años. En todos los pacientes tratados y en el 93,7% de los no tratados la infección se mantuvo activa. Los ECG seriados mostraron mayores cambios en los pacientes tratados y el ecocardiograma no reveló diferencias significativas entre los dos grupos. Los autores concluyen que el tratamiento específico contra el parásito no debe ser utilizado, porque no modifica favorablemente la historia natural de la enfermedad.

Los resultados de estas 2 últimas investigaciones^{7,8}, con diseños y metodologías similares, son obviamente contradictorios y no es posible llegar a conclusiones definitivas sobre los posibles beneficios del tratamiento antiparasitario. El problema fundamental radica en la ausencia de estratificación del daño miocárdico antes de la administración del tratamiento. Se requiere por consiguiente de un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo, que permita estudiar el verdadero efecto del tratamiento específico en grupos de pacientes con características clínicas y extensión del daño miocárdico definitivamente comparables. De

lo contrario, las conclusiones derivadas de éstos seguirán siendo contradictorias.

Los pacientes chagásicos crónicos, contrariamente a lo postulado por la hipótesis de la persistencia del parásito en los corazones de los pacientes infectados por *T. cruzi*, se benefician de medicamentos que no actúan sobre el parásito. En efecto, diferentes estudios han demostrado mejor calidad de vida y mayor supervivencia con medicamentos que contrarrestan la activación neurohormonal¹⁰. Por otra parte, en la enfermedad cardíaca chagásica el daño miocárdico se caracteriza por tener, desde la fase aguda, alteraciones miocárdicas segmentarias (aneurisma apical). En las fases arrítmica y congestiva, el daño miocárdico es ahora difuso y la cavidad ventricular se encuentra dilatada. En otras palabras, la cardiopatía chagásica también experimenta el fenómeno conocido como remodelación cardíaca. En vista de que las anomalías del control parasimpático de la frecuencia cardíaca, la activación neurohormonal y los autoanticuerpos contra receptores muscarínicos y adrenérgicos se detectan tardíamente, la remodelación cardíaca, como respuesta adaptativa al daño miocárdico inicial, podría explicar la historia natural de la enfermedad y los beneficios del tratamiento inespecífico^{11,12}.

En resumen, actualmente existen 2 estrategias terapéuticas dirigidas a influir favorablemente sobre la inexorable progresión del daño miocárdico de la enfermedad de Chagas. Una de ellas intenta erradicar el parásito y la otra pretende contrarrestar la remodelación cardíaca y la activación neurohormonal. Ambas necesitan comprobación mediante estudios con diseño adecuado y suficiente poder estadístico para responder a lo que pudiera ser el interrogante fundamental en la patogénesis de la enfermedad cardíaca chagásica crónica: ¿el mecanismo causante de la progresión de la enfermedad de Chagas crónica es la persistencia del

parásito o la remodelación cardíaca y la activación neurohormonal?

BIBLIOGRAFÍA

1. Tarleton RL. Parasite persistence in the aetiology of Chagas disease. *Int Journal Parasitol.* 2001;31:550-4.
2. Leon JS, Engman DM. Autoimmunity in Chagas heart disease. *Int Journal Parasitol.* 2001;31:555-1.
3. Davila DF, Rossell O, Bellabarba G. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease: parasite persistence vs cardiac remodeling and neurohormonal activation. *Int Journal Parasitol.* 2002;32:107-9.
4. Kirchoff LV. American Tripanosomiasis (Chagas' disease) – A tropical disease now in the United States. *N Engl J Med.* 1993; 329:639-4.
5. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' Heart disease in the United States. *N Engl J Med.* 1991;325:763-8.
6. Villar JC, Marin-Neto JA, Ebrahim S, Yusuf S. Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;1:CD003463.
7. Viotti R, Vigliano C, Lococo C, Petti M, Bertocchi G, Álvarez MG, et al. Indicadores clínicos de progresión de la miocarditis chagásica crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1037-44.
8. Lauria-Pires-L, Braga MS, Vexenat AC, Nitz N, Simoes-Barboza A, Tinoco DL, et al. Progressive chronic Chagas heart disease ten years after treatment with anti-*Trypanosoma cruzi* nitroderivatives. *Am J Trop Med & Hyg.* 2000;63:111-8.
9. Casado J, Dávila DF, Donis JH, Torres A, Payares A, Colmenares R, et al. Electrocardiographic abnormalities and left ventricular systolic function. *Int J Cardiol.* 1990;27:55-2.
10. Davila DF, Bellabarba G, Donis JH, Torres A, Rossell O, Figueroa O, et al. Cardiac autonomic control mechanisms in Chagas' heart disease: therapeutic implications. *Med Hypotheses.* 1993; 40:33-7.
11. Davila DF, Donis JH, Torres A, Ferrer JA. A modified and unifying neurogenic hypothesis can explain the natural history of Chagas heart disease. *Int J Cardiol.* 2004;96:191-4.
12. Tundo F, Lombardi F, Rocha MC, Botón F, Schmidt G, Barros VC, et al. Heart rate turbulence and left ventricular function in Chagas disease. *Europace.* 2005;7:197-3.