

Disautonomía y enfermedad de chagas

Dr. Oswaldo Gutiérrez Sotelo

Cardiólogo, electrofisiólogo. Profesor de Medicina, Universidad de Costa Rica, Universidad de Ciencias Médicas.
 Tel +506 83682049, fax +506 22908600, oswcr@hotmail.com

Recibido 28 de junio de 2018. Aceptado 08 de agosto de 2018.

RESUMEN

El "síndrome disautonómico" es un componente importante de la miocardiopatía chagásica. Se presenta una breve revisión de su patogenia, en la cual interviene la interacción directa del parásito, inflamación y autoinmunidad, determinadas a su vez por la genética del parásito y del huésped; así como de sus principales manifestaciones clínicas.

Palabras clave: enfermedad de Chagas – sistema nervioso autónomo – neuropatía autonómica.

ABSTRACT

Dysautonomia and Chagas disease

The "dysautonomic syndrome" is an important component of chagasic myocardiopathy. A brief review of its pathogenesis is presented, which involves the direct interaction of the parasite, inflammation and autoimmunity, determined in turn by the genetics of the parasite and the host; as well as its main clinical manifestations.

Key-words: Chagas disease – Autonomic nervous system – autonomic neuropathy.

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso autónomo juega un rol determinante en la fisiopatología de múltiples condiciones cardiovasculares; desde las más benignas, como el síncope neurocardiagénico hasta las condiciones más letales, como el infarto agudo del miocardio y la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, los mecanismos íntimos que modulan la enfermedad y su respuesta a las intervenciones terapéuticas aún hoy, son rudimentarias.

En la enfermedad de Chagas existe un "síndrome disautonómico", asociado al compromiso miocárdico, de donde surge el nombre de "cardioneuromiopatía chagásica crónica". En su patogenia, se ha propuesto injuria tisular inicial mediada por inflamación, con el consiguiente daño microvascular; e injuria mediada por mecanismos inmunes, determinada por la genética del parásito y del huésped.

EVIDENCIA ANATOMOPATOLÓGICA

Los primeros estudios anatomopatológicos realizados en necropsias de pacientes chagásicos agudos, revelaron

la presencia de células parasitadas en las vecindades de los nervios cutáneos y en los ganglios autonómicos; en modelos animales se describió también infestación en fibras nerviosas cardíacas y "ganglionitis".^{1,2} En cambio, en la fase crónica de la enfermedad, disminuyen o desaparecen los parásitos circulantes o demostrables en los tejidos; por ejemplo, en la mayoría de pacientes que fallecen por muerte súbita, no se encuentran nidos de parásitos en el miocardio; pero sí se encuentran fragmentos de sus antígenos o de su ADN,^{2,3} lo cual se relaciona con agravamiento de los síntomas con el pasar del tiempo.

La destrucción difusa de neuronas y fibras nerviosas simpáticas, en ganglios cervicotorácicos y de fibras parasimpáticas en distintos territorios, da por resultado, extensas áreas de denervación intrínseca o despoblación neuronal en diferentes órganos ("tropismo tisular"): cerebro, cerebelo, médula espinal, bronquios, esófago, colon, estómago y corazón. Por tanto, existen varias alteraciones típicas del "síndrome chagásico" crónico: digestivas, con aperistaltismo, megaesófago y megacolon; respiratorias, con megatráquea y bronquiectasias;

urinarias, con megauréter; y cardiovasculares, con bradiarritmias, dilatación miocárdica y muerte súbita^{2,4}.

EVIDENCIA INMUNOLÓGICA

Inicialmente, la inmunidad innata la ejercen los macrófagos mediante fagocitosis; la lisis del parásito es desencadenada por acción de citoquinas, proteínas catiónicas, transferrinas y proteínas del sistema de complemento; luego se produce una regulación positiva de otras citoquinas e interferón, desde células mononucleares y células "natural killer". Seguidamente, la respuesta humoral policlonal (IgM, IgG) mediada por linfocitos B, es desencadenada desde células no fagocíticas, principalmente musculares, conduciendo a lisis parasitaria por complemento, lo cual genera radicales libres ("estrés oxidativo"). Finalmente, la inmunidad celular, que es timo dependiente, es la que confiere mayor protección, dado que el parásito es intracelular; depende de la expresión de interferón gamma desde células T CD4 y CD8.⁵

El daño microvascular y endotelial, induce miocitosis, degeneración miofibrilar y fibrosis reparativa; sucede entonces hipoperfusión e isquemia miocárdica microvascular, vasoconstricción y vasodilatación anormales y posteriormente, microtrombosis, mediadas por endotelina, eicosanoides (tromboxano A₂) y neuraminidasa parasitaria (la cual remueve el ácido siálico de las membranas de las células miocárdicas), produciéndose finalmente microaneurismas y dilatación miocárdica.⁶

Posteriormente, por reacciones de hipersensibilidad retardada mediada principalmente por linfocitos T CD8+, diversos antígenos parasitarios² como la cruzipaina y la calreticulina, inducirían reacciones cruzadas autoinmunes contra epítopes o proteínas humanas estructuralmente similares, tales como componentes de la mielina y de nervios periféricos, la miosina y actina cardíacas o receptores autonómicos², que producen daño tisular inflamatorio progresivo, principalmente mediado por interferón-gamma^{5,6}. El sistema inmunitario no induce la eliminación del parásito, sino solo su "control biológico"; el cual, cuando finalmente se pierde, se rompe la "tolerancia inmunológica". Se ha descrito polimorfismos en varios genes inflamatorios, lo cual también puede explicar la diferente susceptibilidad, daño tisular y nivel de respuesta inmune protectora en los pacientes.^{7,8}

Por lo tanto, son 3 los mecanismos propuestos del daño neuronal autonómico: la interacción directa del parásito con los tejidos del huésped, el daño inflamatorio perigangliónico, y la reacción autoinmune antineuronal. Estas interacciones están influenciadas por la genética del parásito y del huésped, pudiendo determinar la resistencia a la infección o alteraciones en la respuesta efectora y autoinmunidad.^{2,5-9}

El daño ganglionar intramural inicial en el miocardio es principalmente parasimpático y segmentario; también sucede denervación simpática, pero existe hiperactividad simpática

en esta etapa ("cardiomiopatía parasimpático-priva"), la cual se ha relacionado a la muerte súbita y a la posterior progresión de la dilatación miocárdica.² Los anticuerpos contra receptores muscarínicos M₂ y contra receptores adrenérgicos β₂ han sido implicados en la patogenia de la disautonomía chagásica y en otras miocardiopatías; estos anticuerpos generan activación de dichos receptores, produciéndose un efecto "tipo-agonista": disminuye la concentración de adenosínmonofosfato cíclico y aumenta la de guanosínmonofosfato cíclico, que inhiben las corrientes de calcio, con el resultante efecto inotrópico y cronotrópico negativos.^{10,11} Se perpetúa entonces, el ciclo de cardiotoxicidad por catecolaminas, miocitosis e insuficiencia cardíaca.^{5,11}

EVIDENCIA FISIOPATOLÓGICA Y CLÍNICA

A nivel cardiovascular, las manifestaciones más notables del síndrome disautonómico son la bradicardia sinusal, que es independiente al daño estructural del nodo sinusal inducido por el parásito; y la hipotensión arterial marcada, cuya forma más característica es la hipotensión ortostática, independiente del compromiso ulterior de la función contráctil miocárdica⁴. Estas alteraciones se deben a bloqueo lento y progresivo de los receptores neuromusculares y vasculares hasta que se establece prácticamente la denervación completa. También se observan anomalías en la repolarización ventricular, que son el sustrato para la génesis de arritmias ventriculares y muerte súbita.^{4,12}

La función autonómica en los pacientes chagásicos se ha explorado mediante pruebas clínicas como la maniobra de Valsalva, la prueba de inclinación ("tilt test"), la prueba de hiperventilación, entre otras; pruebas electrocardiográficas, como la variabilidad de la frecuencia cardíaca; farmacológicas, como la prueba de administración de atropina, de propranolol o de tiramina y la prueba de sensibilidad barorrefleja; y bioquímicas, como la determinación de las concentraciones plasmáticas o urinarias de noradrenalina.^{2,4,12} En general, los pacientes presentan bradicardia e hipotensión arterial en ausencia de daño miocárdico, el cual en realidad, muchas veces existe pero es indetectable; se ha observado falta de ascenso de la presión arterial diastólica ante la bipedestación y ausencia de respuestas reflejas ante la maniobra de Valsalva, disminución de la sensibilidad o índice barorreflejo y reactividad disminuida ante maniobras como hiperventilación, tos y exposición al agua fría.^{2,4} En pacientes más sintomáticos y con evidencia clara de compromiso miocárdico, está ausente la respuesta refleja al estrés o a estímulos de provocación de sudoración y baja concentración de noradrenalina ("hipoactividad simpática").⁴

Como en las otras cardiopatías dilatadas, la predicción de la muerte súbita cardíaca en los pacientes chagásicos es desafiante.^{12,13} Existe evidencia del importante rol que juega la disautonomía chagásica en la génesis de las arritmias

ventriculares y la muerte súbita,^{14,15} pero existen controversias con respecto a su presentación clínica, su prevalencia y al beneficio de la terapia farmacológica y no farmacológica.¹⁶

REFERENCIAS

1. Mott KE, Hagstrom JW. The pathologic lesions of the cardiac autonomic nervous system in chronic Chagas' myocarditis. *Circulation* 1965; 31: 273-286.
2. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* 2007;115:1109-23.
3. Teixeira ARL, Nitz N, Guimaro MC, Gomes C, Santos-Buch CA. Chagas disease. *Postgrad Med J* 2006;82;788-798.
4. Iosa D, Dequattro V, De-Ping Lee D, Elkayam U, Caeiro T, Palmero H. Pathogenesis of cardiac neuro-myopathy in Chagas' disease and the role of the autonomic nervous system. *Journal of Autonomic Nervous System* 1990; S83-S88.
5. Teixeira ARL, Hecht MM, Guimaro MC, Sousa AO, Nitz N. Pathogenesis of Chagas' Disease: Parasite Persistence and Autoimmunity. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24:592-630.
6. Machado FS, Jelicks LA, Kirchoff LV, Shirani J, Nagajyothi F, Mukherjee S et al. Chagas Heart Disease: Report on Recent Developments. *Cardiol Rev* 2012; 20: 53-65.
7. Cunha-Neto E, Dzau VJ, Allen PD, Stamatiou D, Benvenuti L, Higuchi ML, Koyama NS, Silva JS, Kalil J, Liew C. Cardiac Gene Expression Profiling Provides Evidence for Cytokine Pathway as a Molecular Mechanism in Chagas' Disease Cardiomyopathy. *Am J Pathol* 2005; 167: 305-313.
8. Drigo SA, Cunha-Neto E, Ianni B, Cardoso MR, Braga PE, Faé KC, Nunes VL, Buck P, Mady C, Kalil J, Goldberg AC. TNF gene polymorphisms are associated with reduced survival in severe Chagas' disease cardiomyopathy patients. *Microbes Infect* 2006; 8: 598-603.
9. Martins M, Cunha de Alencar B, Vasconcelos JR. . Acquired Immunity against *Trypanosoma cruzi* Infection and Vaccine Development. In: Teixeira A, Marina Vinaud M, Castro AM, Bentham Science Publishers, "e-book", 2011. Pág. 94-98.
10. Beltrame SP1, Auger SR, Bilder CR, Waldner CI, Goin JC. Modulation of M(2) muscarinic receptor-receptor interaction by immunoglobulin G antibodies from Chagas' disease patients. *Clin Exp Immunol* 2011;164:170-9
11. Ribeiro AL, Giménez LE, Hernández CC, de Carvalho AC, Teixeira MM, Guedes VC, Barros MV, Lombardi F, Rocha MO. Early occurrence of anti-muscarinic autoantibodies and abnormal vagal modulation in Chagas disease. *Int J Cardiol* 2007; 117:59-63
12. Morillo CA. Effects of Chagas' disease on cardiac autonomic reflex function. In: Tentori MC, Segura EL, Hayes DE, editors. Arrhythmia management in Chagas' disease. Armonk, NY. Futura Publishing Co., Inc.; 2000. p. 51-66.
13. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi GG, Hasslocher-Moreno A, Sousa AS, Scanavacca MI. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med* 2006;355: 799-808.
14. Gutiérrez O, Garita E, Salazar C. Thoracoscopic sympathectomy for incessant polymorphic ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis. A case report. *Int Journal Cardiol* 2007; 119: 255-257
15. Medei E1 Pedrosa RC, Benchimol Barbosa PR, Costa PC, Hernández CC, Chaves EA, Linhares V, Masuda MO, Nascimento JH, Campos de Carvalho AC. Human antibodies with muscarinic activity modulate ventricular repolarization: basis for electrical disturbance. *Int J Cardiol* 2007;115:373-80.
16. Barbosa MP, Rocha MO, Lombardi F, Ribeiro AL. ICDs in Chagas heart disease: the standard treatment for secondary prevention of sudden death [letter]. *Europace* 2013; 15:1383-4.