

Los fenómenos disautonómicos en los infectados por T. Cruzi

Las recomendaciones del consenso y el convenio Asociación Carlos Chagas/INSSSEP

Prof. Dr. Jorge F. Yanovsky
Grupo Biótica

El Consenso Internacional sobre Etapa Indeterminada de la Enfermedad de Chagas convocado por el Comité de Enfermedad de Chagas de FAC, la Red Argentina de Chagas, el Consejo de Miocardiopatías y Enfermedad de Chagas de la Sociedad Interamericana de Cardiología y la Red Continental de Enfermedad de Chagas **ha realizado recomendaciones para la búsqueda de signos que alerten precozmente sobre anomalías que pudieran ser interpretadas como de riesgo para una progresiva enfermedad cardíaca y eventualmente muerte súbita.**

En el acompañamiento de todos los afiliados del INSSSEP, conforme el Convenio **Instituto de Seguridad Social, Seguros y Préstamos de la Provincia del Chaco y la Asociación Carlos Chagas para la vigilancia médica activa del mal de Chagas de la República Argentina**, se procurará intensificar la búsqueda de manifestaciones que incrementen la presunción de disautonomía y disfunción endotelial.

La disautonomía en la parasitosis ha sido sospechada o reconocida casi a poco del descubrimiento (Chagas 1922)¹. Desde la década del '60, **luego de los hallazgos de Koberle²**

(1961) que demostraron cuantitativamente la destrucción de neuronas del SNA, son numerosos los investigadores que procuraron sistematizar los procedimientos para poner en evidencia la existencia de desequilibrios entre las actividades autonómicas. Se ha sostenido crecientemente la existencia de una disfunción vagal que expresa en grados variables y **desuniformes** una depresión de la actividad parasimpática con hiperactividad simpática relativa. Son varios los autores que han intentado correlacionar la muerte súbita de los parasitados con la hiperactividad simpática **(Iosa y col. 1990³, Junqueira 1998⁴, Baroldi y col. 1997⁵, Marin-Neto 1998⁶)**. Esto último en el contexto de un deterioro endotelial con disfunción que inviabiliza la respuesta a los estímulos que promueven la producción de óxido nítrico, se traduciría en vasoespasmos o se expresarían como una **resistencia vascular periférica (RVP) que devienen en una limitación del flujo sanguíneo con la consecuente anoxia de los tejidos no suficientemente irrigados⁹.**

La mayoría de los fenómenos que acompañan al mecanismo antes descrito han sido constatados. Ello

vale tanto para la vasomoción paradojal estudiada como respuesta de las coronarias a la perfusión con acetilcolina o estímulos vagales intensos (test del puño en hielo) **(Acquatella y col.7 , Pérez Baliño y col.8) como para los hallazgos (del grupo de Morillo)⁹** sobre resistencia vascular periférica. Los autores señalan que: *“En sujetos asintomáticos seropositivos a T. cruzi se presentan alteraciones tempranas en la función vascular, mediada por un incremento exagerado en la descarga de la eferencia simpática dada por un aumento en la resistencia vascular periférica asociada a una probable alteración en la producción endotelial de óxido nítrico (ON) y a una menor respuesta muscular al ON administrado de manera exógena. Esas alteraciones de los mecanismos de regulación del sistema cardiovascular del paciente chagásico asintomático, podrían participar en el daño progresivo de la microvasculatura miocárdica y contribuir al desarrollo y progresión de la miocardiopatía chagásica”*. El compromiso microvascular con restricción del flujo coronario en reposo y con esfuerzo en presencia de angiocoronariografías normales ha sido ampliamente estudiado y expuesto por el grupo de **Marin-Neto, Simoes y otros¹⁰**.

La existencia de manifestaciones disautonómicas ha sido descrita en otras enfermedades crónicas como la sífilis, el SIDA, el lupus eritematoso, la diabetes, etc. En los pacientes infectados con T. cruzi existe, a diferencia de esas otras patologías, un hecho relevante de tipo causal para entender la depresión parasimpática más arriba mencionada. Se trata de la existencia en un 30 a 35% de los parasitados de anticuerpos contra receptores M2 que bloquean o destruyen las células que los expresan. Estos anticuerpos, descubiertos en la década del '90 por un equipo conducido por los investigadores Leonor y Enri Borda¹¹, están asociados en los parasitados, con manifestaciones electrocardiográficas de disautonomía (modificaciones en la variabilidad de la frecuencia y trastornos en la repolarización¹²).

La depresión parasimpática por bloqueo o destrucción de los receptores muscarínicos nos ha permitido hipotetizar como ya lo hicimos con anterioridad en este foro, sobre una potencial actividad de reforzamiento de la hiperactividad adrenérgica mediante la propia acetilcolina. Siguiendo los hallazgos experimentales de Buccino y col. (1966)¹³ **sugerimos que la acetilcolina que está mediando una estimulación vagal y que no logra unirse a receptores M2 por estar bloqueados o desaparecidos, podría actuar sobre receptores nicotínicos de células cargadas de noradrenalina y liberarla**. La diferente distribución de los receptores M2 (con una presencia significativamente mayor en las aurículas)^{14,15} podría determinar que su bloqueo o destrucción haga mucho más susceptible a los ventrículos a un efecto proadrenérgico de la acetilcolina. Este enfoque permitiría explicar porque podría disociarse la acción bradicardizante agonista sobre la aurícula del efecto arritmogénico sobre el ventrículo.

Atendiendo a lo señalado por Baranchuk en una intervención previa en este Foro, no existe por ahora una forma rigurosa de establecer el riesgo de muerte súbita por cuantificación de algún indicador disautonómico, pero está admitido, escribe, una significativa asociación entre ambos fenómenos.

Nuestra orientación en la atención regular de los afiliados con serología reactiva es a desarrollar un algoritmo que permite exaltar la sospecha de disautonomía y otras **manifestaciones precoces que han sido consideradas por Rassi como incidentes en el score de riesgo de muerte súbita¹⁶**.

En relación a lo recién expuesto aspiramos a que en los 30 a 40.000 afiliados al INSSSEP, que se detecten como serológicamente reactivos para T. cruzi se investigue sistemáticamente la presencia de **anticuerpos anti-muscarínicos**, se practique en todos ellos **Holter de 24 horas y Ecografía bidimensional Doppler**. Esto en

concordancia con lo recomendado por el consenso. Esta instrumentación podrá ser aplicada en forma universal y sistemática. **Es de más compleja práctica el electro de 12 derivaciones simultáneas para detectar trastornos de repolarización sugeridos por incrementos en la dispersión del QT. Otro tanto ocurre con la investigación de la disfunción endotelial mediante centellograma miocárdico de perfusión.**

Entendemos que el volumen de información que surgirá de una atención esmerada y homogénea de los infectados permitirá establecer correlaciones de valor para la estratificación de los riesgos y su modificación mediante acciones terapéuticas.

En la acumulación de saber médico lo dominante ha sido en general la confirmación histórica de observaciones asociativas entre síntomas, síntomas y signos o de signos entre sí. Para que esta metodología de confirmación histórica de los supuestos resulte apropiada, debe involucrar muchas observaciones (muchos miles de pacientes) y numerosos observadores que actúen a la par con criterios consensuados.

El 70% de la práctica médica privada en la Provincia del Chaco se realiza prestando servicios al INSSSEP. Esto posibilita niveles de organización de la actividad médica, para un seguimiento con maximización de la homogeneidad, de singular valor asistencial y cognoscitivo. Sería más difícil de estructurar un seguimiento de alcances numéricos similares en otros ámbitos de la atención médica.

La cobertura económico financiera de esta atención, a la que nos referiremos en una próxima intervención, está considerada como parte de una asistencia médica regular y no opera con recursos fuera de los habituales en la medida que los infectados por T. cruzi representan numéricamente la patología que a mas afiliados afecta simultáneamente.

De las instrumentaciones que promovemos y para estimular el deba-

te, las propuestas, sugerencias o reflexiones sobre ella, haremos breves exposiciones en relación al status del conocimiento. Comenzaré por las AC anti M2 e invitaré a otros a expresarse sobre el ECG, Holter y el Ecodopler.

1. Los anticuerpos antimuscarínicos están presentes desde casi el inicio de la infección. Es de resaltar el comentario de Cutrullis¹⁷ quien señaló que los encontraron en un 65% de los agudos. Este dato es importante porque nosotros estudiamos con Andrés Ruiz y A.M. de Rissio¹⁸ 350 niños con infección confirmada pero fuera del período agudo y la prevalencia fue como en los adultos del 20 al 35%. **Debemos prestar atención al hecho que los anticuerpos contra M2 lo son en relación a una estructura antigénica para la cual naturalmente existe un status inmunológico de tolerancia. La aptitud para responder a epitopes presentes en el parásito está seguramente asociada a la ruptura de esa tolerancia. Esta por acción de antígenos miméticos se asocia a los grados de similitud y diferencias entre los dominios antigénicos y la determinación genómica de compatibilidad.**

Es posible que una presencia inicial más intensa del estímulo antigénico, por mayor parasitemia, como acontece en la fase aguda, logre respuestas para el parásito. La caída de la parasitemia puede acompañarse, habida cuenta de la tolerancia, a un rápido decremento de las reactividades para los dominios antigénicos más próximos a la tolerancia. Mitelman y col. han observado que la asociación entre anticuerpos antimuscarínicos y manifestaciones electrocardiográficas de disautonomía, medida por incremento en la dispersión del QT, crece con la evolución etarea¹⁹.

Independientemente de lo anterior los pacientes con dispersión del QT incrementado y sin otros signos cardiológicos, en un 95% de los casos

tienen asociados anticuerpos antimuscarínicos¹⁹. Entre tanto un 50 a un 60% de los pacientes que también tienen anticuerpos contra M2 no tienen signología electrocardiográfica atribuible a manifestaciones disautonómicas¹⁹.

2. Los trabajos experimentales del grupo de los Borda²⁰ y del equipo de Campos de Carvalho²¹ en Brasil muestran que los AC anti M2 tienen en el inicio de su interacción con el receptor un efecto agonista, es decir tienen una aptitud muscarínica neutralizable por atropina. Esto es observable tanto en relación al inotropismo y el cronotropismo en corazón aislado de ratón, como en la perfusión de corazón aislado de conejo. **En este caso se observan prolongaciones del QT en relación lineal con los niveles de dispersión del QT de los pacientes en los que se obtuvieron los sueros perfundidos en el estudio²¹.** Estas manifestaciones también son neutralizables por atropina. Una cuestión a evaluar es en condiciones de ensayo similares a las comentadas, el utilizar corazón de conejo infectado. Los efectos inmunofarmacológicos podrán ser más complejos. **Hay que resaltar que el volumen de sangre que fluye por las coronarias es tan significativo y la cantidad de moléculas con función agonista es en oportunidades tan alto, sin que tenga acción para el caso la acetilcolinesterasa, que cualquier consecuencia de tipo farmacológica podría ser esperable, más aún si el corazón infectado presentase un endotelio vascular deteriorado.**

3. Existen evidencias experimentales que la neutralización de los anticuerpos anti M2 en ratones infectados aborta la aparición de la disfunción cardiaca que se evidencian en los controles no tratados. (L.Sterin-Borda, E. Borda y col. 2002²²). Esto nos permitiría suponer que la desaparición de estos anticuerpos en los tratados parasitologicamente, como hipotetiza el Dr. Mordini, sería un dato de valor pronóstico en cuanto al desarrollo de enfermedad. Trabajos experimentales del equipo de Cam-

pos de Carvalho²³ en ratones infectados y tratados con benznidazol van en esa dirección. **Los mismos investigadores encuentran que la presencia en pacientes chagásicos de Ac anti M2, está asociada no solo a un incremento en la dispersión del QT, sino también a la aparición de áreas cardiacas eléctricamente inactivas** (50% de los infectados con Ac anti M2 y 0% en los que no los tienen), Este grupo considera que la detección de anti M2 es un signo de mal pronóstico evolutivo²¹. Igual observación hizo el Dr. Auger en una reciente intervención en este Foro (24) y en su presentación en el XXXVI Congreso Argentino de Cardiología²⁵.

4. Experimentalmente ha sido observado que la sola presencia de anticuerpos anti M2 no constituye factor desencadenante de daños. Ratones inmunizados contra un péptido representativo del segundo loop del receptor muscarínico, que desarrollan anticuerpos que reaccionan contra células inducidas a expresar el M2, no provocan ninguna anomalía en los tejidos o el funcionamiento cardiaco de los animales con presencia significativa de anti M2²⁶. Esto nos hace sugerir que esta clase de anticuerpo **son una condición necesaria pero no suficiente** para desencadenar los fenómenos de vasoespasmo y arritmias al que se lo ha encontrado fuertemente asociado.

Es de destacar que el otro factor coadyuvante a la arritmogénesis sería la disfunción endotelial. Ella progresa con la edad y es posible que su suma con el anti M2 sea de acción más enérgica sobre los vasos que la de uno solo de ellos. La propia disfunción endotelial podría eventualmente explicar el agravamiento de la evolución cardiaca en los infectados sin anti M2, **aunque con mayor intensidad cuando el anti M2 está presente.**

Esto es lo que parecería sugerir la comunicación del Dr. Auger cuando muestra que si bien el agravamiento evolutivo es significativamente mayor

(95%) en los infectados con anti M2, hay un 35% que también se agrava sin presencia de este último. Lo anterior nos permite sospechar que se podrían lograr mejorías evolutivas revirtiendo alguno de los fenómenos que hemos destacado y no necesariamente el de todos sin exclusión.

En relación a lo recién expuesto, **cabe darle mucho valor al carácter farmacológico activo de los anticuerpos contra receptores a neurotransmisores.** Esto se ha puesto de manifiesto en la **miocardiopatía idiopática dilatada** en la que predominan AC anti receptores adrenérgicos. La sustracción en estos pacientes de todas las inmunoglobu-

linas por inmunoadsorción, con reposición de la IgG con moléculas provenientes de sujetos sanos, se expresa con una acelerada modificación (en términos de horas) de las variables hemodinámicas en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada²⁷⁻²⁸.

Parecería entonces que eliminar la presencia de anticuerpos contra receptores a neurotransmisores con acción agonista podría ser un objetivo de valía en la mejoría evolutiva de los infectados. Tal vez esto pueda manejarse hacia el futuro con distintas alternativas terapéuticas. Esto podría ir desde la curación parasitológica hasta la inmunoadsorción específica mediada por plasmafe-

resis o la neutralización de los AC circulantes por suministro parenteral de péptidos antígenicos representativos del M2.

Por otra parte la amplia experiencia que la cardiología está adquiriendo en el tratamiento de la disfunción endotelial podría tener amplia y pertinente aplicación en la enfermedad de Chagas crónica.

Referencias

1. Chagas C, Villela E, - Forma cardíaca da Trypanosomíase americana. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 14:5-61, 1922.
2. Koberle F - Pathology and pathological anatomy of Chagas' disease. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, 51:904-929, 1961.
3. Iosa D, Dequattro V., Lee D.D.P., Elkayam U, Caeiro T, Palmero H. Pathogenesis of cardiac neuro-myopathy in Chagas disease and the role of the autonomic nervous system. Journal of the Autonomic Nervous System, 30:S83.S-88, 1990.
4. Junqueira Jr. L.F - Disfunção autonómica cardíaca. In: Porto C.C. (ed) Doenças do coração. Prevenções e tratamento. Brasília: Universidade de Brasília, 1998. p.306-311.
5. Baroldi G, Oliveira S.J.M., Silver M.D. - Sudden and unexpected death in clinically "silent" Chagas disease. A hypothesis. International Journal of Cardiology, 58:263-268, 1997.
6. Marin-Neto J.A. - Cardiac dysautonomia and pathogenesis of Chagas' heart disease. International Journal of Cardiology, 66:129-131, 1998.
7. Torres F., Acquatella H., Candado J. Et al. - Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' disease. Am Heart J. 1995; 129:995-1001.
8. Redruello M., Masoli OI., Pérez Baliño N., et al. Endothelial dysfunction in Chronic Chagas' disease. Assessment with 99m Tc sestamibi SPECT cold pressor test and intracoronary acetylcholine. J Nucl Cardiol 2003;10:9-26.

- 9.** Guzmán J.C., León H., Casas J.P., García R.G., Silva F.A., Bermúdez J, López-Jaramillo P., Morillo C.A. - Disfunción autonómica y vascular en la fase asintomática de la enfermedad de Chagas. *Revista Colombiana de Cardiología* Marzo/Abril 2004 Vol. 11 N° 2 105-113.
- 10.** Hiss F.C., Lascala T.F., Maciel B.C., Marín-Neto J.A., Simoes M.V. - Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Am Cardiol.* 2009;2 164-172.
- 11.** Sterin-Borda L. Antiadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996; 54:149-156.
- 12.** Pinho Ribeiro A.L., Díaz Giménez L.E., Quintero Hernández C.C., Campos de Carvalho A.C., Martins Teixeira M., Costa Guedes V., Lins Barros M.V., Lombardi F., da Costa Rocha M.O. Early occurrence of anti-muscarinic autoantibodies and abnormal vagal modulation in Chagas disease. *Int Journal of Cardiology* 117 (2007) 59-63.
- 13.** Buccino R.A., Sonnenblick E.H., Cooper E., Braunwald E. - Direct positive inotropic effect of acetylcholine on myocardium. *Circ Res* 1966; 19:1097-1108.
- 14.** Camillon de Hurtado M.C. - Acción del sistema neurovegetativo sobre el corazón. *Fisiología Humana de Houssay*. Capítulo 30 pag. 367-377. 7ma. Edición 2004.
- 15.** Brodde O.E., Michel M.C. - Adrenergic and muscarinic receptors in the human Heart - *Pharmacological Reviews* - Vol. 51, Issue 4, 651-690, December 1999.
- 16.** Rassi A.Jr., Rassi A., Little W.C., et col. - Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas Heart Disease. *The New England Journal of Medicine*. Vol 355: 799-808. Number 8 (2006).
- 17.** Cutrullis R. - Chagas Disease Forum - Argentine Federation of Cardiology - CETIFAC 2 Septiembre 2010.
- 18.** Yanovsky J.F. - Prevalencia de anticuerpos contra receptores muscarínicos en grupos de pacientes con infección por *Trypanosoma cruzi* en distintos centros de América Latina. 6to. Congreso Internacional de Cardiología por Internet - 2009.
- 19.** Mitelman J., Jiménez L., Acuña L., Tomasella M., Cicarelli F., Pugliese O., Sturgeon C., Carradori J. - Anticuerpos antirreceptores a neurotransmisores y su correlación con la alteración de la dispersión del QT y de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Reblampa* 2006;19(3).
- 20.** Goin J.C., Perez Leiros C., Borda E., Sterin-Borda L. - Interaction of human chagasic IgG with the second extracellular loop of the human heart muscarinic acetylcholine receptor: functional and pathological implications. *The FASEB Journal* Vol. 11:76-83 1997.
- 21.** Medei E., Pedrosa R.C., Benchimol Barbosa P.R., Costa P.C., Hernández C.C., Chaves E.A., Linhares V., Masuda M.O., Nascimento J.H., Campos de Carvalho A.C. - Human antibodies with muscarinic activity modulate ventricular repolarization: Basis for electrical disturbance. *Int Journal of Cardiology* 115 (2007) 373-380.
- 22.** Sterin-Borda L., Joensen L., Bayo-Hanza C., Esteva M., Borda E. - Therapeutic use of muscarinic acetylcholine receptor peptide to prevent mice Chagasic cardiac dysfunction. *J Mol Cell Cardiol* 34, 1645-1654 2002.
- 23.** Garcia S., Ramos C.O., Senra J.,F.V., Vilas-Boas F., Rodrigues M.M., Campos de Carvalho A.C., Ribeiro dos Santos R., Soares M.B.P. - Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas disease decreases cardiac alterations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Apr. 2005 p. 1521-1528.
- 24.** Auger S. - Chagas Disease Forum - Argentine Federation of Cardiology CETIFAX - 26 de Agosto 2010.
- 25.** Auger S., Gomez G, Dionisio G, Oliva M, Goin J.C. - Influencia de la presencia de anticuerpos antimuscarínicos M2, en el desarrollo de disautonomía y enfermedad cardiovascular en pacientes Chagásicos - XXXVI Congreso Argentino de Cardiología - Octubre 2010.
- 26.** Peter J.C, Tugler J., Eftekhari P. et col. - Effects on heart rate of an anti M2 acetylcholine receptor immune response in mice - *The FASEB Journal* Vol 19 June 2005.
- 27.** Hershko A.Y., Naparstek Y. - Removal of pathogenic autoantibodies by immunoadsorption. *Ann N.Y. Acad.Sci* 2005; 1051:635-646.
- 28.** Yanovsky J.F. - Enfermedad de Chagas: Estrategia Terapéutica: la inmunoadsorción - 5to Congreso Internacional de Cardiología por Internet 2007.