

Archivos de Cardiología de México

Volumen **72**
Volume

Suplemento **1**
Supplement

Enero-Marzo **2002**
January-March

Artículo:

Miocardiopatía dilatada específica.

La cardiopatía chagásica crónica en el

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio
Chávez

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*

Miocardopatía dilatada específica. La cardiopatía chagásica crónica en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Víctor Manuel Monteón-Padilla,* Gilberto Vargas-Alarcón,** Maité Vallejo-Allende,*** Pedro A Reyes****

Resumen

Las miocardiopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades del corazón. Las primarias se clasifican como dilatadas (MD), hipertróficas, restrictivas y arritmogénicas. Las primeras son las más comunes. Cuando se identifica un agente etiológico se habla de una MD específica. En esta presentación se revisan aspectos de la epidemiología, el diagnóstico y las opciones terapéuticas de una de ellas, la cardiopatía chagásica crónica (CCC) desde la perspectiva de la experiencia ganada en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. La enfermedad de Chagas existe en México y en consecuencia, hay CCC. Se estima en 5,000 el número de casos con MD manifiesta y grave. En el país, el territorio por debajo del Trópico de Cáncer y de 2,000 a 2,500 m snm es área que potencialmente favorece la infección vectorial. El diagnóstico clínico, epidemiológico y seroinmunológico es obliado. No hay terapéutica satisfactoria aún.

Summary

SPECIFIC DILATED CARDIOMYOPATHY. CHRONIC CHAGASIC CARDIOMYOPATHY IN THE INCICH

Cardiomyopathies are a heterogenous group of heart ailments. Some of them are primary myocardial diseases and are classified as dilated, hypertrophic, restrictive and arrhythmogenic. Dilated cardiomyopathies (DCs) are the most common. Sometimes it is possible to identify an etiologic agent, in that case we talk about a specific dilated cardiomyopathy. Here in, we review one of these specific DCs, the so called Chronic Chagasic Cardiopathy (CCC) from the point of view of our personal experience at the Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Chagas' disease is present in Mexico, therefore CCC is also present. We estimate that 5,000 people, suffer CCC with severe symptoms. In Mexico, Chagas' disease occurs below the Tropic of Cancer and between 2,000-2,500 m above sea level, in this area there is a real risk for vectorial infection, mainly in rural villages. Clinical diagnosis should be supported by epidemiological and seroepidemiological confirmatory data. There is not appropriate therapy yet for this condition.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. Miocardopatía dilatada específica. Cardiopatía chagásica crónica.

Key words: Chagas' disease. Dilated cardiomyopathy. Chronic chagasic cardiopathy.

Las miocardiopatías, cardiomiopatías en el mundo de habla inglesa, son enfermedades primarias del miocardio con disfunción cardíaca. Se clasifican como dilatada (MD), hipertrófica, restrictiva y arritmogénica, algunos incluyen un "cajón de sastre" en el que engloban "otras". Esa clasificación sancionada por la Or-

ganización Mundial de la Salud, distingue a las miocardiopatías primarias de las secundarias, pues el corazón puede lesionarse en enfermedades metabólicas, endocrinas, inflamatorias y tóxicas, genéticas e infectoparasitarias.¹ Las miocardiopatías en general son raras, unas más raras que otras. Un paciente con MD, la más común,

* Sección de Inmunoparasitología. Departamento de Inmunología.

** Sección de Inmunogenética. Departamento de Fisiología.

*** Subdirección de Sociomedicina.

**** Dirección de Investigación.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D. F.). Tel. 5573 2911 ext. 1223. Fax 5573 09 26 <preyes44@yahoo.com>

ofrece mil facetas al médico. Cuando es posible identificar la causa de la MD, tenemos una MD específica; si se trata además de un problema de Salud Pública en México, podremos circunscribir el tema. En esa tesitura la MD asociada a infección con *Tripanosoma cruzi*, la cardiopatía chagásica crónica (CCC) será objeto de esta presentación.

Esta enfermedad empieza a ser estudiada entre nosotros y que, como sucede en Latinoamérica, parece tener un enorme impacto en la salud de los mexicanos; no tiene un tratamiento antiparasitario efectivo en su fase crónica y tiene muchos aspectos de interés biomédico y social, pondremos énfasis, por supuesto, en los avances que se han dado en nuestra casa en lo que toca a la investigación de la CCC.

Aspectos generales

En 1909 Carlos Chagas encontró un insecto vector, un parásito hemático y tisular en mamíferos, y finalmente una nueva enfermedad humana. En 1916, el mismo Chagas y su compatriota Vianna describieron la cardiopatía chagásica. Costó esfuerzo lograr que la nueva enfermedad se reconociera en América del Sur, Chagas en Brasil y Mazza en Argentina necesitaron casi 20 años para que las autoridades de salud prestaran atención a lo que hoy se sabe es un problema mayor de Salud Pública con 90×10^6 sujetos viviendo en riesgo de infección y unos 18×10^6 infectados en Sudamérica.² En México la enfermedad se reconoció en 1936, Mazzotti encontró 2 casos parasitémicos en Oaxaca, en los primeros años del Instituto, Días, Perrín y Brenes publicaron una encuesta serológica en Apatzingán, Michoacán que encontró seropositivos, y en 1950 Aceves identificó el primer caso humano de CCC, pero todo eso se olvidó y pasaron muchos años en los que perdió interés la enfermedad de Chagas y las autoridades sanitarias consideraron *a priori* que no había enfermos en México. Esa situación comenzó a cambiar a fines de los 70's y hoy se acepta que en el país, por abajo del Trópico de Cáncer y de 2,000 m snm, hay entre 500,000 y 1,000,000 de infectados y que tenemos varias decenas de miles de sujetos con enfermedad crónica y al menos unos 5,000 con CCC manifiesta. La CCC en México es, probablemente, la primera causa de MD específica y cada vez es más frecuente que el cardiólogo la reconozca si tiene acceso a los métodos seroinmunológicos que le identifican.

Epidemiología

La contribución del Instituto en la epidemiología de la enfermedad de Chagas se inicia con la encuesta de Apatzingán, pionera en México; y con la descripción del primer caso de CCC. A partir del renovado interés en la enfermedad hemos contribuido en el pasado con estudios en la región de Loxicha en Oaxaca, donde una encuesta en pacientes consecutivos mostró 29 de 100 sujetos que acudieron a un centro de salud con anticuerpos anti *T. cruzi*. En el municipio chiapaneco de Chilón, con un diseño epidemiológico, encontramos prevalencia serológica de 33%. En San Andrés Mímiahuanapan Puebla, con muestreo epidemiológico estricto fue de 10%. En contraste, una encuesta hecha en Aguascalientes entre sujetos que acudían a consulta, no permitió identificar seropositivos.

En fechas recientes se han añadido datos sobre otra región rural chiapaneca, allí Mazariegos hizo una encuesta por muestreo voluntario en varias comunidades y encontró niños menores de 10 años seropositivos, lo que habla de transmisión reciente. En la zona rural poblana, una localidad llamada Palmar de Bravo en el área de Tecamachalco-Tehuacán, situada a unos 2,100 m snm, se hizo una encuesta entre voluntarios de la población económicamente activa, mostró seropositividad de 3%, al hacer estudios ECG entre los voluntarios que eran seropositivos o seronegativos, las alteraciones de la conducción, principalmente BIRDHH se "cargan" en el grupo seropositivo, con 50% de los ECG anormales, en tanto en los seronegativos sólo 16% de los ECG mostraron alguna anomalía.

En la zona de Palmar de Bravo se identificó como reservorio doméstico al perro, con seropositividad de 5% y el vector fue *T. infestans*, mismo que no aparece por arriba de 2,500 m snm.

En el Istmo, un estudio en colaboración con cardiólogos locales, mostró que la mayoría de los pacientes con MD que son vistos en Salina Cruz, tienen anticuerpos a *T. cruzi* y son presumiblemente sujetos con CCC, todos vienen de poblados rurales de la zona.³

La información mexicana aún es incompleta, recuerda lo que es bien conocido. La epidemiología de la infección por *T. cruzi* en México no es distinta a la de toda América Latina y en México, la impresión, resultado de nuestros estudios y de otros publicados sugiere que por abajo del Trópico de Cáncer, a la altura de Tampico, y sobre todo debajo de 2,000 m snm tenemos triato-

minos infectados y casos humanos de infección vectorial en zonas rurales. Hay el riesgo de que, ante la migración intranacional e internacional, se dé “urbanización” de la infección. Por ejemplo, en la Encuesta Seroepidemiológica Nacional de hace unos años, Tijuana, BC, ocupó un sitio importante como foco de seropositivos.⁴ Esa situación obliga a considerar la vigilancia epidemiológica en los servicios de Medicina Transfusional. En el Banco de Sangre del Instituto hemos encontrado, usando IFI y ELISA y pruebas confirmatorias, que 3 de cada 1,000 donadores tienen anticuerpos anti *T. cruzi*, son asintomáticos y tienen ECG de alta resolución normal, es decir, son chagásicos indeterminados, y son donadores potencialmente riesgosos.⁵

La recomendación de incluir ensayos serológicos específicos para anticuerpos a *T. cruzi* aparece ya en la Norma Técnica Oficial de Banco de Sangre y obliga en todo México.

Diagnóstico

Por su naturaleza y localización el Instituto no recibe casos agudos infectados con *T. cruzi*, ha habido unos pocos, pero son excepción. Vemos pacientes adultos, generalmente en la 4ª ó 5ª década de la vida que acuden por MD con todo su cortejo sintomático y signológico, sujetos con trastornos del ritmo y/o la conducción, es decir cardiopatas. No hay ninguna característica clínica que, *per se*, señale, siquiera oriente que la enfermedad es de origen parasitario, ese es hecho conocido y corroborado por nosotros, de modo que a la clínica, que es la de la enfermedad cardíaca, hay que añadir datos de otra índole.

Unos son epidemiológicos, hay que aplicar un cuestionario *ad hoc* que reseña lo que se sabe de la enfermedad de transmisión vectorial y explora la posibilidad de infección iatrogénica por transfusión, así como con morbilidad o factores precipitantes, como es el alcoholismo. Es muy importante recordar que el interrogatorio sobre el origen y la calidad de la vivienda, convivencia con animales y hacinamiento se refieren a los primeros años de la vida, pues como en otras parasitosis, en la infección chagásica vectorial se adquiere en los primeros años de vida, generalmente antes de cumplir 5 años, y en muchos casos la infección no es reconocida.

Tenemos así dos de los tres apoyos que requerimos para el diagnóstico. El epidemiológico, el clínico, falta demostrar el contacto con parásito o éste mismo.

En la fase crónica de la infección, es la que presenta la población que acude al Instituto, la identificación del parásito en sangre circulante o en tejidos es muy difícil. El hemocultivo, con características peculiares sobre todo por el largo tiempo de observación que requiere, permite aislar el parásito y confirma plenamente el diagnóstico en 29% de los casos en nuestra experiencia.⁶ El xenodiagnóstico, que no se usa porque requiere de conservar una colonia de triatomíneos libres de contaminación, y supone un manejo bastante complicado que incluye el rechazo del paciente a ser picados por los triatomíneos de mal aspecto, no da mejores resultados, de modo que es práctica consensada y aceptada buscar en lugar del parásito, la evidencia seroinmunológica del contacto, que es permanente. Se usan al menos 2 métodos validados en cada laboratorio interesado en el diagnóstico. Los métodos más comunes son los de hemaglutinación, de inmunofluorescencia indirecta (IFI) y ELISA. En nuestro caso hemos validado los 2 últimos, la IFI se hace sobre epimastigotes de cultivo. Usamos la cepa Ninoa, aislada de sujeto humano en Oaxaca, cultivada en medio BHI y cosechada en fase logarítmica, permite preparar laminillas con el parásito fijado que son cubiertas con diluciones del suero humano, lavadas y cubiertas con un segundo anticuerpo fluoresceinado dirigido contra Ig humana en una clásica reacción indirecta. Títulos mayores de 1:32 son considerados indicativos de la presencia de anticuerpo IgG específico contra *T. cruzi*.

Para ELISA usamos parásitos cultivados, una mezcla de epi y tripomastigotes, que son lisados y centrifugados para obtener un antígeno crudo. Éste, ligado a un pozo de plástico sirve como fase sólida para la reacción con suero humano, en un segundo tiempo, después de lavar extensamente se añade un anticuerpo de chivo anti IgG humana, marcado con peroxidasa. Si hay una reacción de color eso indica que el suero en cuestión contiene anticuerpos específicos contra *T. cruzi*. La prueba se ha estandarizado y un valor por arriba de la media + 5 DE obtenida en una población no expuesta, se considera positiva.

Estas pruebas han sido confrontadas con los resultados obtenidos en otros laboratorios y han mostrado una concordancia muy importante y estadísticamente significativa, índice $\kappa > 0.8$, de modo que su validación permite el uso clínico con fines diagnósticos.⁷

Se cuenta también con una prueba de electroinmunotransferencia, un Western blot, que permi-

te identificar anticuerpos del hospedero que reconocen diferentes péptidos antigénicos del parásito. Algunos de esos péptidos son "antígenos dominantes" por que existen a través de diferentes fases y/o son reconocidos por humanos en diferentes fases de la evolución de la enfermedad, así podemos definir cuáles corresponden a infectados y cuáles a enfermos. Ese WB no se usa de rutina, sólo en casos especiales y en estudios de investigación.

Hasta aquí tenemos reseñada la capacidad actual para buscar anticuerpo contra *T. cruzi*, es decir, la prueba de la respuesta inmune específica que señala a individuos que tuvieron contacto con el parásito en algún momento de su vida.

Hace falta revisar qué podemos hacer para identificar al parásito.

El *T. cruzi* es un organismo peculiar, entre otras cosas tiene una gran mitocondria, el cinetoplasto, situado en la base del flagelo. En el cinetoplasto hay DNA del parásito, diferente del DNA del hospedero. Se ha desarrollado un método de biología molecular que permite expandir segmentos del DNA del cinetoplasto y reconocer si hay o no DNA parasitario en sangre o tejidos humanos. Así tenemos una herramienta que permite reconocer productos del *T. cruzi* en sujetos humanos. No se usa en forma rutinaria en el diagnóstico, llegado el caso, ante dudas, se puede recurrir a este método, que, por otra parte es muy útil en estudios de investigación.⁸ Cabe señalar, además, que se ha desarrollado capacidad para hacer estudios inmunohistoquímicos que han logrado identificar componentes parasitarios depositados en tejidos humanos, y con esa capacidad se pudo identificar, 20 años después del deceso, la presencia de *T. cruzi* en tejidos de uno de los casos reconocidos en la clínica en 1977.

Una breve mención sobre autoinmunidad. Desde 1974 se aceptó, con poca crítica, que en la CCC hay autoanticuerpos. Ahora se sabe que es cierto, pero también los hay en otras MD, y nada prueba que esos anticuerpos sean patogénicos, pueden ser epifenómeno sin mayor relevancia. Estudios recientes en nuestro laboratorio han restado valor diagnóstico a los anticuerpos antiovario. No niego que puede haber una contribución inmune o autoinmune en la CCC, pero su contribución clínica es asunto no resuelto aún.⁹

Finalmente, hay una pregunta central ¿por qué unos sujetos infectados, los menos, hacen enfermedad y otros no? Un enfoque para resolver esa cuestión puede ser inmunogenético, así que se

ha iniciado el estudio del complejo mayor de histocompatibilidad, y de los genes de clase II, para buscar características de los pacientes con CCC y chagásicos indeterminados en cuanto a ese marcador biológico. Los resultados, esperanzadores, son aún preliminares.

Opciones terapéuticas

La tripanosomosis americana, la enfermedad de Chagas, es una triste realidad en México, probablemente es problema de salud pública regional al menos y sus consecuencias tardías son de interés del cardiólogo; que contamos ya con medios diagnósticos apropiados, pero ¿y qué podemos ofrecer al enfermo?

En lo cardiológico se maneja la CCC como una MD. Se manejan las arritmias y los trastornos de la conducción de acuerdo a lo que sea más apropiado en el estado del arte de la terapéutica moderna cardiológica.

¿Se hace trasplante ortotópico del corazón? No, a menos que se cuente con medios para hacer un tratamiento antiparasitario efectivo, pues al inmunosuprimir, dado que hay persistencia del parásito en los tejidos humanos, en músculo, en adipocitos, en macrófagos, se genera una enfermedad parasitémica y parasitaria tisular hiperaguda, de manejo difícil y mal pronóstico.¹⁰

El manejo antiparasitario. Las drogas útiles en la fase aguda, los imidazólicos, beznidazol y nifurtimox, no tienen utilidad reconocida en la CCC. A pesar de estudios mediocres en la literatura, una reciente y exhaustiva búsqueda, con criterios estrictos de medicina basada en evidencia, no permitió identificar estudios aleatorios controlados y con intención de tratamiento que aseguren que el manejo con imidazólicos tiene un lugar en la terapia antiparasitaria en la forma crónica con expresión clínica de la enfermedad a nivel cardiaco. Lo mismo sucede con el uso de alopurinol, mata Leishmanias y tripanosomas en el laboratorio, falla en la clínica. Otras drogas imidazólicas derivadas de antimicóticos no han podido llegar a estudios clínicos, tal vez sean muy tóxicas o su farmacología sea inadecuada. Por el momento no hay manejo antiparasitario en la CCC.

Vacuna. Se sabe que una proteína, una transialidasa (TS) de los tripomastigotes, la forma infectante del *T. cruzi*, es decisiva para la interacción entre el parásito y las células humanas, necesaria para la infección celular así como factor para la evasión del parásito de los mecanismos de inmunidad innata que controlan las infecciones.

Esa TS induce directamente síntesis de IL6 y tiene un papel poco claro aún en la patogenia de la infección. Lo importante es que es antigénica. Los anticuerpos anti TS marcan la terminación de la fase inicial de infección. Hay un gen identificado que controla la síntesis de TS y se podría, en teoría, sintetizar TS o fragmentos de TS *in vitro*, inmunizar con éstos y tal vez proteger a un animal de modo que se evite la infección. Una vacuna, ahora no disponible, podría resolver la amenaza que hoy día el *Trypanosoma cruzi* y la pobreza ciernen sobre 90 millones de latinoamericanos. En ese punto cabe señalar que la atención a los enfermos con CCC no es barata, recientemente hemos estimado que, en el Instituto, atender un caso en consulta-hospital-consulta cuesta entre 4 y 9,000 dólares al año, y si se trata de un paciente en el escenario urgencia-hospital-consulta, el costo va de 6 a 12,000, sólo en costo directo, sin incluir insumos especiales como puede ser un marcapaso. Tampoco se tomó en cuenta el costo indirecto por trabajo perdido, ni los costos intangibles por efectos sobre la organización familiar, social y otras acciones del enfermo.¹¹ Huelga decir que los enfermos que atendemos son casi exclusivamente clasificados como 1 y

2, es decir, subsidiados, de modo que el costo de su atención recae en el erario federal.

La vacunación sería mucho menos costosa, amortizaría sin duda lo que pueda costar su investigación.

Colofón

La CCC es un problema de salud pública al menos en algunas zonas de la República Mexicana, existe información epidemiológica que lo sostiene. Hay medios de diagnóstico seroinmunológico susceptibles de aplicación clínica y hay también medios para confirmar la interacción entre *T. cruzi* y hospedero en casos de duda diagnóstica. No hay un manejo apropiado de la enfermedad más allá del control de la falla cardíaca y los trastornos del ritmo y conducción, pero no se conoce un medio efectivo de eliminar el parásito en sujetos con CCC donde es posible que la persistencia tisular del parásito sea un factor facilitador de la lesión cardíaca. Existe, en teoría al menos, la posibilidad de desarrollar una vacuna que evitaría, de ser efectiva, un costo nada despreciable atribuible a gasto directo asociado a la MD chagásica. Son necesarios mayores estudios en diversas disciplinas para lograr el control de esta parasitosis con impacto en cardiología.

Referencias

1. BRANDENBURG RO, CHAZOV E, CHERINA G, MARTÍN V, ORINIUS E, GOODWIN JF, ET AL: *Report of the WHO/ISFC Task Force on definition and classification of cardiomyopathies*. Circulation 1981; 64: 437A-438A.
2. OPS/OMS 1994: *Las condiciones de salud en las Américas*. Publicación Científica N° 549.
3. MORENO RM, SÁNCHEZ PL, MUÑOZ JL, MONTEÓN VM, REYES PA: *Cardiopatía chagásica en Tehuantepec. Informe preliminar*. Arch Cardiol Mex 2001; 71: 43-9.
4. VELASCO O, VALDESPINO R, TAPIA B, SALVATIERRA C, GUZMÁN C, MAGOS A, ET AL: *Seroepidemiología de la enfermedad de Chagas en México*. Salud Publ Mex 1992; 34: 186-92.
5. MONTEÓN-PADILLA VM, HERNÁNDEZ N, GUZMÁN-BRACHO C, ROSALES-ENCINA JL, REYES PA: *American Trypanosomiasis (Chagas' Disease) and blood banking in México City: seroprevalence and its potential transfusional transmission risk*. Arch Med Res 1999; 30: 393-8.
6. MONTEÓN-PADILLA VM, NEGRETE GC, REYES PA: *Chronic chagasic Cardiopathy with parasitemic state (Preliminary report)*. Arch Med Res 1996; 27: 335-7.
7. MONTEÓN VM, GUZMÁN-BRACHO C, FLORIÁN-VERDUGO J, RAMOS-ECHEVERRÍA A, VELASCO-CASTREJÓN O, REYES PA: *Diagnóstico serológico de la enfermedad de Chagas: autosuficiencia y concordancia interlaboratorios*. Salud Publ Mex 1995; 37: 232-5.
8. MONTEÓN-PADILLA VM, REYES PA, ROSALES-ENCINA JL: *Detección de Trypanosoma cruzi en muestras experimentales por el método de reacción en cadena de la ADN polimerasa*. Arch Inst Cardiol Mex 1994; 64: 135-43.
9. KIERSZENBAUM F: *Chagas' disease and the autoimmune hypothesis*. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 210-23.
10. BOCCHI EA, BELLOTTI G, UIP D, KALIL J, HIGUCHI M DE L, FIORELLI A, ET AL: *Long term follow up after Heart transplantation in Chagas' Disease*. Transplant Proc 1993; 25: 1329-30.
11. VALLEJO-ALLENDE M, MONTENEGRO P, REYES PA: *¿Cuesta menos prevenir que tratar la cardiopatía chagásica Crónica? Costos directos mínimos en un hospital de Cardiología*. En prensa.