

Mecanismos de control neural cardíaco en la Enfermedad de Chagas. Implicaciones terapéuticas. (*)

Diego F. Dávila, José H. Donis, Argenis Torres M., Gabriela Bellabarba, Maria Navas, Galeno Sardi, Carlos J. Vásquez, William Madariaga, Carlos F. Gottberg, Osman Rossell.
Centro Cardiovascular, Departamento de Fisiopatología, Departamento de Biología, Departamento de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias. Universidad de Los Andes Mérida. Venezuela

Resumen

De acuerdo con la Teoría Neurogénica, la progresiva dilatación ventricular izquierda de los pacientes cardiopatas chagásicos, se debe a la destrucción de las neuronas cardiacas vagales durante la fase aguda de la enfermedad. Nuestros resultados indican, por el contrario, que las anomalías parasimpáticas cardiacas son muy probablemente manifestaciones tardías y compensatorias de la enfermedad cardiaca chagásica. La mayoría de los cardiopatas, no chagásicos, tienen atenuados los mecanismos parasimpáticos cardiacos. Simultáneamente, los mecanismos simpáticos están hiperactivos. En estos pacientes, los medicamentos modernos, que frenan la hiperactividad simpática, prolongan la vida y retardan la dilatación ventricular. En los pacientes chagásicos se desconoce el status funcional del Sistema Simpático Cardíaco. Nosotros creemos que este importante aspecto fisiopatológico cañisico, así como sus posibles implicaciones terapéuticas, deberla ser estudiado.

Abstract

Cardiac autonomic control mechanisms in Chagas' heart disease. Therapeutic implications.

According to the Neurogenic Theory the progressive dilatation of the cardiac chambers, of chagasic patients, is due to a destruction of the cardiac vagal neurons. However, the results of our investigations indicate that the cardiac parasympathetic abnormalities, described in chronic Chagas' heart disease, are compensatory mechanisms secondary to the progressive ventricular dilatation. Cardiac parasympathetic abnormalities, and a reciprocal sympathetic hyperactivity, are also present in non-chagasic cardiac patients. Modern medical treatment, with sympatholytic drugs, prolongs life and preverents ventricular dilatation in' these non-chagasic cardiac patients. In Chagas' heart disease the pathophysiology of the cardiac sympathetic system, as well as its therapeutic implications, is unknown.

El mecanismo por el cual el *Trypanosoma cruzi* produce la enfermedad cardiaca chagásica crónica es aún desconocido. Una de las teorías más aceptadas, para intentar explicar el papel del parásito en la forma crónica de la enfermedad, es la Teoría Neurogénica Según esta teoría, el *Trypanosoma cruzi* destruiría, durante la fase aguda de la enfermedad, las neuronas cardiacas vagales postganglionares del corazón de los pacientes infectados. El consiguiente predominio del sistema simpático cardíaco sería el responsable del daño miocárdico (Koberle, 1959).

La Teoría Neurogénica fue propuesta por el profesor Fritz Koberle de la Universidad de Ribeirao Preto (Brasil). El profesor Koberle fundamentó su teoría en observaciones realizadas en pacientes chagásicos, que habían fallecido como consecuencia de su enfermedad cardiaca. En efecto, este investigador brasileño encontró que el número de neuronas vagales postganglionares estaba muy reducido en los corazones chagásicos dilatados. Sin embargo, aquellos corazones no dilatados, tenían un número de neuronas apenas ligeramente reducido. En base a estos hallazgos, el profesor Koberle consideró que había una relación de

causa-efecto entre la reducción del número de neuronas y el daño del corazón (Koberle, 1974).

Nosotros hemos conformado un grupo de trabajo para estudiar la inervación autonómica cardíaca de los pacientes chagásicos. Nuestra hipótesis de trabajo establece que, de acuerdo con la Teoría Neurogénica, la inervación parasimpática cardíaca debería estar alterada en los estadios iniciales de la enfermedad cardíaca chagásica humana y experimental (Dávila, et al., 1987; Dávila et al., 1988). Para demostrar nuestra hipótesis estudiamos pacientes chagásicos que se encontraban en diferentes estadios evolutivos de la enfermedad. Nuestros resultados indican que el daño miocárdico aparece antes de que se detecten anomalías de la inervación parasimpática cardíaca. En efecto, los mecanismos parasimpáticos estaban alterados en los pacientes chagásicos que tenían sus corazones dilatados; mientras que, los pacientes chagásicos con daño miocárdico localizado y ventrículos de tamaño normal o ligeramente dilatados no tenían anomalías parasimpáticas cardíacas. En otras palabras, las anomalías parasimpáticas aparecen **tardíamente** en el curso de la enfermedad cardíaca chagásica humana (Casado, et al., 1990; Dávila et al., 1988b; Fuenmayor et al., 1988; Torres et al., 1989).

En animales de laboratorio, infectados experimentalmente con *Trypanosorna cruzi*, encontramos que la inervación cardíaca vagal estudiada a las 3 semanas de la inoculación no era diferente a la de los animales usados como controles (Dávila et al., 1988c; Gouberg et al., 1988).

¿Cómo conciliar nuestros resultados con los hallazgos de los investigadores brasileños? Las dos posiciones parecerían diametralmente opuestas. En efecto, nosotros consideramos que las anomalías parasimpáticas son consecuencia de la enfermedad (Dávila et al., 1989; Dávila et al., 1991); mientras que, ellos

sostienen que estas anomalías son la causa de la enfermedad (Oliveira et al., 1988). Un análisis objetivo de los resultados de ambas investigaciones muestra, por el contrario, que tanto los hallazgos morfológicos del profesor Koberle como nuestros resultados funcionales tienen un denominador común: la dilatación ventricular. En consecuencia, la reducción del número de neuronas cardíacas vagales y las anomalías funcionales de la inervación parasimpática cardíaca son muy probablemente manifestaciones tardías y compensatorias de la enfermedad cardíaca chagásica. Por consiguiente, estas dos alteraciones deberían ser consideradas **consecuencia** y no causa de la enfermedad.

¿Cuál es la importancia actual de los hallazgos morfológicos y funcionales, sobre la inervación del corazón de los pacientes chagásicos? El tratamiento médico del paciente chagásico crónico se limita, a las arritmias cardíacas y a la falla del corazón como bomba (Carrasco, 1986). Por el contrario, el tratamiento moderno del paciente cardíopata no chagásico se lleva a cabo, entre otras, con drogas que tienden a frenar la hiperactividad simpática cardíaca (Swedberg et al., 1990; Von Olshausen et al., 1988; Packer, 1990). Este nuevo enfoque terapéutico se debe, en parte, a que la mayoría de las enfermedades cardíacas tienen alteraciones morfológicas y funcionales del sistema parasimpático cardíaco (Amorim et al., 1982; Goldstein et al., 1975). Simultáneamente, los pacientes cardíopatas asintomáticos y sintomáticos tienen un progresivo aumento de la actividad simpática cardíaca (Francis et al., 1988; Francis et al., 1990). Los medicamentos modernos, que frenan la hiperactividad simpática prolongan la vida del paciente cardíopata sintomático (Swedberg et al., 1990; Von Olshausen et al., 1988) y más aún, retardan la progresiva dilatación ventricular izquierda (Sharpe et al., 1988; Lamas et al., 1991; Sharpe et al., 1990) de los pacientes que han sufrido un infarto cardíaco. En consecuencia, si los pacientes chagásicos tienen

alteraciones parasimpáticas cardíacas, que parecen relacionadas con la progresiva dilatación ventricular izquierda; es pertinente preguntarse:
 1.- ¿Los pacientes chagásicos también tienen una progresiva hiperactividad simpática cardíaca?
 2.- ¿Qué pasaría con la progresiva dilatación del corazón chagásico, si los pacientes recibieran "tempranamente" medicamentos que frenen la hiperactividad simpática?

Por las razones expuestas, creemos que estos aspectos fisiopatológicos y terapéuticos deberían ser investigados en los pacientes cardiopatas chagásicos.

Referencias

AMORIM DS, OLSEN ECJ. 1982. Assessment of heart neurons in (dilated) congestive cardiomyopathy. Br. Heart J. 47:11-15.

CARRASCO HA. 1986. *Enfermedad de Chagas (Trypanosomiasis Americana)*. En: ALMEIDA DF, BRANDI SP (eds. Manual de Cardiología Clínica. Fondo Editorial Acta Científica Venezolana. Caracas; pp. 149-163.

CASADO J, DAVILA DF, DONIS JH, TORRES A, PAYARES A, COLMENARES R, GOTTBORG CF. 1990. *Electrocardiography abnormalities and left ventricular systolic function in Chagas' heart disease*. Int. J. Cardiol., 27:55-62.

DAVILA DF, DONIS JH, FUENMAYOR AJ, TORRES A, NAVAS M. 1987. *Sistema nervioso autónomo cardíaco y función ventricular izquierda en la Enfermedad de Chagas*. Avances Cardiológicos 7:11-14.

DAVILA DF, DONIS JH, FUENMAYOR AJ, TORRES A, NAVAS M, ROSSELL R. 1988a. *Alteraciones parasimpáticas cardíacas. ¿Causa o consecuencia de la enfermedad chagásica?* Bol. Soc. Res. M. Int. (San Cristóbal), 1:8-11.

DAVILA DF, DONIS JH, FUENMAYOR AJ, TORRES A, GOTTBORG CF. 1988b. *Heart rate response to atropine and left ventricular systolic function in Chagas' heart disease*. Int. J. Cardiol, 21:143-153.

DAVILA DF, GOTTBORG CF, DONIS JH, TORRES A, FUENMAYOR AJ, ROSSELL O. 1988c. *Vagal stimulation and cardiac slowing in acute chagasic myocarditis*. J. Auton. Nerv. Syst. 25:233-234.

DAVILA DF, ROSSELL O, DONIS JH. 1989. *Cardiac parasymphetic abnormalities. Cause or consequence of Chagas heart disease?* Parasitology Today, 5:327-329.

DAVILA DF, ROSSELL O, DONIS JH, GOTTBORG CF, TORRES A. 1991. *Cardiac parasymphetic innervation in Chagas' heart disease*. Medical Hypothesis, 35:80-84.

FRANCIS GS, RECTOR ST, COHN JN. 1988. *Sequential neurohumoral measurements in patients with congestive heart failure*. Am. Heart J. 116:1464-1470.

FRANCIS GS, BENEDICT C, JOHNSTONE DE, KIRLIN PC. 1990. *Comparison of neuroendocrine activation in patients with and without congestive heart failure (Solvd)*. Circulation 82:1724-1729.

FUENMAYOR AJ, FUENMAYOR AM, DONIS JH, TORRES A, RODRIGUEZ L, GOTTBORG C., DAVILA DF. 1988. *The Valsalva Maneuver. A test of the functional status of cardiac innervation in chagasic myocarditis*. Int J. Cardiol 18:351-356.

GOLDSTEIN RE, DAVIS GD, STAMPERF M, EPSTEIN SE. 1975. *Impairment of autonomically mediated heart rate control in patients with cardiac dysfunction*. Cir. Res 36:571-578.

GOTTBORG CF, DONIS JH, TORRES A, FUENMAYOR AJ, DAVILA DF. 1988. *Heart rate changes in rats with acute chagasic myocarditis*. Transact. Royal Soc. Trop. med & Hyg., 82:851-852.

KOBERLE F. 1974. *Pathogenesis of Chagas' Disease*. In: Trypanosomiasis and Leishmaniasis with special reference to Chagas' Disease. (Ciba Foundation Symp. 20). Elsevier, Amsterdam, pp. 137-158.

KOBERLE F. 1959. *Cardiopatía Parasimpático Privada*. Munch Med. Wochenschr 101:130-1310.

LAMAS GA, PFEFFER MA. 1991. *Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: Clinical course and beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition*. Am. Heart J, 121: 1194-1202.

OLIVEIRA JSM, MARIN-NETO JA. 1988. *Editorial Note: Parasympathetic impairment in Chagas' heart disease: Cause or consequence?* Int. J. Cardiol. 21:153-156.

PACKER M. 1990. *Role of the sympathetic nervous system in chronic heart failure*. Circulation 82 (Suppl. I): 17-111.

SHARPE N, MURPHY J, SMITH H, HANNAN S. 1990. *Preventive treatment of asymptomatic left ventricular dilatation after myocardial infarction*. Eur. Heart J. 11:S147-S156.

SHARPE N, MURPHY J, SMITH H, HANNAN S. 1988. *Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction*. Lancet 1: 255-259.

SWEDBERG K, ENEROTH P, KJEKSHUS J, SNAPINN S. 1990. *Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure*. Am. J. Cardiol 66: 40D-45D.

TORRES A, DONIS JH, NAVAS M, FUENMAYOR AJ, GOTTBORG CF, DAVILA DF. 1989. *Comportamiento del segmento ST, durante el ejercicio isométrico, en pacientes chagásicos con aneurisma apical ventricular izquierda*. Arch. Inst. Cardiol. México, 59:499-504.

VON OLSHAUSEN KE, KRANKENHAUS E. et al. 1988. *The German and Austrian xamoterol study group: Double blind placebo controlled study of digoxin and xamoterol in chronic heart failure*. Lancet. 1:489-493.