

## ARTÍCULO ORIGINAL

## Valorar la Asociación de Pruebas Diagnósticas Incruentas para la Detección de Alteraciones Funcionales Miocárdicas Autonómicas y Endoteliales en la Enfermedad de Chagas

Dr. Jorge Mitelman<sup>1</sup>, Dra. Luisa Gimenez<sup>2</sup>, Dr. Luciano Acuña<sup>3</sup>, Dr. Claudio González<sup>3</sup>

### Resumen.

**Objetivo:** Describir la frecuencia de alteraciones en un conjunto de pruebas diagnósticas no en pacientes con Chagas crónico sin patología demostrada y con patología, respecto de sujetos controles no chagásicos. **Metodología:** en un estudio transversal de dos años de duración se incorporaron 288 individuos, 120 controles (78 mujeres); 154 con serología positiva para Chagas (2-3 reacciones), 114 crónicos sin patología demostrada (73 mujeres) y 54 crónicos con patología (40 mujeres). A todos se les realizó señales promediadas (PVT), variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) por Holter de 24 horas, dispersión del QT, detección serológica de antireceptores muscarínicos (AA) y ultrasonografía de arteria humeral (EE). La valoración estadística se realizó con Chi<sup>2</sup>, Test T o Mann-Whitney, ANOVA. **Resultados:** Los enfermos chagásicos crónicos con patología tuvieron una edad significativamente mayor que los controles y los crónicos sin patología demostrada, sin diferencia significativa entre sexos. Se registró diferencia significativa entre pacientes del grupo de crónicos sin patología y con patología en relación a los controles en alteraciones de PVT, VFC, EE, AA. Dicha diferencia no se evidenció con dispersión del QT ya que fue significativamente diferente entre los tres grupos. Hubo diferencia estadísticamente significativa en la tasa de abandonos entre crónicos sin patología demostrada ex indeterminados. La mortalidad fue significativamente superior en crónicos (sin diferencias entre controles y ex indeterminados). **Conclusiones:** Los test utilizados resultaron significativamente positivos en sujetos chagásicos. Estudios prospectivos deberán aclarar si estos resultados se nutren de una base fisiopatológica común o serán útiles para predecir algún tipo de lesión. La utilidad de estos métodos en la detección de eventuales daños miocárdicos subclínicos, deberán ser confirmados con estudios como la biopsia endomiocárdica. (*Revista Guatemalteca de Cardiología Vol.23, No.1, Enero – Junio 2013, pag:16-20*)

**Palabras Clave:** Chagas período crónico, potenciales ventriculares tardíos, señales promediadas, Variabilidad de la frecuencia cardíaca, Dispersión del QT, anticuerpos antireceptores muscarínicos, estudio endotelial por Dopplers.

### INTRODUCCIÓN

En el ámbito clínico persisten dudas e incógnitas sobre los mecanismos que intervienen en la evolución de la enfermedad de Chagas, porque algunos pacientes presentan manifestaciones severas como arritmias graves y aún muerte súbita, y otros no. El *Tripanosoma cruzi* afectaría la función cardíaca en forma compleja.<sup>(1)</sup> Se presentan alteraciones tempranas en la función vascular, asociada a una probable alteración en la producción endotelial de óxido nítrico (ON).<sup>(2)</sup>

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. También se han planteado entre otros mecanismos que las alteraciones autonómicas presentes en la fase asintomática de la enfermedad de Chagas estarían relacionadas con una alteración en la función del endotelio que compromete los reflejos de adaptación del sistema cardiovascular.<sup>(3,4,5)</sup>

El uso de otras herramientas diagnósticas revelarían hallazgos anormales en aproximadamente 20 a 30 % de los pacientes asintomáticos con ECG normal: esta tasa de anormalidades es de magnitud similar a la de los pacientes que desarrollan enfermedad clínica (Reunión expertos TDR/OPS 2005).<sup>(6)</sup> Desarrollos en la electrocardiografía de alta resolución,<sup>(7)</sup> del estudio de las alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca,<sup>(8)</sup> dispersión del QT, detección de anticuerpos antimuscarínicos,<sup>(9,10)</sup> y la ultrasonografía para el estudio endotelial<sup>(11)</sup> han permitido estudiar manifestaciones subclínicas de esta enfermedad.

### OBJETIVOS

1.- Hospital Municipal de Agudos Teodoro Alvarez, Unidad Cardiología Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fundación HA Barcelo. 2.- Hospital Municipal de Agudos Teodoro Alvarez, Unidad Cardiología, Fundación HA Barcelo. 3.- Fundación HA Barcelo.



Describir la frecuencia de presencia de alteraciones en un conjunto de pruebas diagnósticas no invasivas, de lesiones miocárdicas, anatómicas autonómicas y de función endotelial en pacientes con Chagas en periodo crónico sin patología demostrada (ex indeterminados) y crónicos con patología respecto de controles no chagásicos.

Estimar la probabilidad combinada de positividad entre las pruebas y evaluar la fuerza de asociación, así como las tasas de abandonos y mortalidad.

## MATERIALES Y METODOS

Población: en un estudio transversal de dos años de duración se incorporaron 288 individuos, 120 controles (78 mujeres); 154 con serología positiva para Chagas (2 a 3 reacciones), según criterios del Instituto Nacional de Parasitología Dr. Mario Fatala Chaben (Reacción de hemoaglutinación indirecta positiva con títulos  $>1/32$ , método de Elisa positivo y el test de inmunofluorescencia positivo con títulos  $>1/32$ ), 114 crónicos sin patología demostrada ex indeterminados (73 mujeres) y 54 crónicos con patología (40 mujeres). A todos ellos se les realizó examen clínico, análisis de laboratorio, electrocardiogramas, radiografías de tórax, ecocardiograma; estudios de premeditación de señales (electrocardiografía alta resolución), estudio de la variabilidad de frecuencia por Holter, dispersión del QT y ultrasonografía Doppler y estudio de anticuerpos antireceptores muscarínicos. Fueron excluidos del estudio los pacientes que presentaron factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, tabaquismo), alcoholismo, endocrinopatía u otro tipo de enfermedad con repercusión cardíaca.

Para la electrocardiografía de alta resolución se utilizó el equipo GBI ECG-PS, que usa la plaqueta de adquisición de datos ECG Galix de alta resolución, registrando una media de 350 ciclos. Las señales se registraron a través de las tres derivaciones bipolares, ortogonales Z, Y, X, promediándose las mismas. El análisis se realizó mediante el sistema de dominio de tiempo, la frecuencia de corte utilizada fue de 40hz. El filtro digital utilizado fue del tipo Butterworth de cuarto orden con procesamiento bidireccional. Los valores aceptados como normales fueron los criterios del Expert Consensus Document (QRS  $<114$  msec, RMS  $40 > 20$  uV LAS40  $< 38$  msec) considerando positivos la anomalía de los tres.

Para la variabilidad de la frecuencia cardíaca, se registró durante 24 hrs. mediante un grabador Holter de estado sólido de tres canales, marca Galix modelo GBI-3 S con tarjeta de memoria. Las mediciones se efectuaron en el dominio del tiempo y de frecuencia de acuerdo con las recomendaciones de la Fuerza de Tarea del Comité de Electrocardiografía y Electrofisiología<sup>(12)</sup>. En dominio de tiempo se obtuvieron el valor medio del intervalo RR, el desvío estándar del total de los intervalos RR (SDNN; VN:  $141 \pm 39$  msec) el desvío estándar de la media de los intervalos RR registrados cada 5 minutos (SDANN; VN:  $127 \pm 35$  msec), la raíz cuadrada media de la diferencia entre intervalos RR consecutivos (RMSSD; VN:  $27 \pm 12$ ) y la diferencia porcentual entre intervalos RR consecutivos mayor de 50 milisegundos (pNN50; VN:  $>15\%$  como alta variabilidad y  $< 4\%$  como baja variabilidad). En dominio de frecuencia se realizó el análisis espectral y del poder espectral de cada una de las frecuencias: muy baja (VLF  $< 0,04$  Hz) baja (LF  $0,04-0,40$  Hz) y alta (HF  $0,15-0,40$  Hz). Para la relación LF/HF se consideró VN:  $1,5 - 2,0$ .<sup>(13)</sup>

Para dispersión del QT se utilizó un ECG computado de 12 derivaciones sucesivas registradas a una velocidad de 25mm/seg. y un estándar de 0,1mV/mm, examinados por 3 observadores independientes, cegados. Las mediciones fueron realizadas en forma manual, los valores se expresaron en milisegundos (msec), como promedio y desvío estándar (DS). El intervalo QT fue medido desde el comienzo del QRS hasta el final de la onda T por medio de un método tangencial. Cuando la onda U estaba presente, el intervalo QT fue medido desde el vértice de la curva entre la onda T y la onda U, también por medio de un método tangencial. De las 12 derivaciones analizadas el QT máx. considerado fue el que tenía mayor duración y el QT mín. el de menor duración. En concordancia con la Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology se utilizaron como cifras normales los valores  $<60$  msec.<sup>(13,14,15,16)</sup>

Para la ultrasonografía se utilizó ecocardiógrafo marca General Electric Logic 400 MA, midiéndose con transductor de 7,5 MHz el diámetro y flujo de la arteria humeral basal y post isquemia por compresión utilizando Método de Celejmayer<sup>(17,18,19)</sup>. Se consideró anormal cualquier respuesta del



diámetro de la arteria inferior al 10 % del basal.

Para la detección de anticuerpos antirreceptores se utilizó el método de inmunoensayo ELISA (como antígeno se utilizó un péptido sintético cuya secuencia aminoacídica es idéntica al receptor muscarínico colinérgico, cuyos resultados se miden en longitud de onda.<sup>(20,21)</sup>

Las diferencias entre grupos respecto de variables cualitativas fueron estudiadas a través del test de Chi<sup>2</sup>; según el test de Shapiro-Wilk se efectuó a través del test t de Student. En caso de distribuciones no normales de variables cuantitativas se efectuó el test de Mann-Whitney cuando se tratara de dos grupos de datos. En el análisis multivariado de los datos se empleó la regresión logística múltiple (técnica quasi Newton; máxima verosimilitud). La significación estadística se consideró para un nivel de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

No se verificó diferencia significativa en la distribución de sexos según el tipo de patología,  $P=0,3327$ . EE positivo fue significativamente menos frecuente en los controles respecto de crónicos sin patología demostrada (ex indeterminados) o crónicos con patología ( $\chi^2:53,752, P < 0,0001$ ), entre crónicos con patología y ex indeterminados no se registra diferencia significativa ( $P < 0,0001$ ). En relación al PVT se verifica diferencia significativa entre controles y ex indeterminados, no se registra diferencia entre crónicos con patología o ex indeterminados ( $\chi^2:15,509, P=0,0001$ ). Se verifica diferencia significativa en términos de VFC entre controles y ex indeterminados ( $\chi^2:42,823, P < 0,0001$ ), pero no entre ex indeterminados y crónicos ( $\chi^2:28,654, P < 0,0001$ ). Con respecto a la dispersión del QT fue significativamente diferente entre los tres grupos ( $\chi^2:46,022, P < 0,0001$ ). Hubo diferencia significativa ( $\chi^2:44,441, P < 0,0001$ ) en la detección sérica antirreceptores muscarínicos entre controles y ex indeterminados. No se registró diferencia entre ex indeterminados y crónicos. La tasa de abandonos fue significativamente diferente en ex indeterminados. La mortalidad fue significativamente superior en crónicos (sin diferencias entre controles y ex indeterminados). Dadas las escasas diferencias halladas entre crónicos con patología y ex indeterminados en lo que respecta a parámetros electrocardiográficos,

se los agrupó como “casos” y en conclusión del análisis, ajustados por edad, las alteraciones de PVT, VFC y AA se asociaron con el estado de “caso”.

## DISCUSIÓN

Los métodos que hemos utilizado PVT, VFC y EE son reconocidos y aceptados actualmente, para evaluar la cardiopatía coronaria y alguno de ellos (PVT y VFC), también fueron utilizados en Chagas con el fin de encontrar una herramienta de diagnóstico y pronóstico en la infección chagásica, donde del 10 al 30% de los pacientes desarrollará enfermedad cardíaca.<sup>(22,23,24,25,26,27,28,29,30)</sup>

Es trascendente comenzar a enfocar al infectado enfermo chagásico como un sujeto que mediando o no signos evidentes, sufre un proceso inflamatorio crónico en muy diversos tejidos, entre ellos el miocardio, y que estos procesos podrían ser evolutivamente modificables en la medida en que nos interioricemos mas de sus expresiones y características fisiopatológicas, sean estas de naturaleza inmunológica o de otras génesis. Es de resaltar por ejemplo que entre numerosos infectados por *Trypanosoma cruzi* existen en circulación anticuerpos con función farmacológica. Se trata de inmunoglobulinas que reaccionan con la estructura de receptores adrenérgicos y colinérgicos, en ellos provocan el efecto farmacológico propio de esos agonistas; éstas reactividades a su vez pueden ser inhibidas, por los respectivos antagonistas. Simultáneamente con sus propiedades farmacológicas e independiente de ello, estos anticuerpos pueden provocar la destrucción del receptor e instalar una más amplia secuencia de fenómenos inmunofisiopatológicos en el tejido cardíaco u otros. Este tipo de anticuerpos antirreceptores está presente en más del 90% de los individuos con disautonomía. Pero también se encuentran presentes en el 30% de los infectados sin signos clínicos detectables, ¿Serán futuros disautonómicos?<sup>(31,32)</sup> Los anticuerpos mencionados no son más que una muestra de lo mucho que deberíamos estudiar respecto de un “corazón inflamado crónicamente”. Cabe destacar también que el sistema nervioso autónomo modula la respuesta inmunitaria del huésped controlando su susceptibilidad y de este modo desempeña un papel importante en el comienzo y evolución de la enfermedad.



Las publicaciones sobre defectos de perfusión coronaria en los infectados por *T. cruzi*, sin ninguna otra manifestación de alteración funcional<sup>(33)</sup> o las evidencias con igual alcance de los trastornos de la repolarización, o las alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, indican que se debe ser más incisivo y minucioso en el estudio de los pacientes. Esto no es trivial, ya que una alerta precoz y las acciones para incidir en ello podrían modificar el pronóstico sin ser necesariamente acompañada solo con medidas antiparasitarias. Los defectos de perfusión están asociados a disfunción endotelial y los mencionados trastornos eléctricos miocárdicos se los ha vinculado, significativamente, a un incremento de los anticuerpos contra receptores muscarínicos. La posibilidad de impulsar tratamientos para la disfunción endotelial como para el secuestro de los anticuerpos por antireceptores a neurotransmisores deberían de formar parte de una estrategia de prevención de daños más avanzados para la funcionalidad cardíaca.

Los estudios de seguimiento de Pinto Díaz, Puigbo<sup>(34)</sup> señalan que la edad de mayor riesgo y complicaciones es entre los 38-42 años. Esta circunstancia hace imprescindible encontrar métodos incruentos para detectar lesiones precozmente.

En otros estudios clínicos se han reportado que los PVT son sensibles para detectar sustrato arritmogénico en la enfermedad en distintos períodos. Actualmente, son numerosos los grupos de investigación en el análisis de los PVT en Chagas,<sup>(22,23,24)</sup> pero sin información sobre los resultados concluyentes hasta la fecha sobre el valor pronóstico de los mismos. Estudios previos señalan la importancia del compromiso del sistema nervioso autónomo en la patología aguda y crónica de la enfermedad de Chagas. Las alteraciones autonómicas que alcanzarían al 40% de los sujetos chagásicos ya fue reiteradamente demostrado en los estudios de Köberle, hasta los más recientes de Losa con distintas pruebas diagnósticas.

La disfunción endotelial microvascular recientemente ha concentrado mayor atención, comenzándose a estudiar los procesos involucrados en la agresión inflamatoria miocárdica (activación leucocitaria y de citoquinas). Si bien no encontramos en la bibliografía estudios de ultrasonografía en Chagas, este método ha sido probado en el estudio de factores de

riesgos para enfermedad coronaria por Celermajer y otros.<sup>(11,17,18,19,33)</sup> Los tests que utilizamos resultaron positivos sólo en sujetos chagásicos. La concordancia más alta se encontró en VFC, PVT y AA. Si bien la asociación entre pruebas resultaron significativas, estudios prospectivos deberán aclarar si éstos resultados se nutren de una base fisiopatológica común o si predicen o no algún tipo de lesión.

La utilidad de estos métodos en la detección de eventuales daños miocárdicos subclínicos deberán ser confirmados a través de estudios prospectivos que contrasten los resultados de estos test contra los obtenidos a través de una técnica de probada sensibilidad en el diagnóstico de lesiones miocárdicas como es la biopsia endomiocárdica.

Continuará siendo una asignatura preocupante en Chagas, la realización de estudios multicéntricos que demuestren el valor pronóstico y diagnóstico de estos estudios.

Debemos concluir que según nuestro criterio se debería incluir la mayor cantidad de marcadores de riesgo y prácticas cardiológicas posibles, para detectar precozmente la evolución hacia la cardiopatía chagásica, ya que la esperanza de descubrir "el marcador único" es un anhelo pendiente.

#### Bibliografía.

1. Tarleton R Parasite persistence in the etiology of Chagas disease. *International Journal for Parasitology* 2001;31:549-553.
2. Morris S Tanowitz H. Murray W. Pathophysiological Insights into the cardiomyopathy of Chagas' Disease. *Circulation*.1990; 82:1900-1908.
3. Mengel JO, Rossi MA. Chronic chagasic myocarditis pathogenesis dependence of autoimmune and microvascular factors. *Am Heart J*.1992;124:1052-1057.
4. Losa D. Cardioneuropatía chagásica crónica. Patogenia y tratamiento. *La enf. de Chagas y el sistema nervioso*. OPS 1994.6:109-159.
5. Junqueira J. Possible role of autonomic heart dysfunction in sudden death associated with Chagas disease *Arch bras. Cardiol*. 1991.6:429-34.
6. Ghul F, Lazdins J. Reporte del grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas, 2007:1-92.
7. Mitelman J; Gimenez L, et al. Utilización de Métodos Diagnósticos Incruentos para la Detección de Lesiones Miocárdicas en el Período Indeterminado de la Infección Chagásica Crónica. *Rev. Argent. Cardiol*. 2000 ; 68:797-799.
8. Gimenez L, Mitelman J, et al. Anticuerpos antireceptores, autonómicos alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y arritmias en



- sujetos con enfermedad de Chagas. *Rev. Argent Cardiol* 2003; 71: 109-13.
9. Mitelman J, Giménez L, et al. 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;19:155-62.
  10. Gimenez L, Mitelman J, et al. Alteraciones de la dispersión del QT y la fracción de eyección en pacientes chagasicos *Relampa* 200720(2): 74-8.
  11. Mitelman J; Gimenez L y Colab Asociación entre Disfunción Endotelial por Prueba de Isquemia con Eco- Doppler Braquial y Factor Von Willebrand en la Enfermedad de Chagas. *Rev. Argent. de Cardiol.* 2001; 69: Pág. 274-79.
  12. Breithardt G, Cain M, Flowers Standards for analysis of ventricular late potential using high-resolution or signal averaged Electrocardiography: A Statement by a Task Force Committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology. *JAm Coll. Cardiol.* 1991:17:999-1006.
  13. Marek M. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.
  14. Priori SG, Aliot E, Blømstrom C-Lundqvist L. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2001;22: 1378-85.
  15. Surawicz B, Will QT. Dispersion play a role in clinical decision-making? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7(8): 777-84.
  16. Malik M, Camm AJ. Mystery of QTc interval dispersion. *Am J Cardiol* 1997; 49: 785-7.
  17. Kors JA, Herpen G van. Measurement error as a source of QT dispersion: a computerised analysis. *Heart* 1998; 80: 453-8.
  18. Celejmajer D, Sorensen K, Bull y col. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J. Am. Coll Cardiol* 1994;24:1468-74.
  19. Celejmajer D, Adams M, Clarkson P y col. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy adults. *N England J Med* 1996; 334:150-4.
  20. Celejmajer D, Sorensen K, Vanda M non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The Lancet* 1992;340:1111-15.
  21. Sterin Borda L, Borda E. Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of Chagasic peripheral dysautonomia. *Neuro immunomodulation.* 1994;1:284-91.
  22. Borda L, Borda E. Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of Chagasic peripheral dysautonomia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000; 917 (1), 273-80.
  23. Madoery C, Ghindo J, y col. Electrocardiografía de señal promediada en la enfermedad de Chagas. *Rev. Argent. Cardiol.* 1992.vol60;1:93-101.
  24. Madoery C, Guindo J, et al. Electrocardiografía de alta resolución. Potenciales ventriculares tardíos en la enfermedad de Chagas. *Actualizaciones en la enf. de Chagas. Córdoba. Arg.* 1992: 149-59.
  25. Madoery C. Potenciales ventriculares tardíos en la miocardiopatía chagásica crónica. *Capítulos de Cardiol.* 1993; 4:221.
  26. Bigger JT, Fleiss JL, y col. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll. Cardiol.* 1993;21:729.
  27. Vetulli M. La estratificación no invasiva del riesgo de muerte súbita arrítmica. Elizari M. Chiale P. y col. *Arritmias Cardíacas Bases celulares y moleculares, diagnóstico y tratamiento.* Propulsora literaria S.R.L. Bs. As. Arg. 1998:144-57.
  28. Dubner. S Valor de la electrocardiografía ambulatoria en el diagnóstico de las arritmias. *Variabilidad espontánea de la frecuencia cardíaca.* Capítulos de Cardiología. *Arritmias* 1997 5:244-59.
  29. Rossi MA, Ramos SG. Coronary micro vascular Abnormalities in Chagas' disease. *Am Heart J.* 1996;182:207-10.
  30. Rossi MA, Mengel JO. The pathogenesis of chronic Chagas' myocarditis: the role of autoimmune and microvascular factor. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo.* 1992;34:593-99.
  31. Cabral R, Novak L, y colab. Neomicrovasculatura factor activo en la inmunopatología de la cardiopatía chagásica crónica. *Rev. Argent. Cardiol* 2005.73:35-7.
  32. Borda E, Pascual J, et al. A circulating IgG in Chagas' disease which binds to  $\beta$  adrenoceptor of myocardium and modulates its activity. *Clin exp Immunol* 1984;57:679-86.
  33. Bracco M, Sterin-Borda L, et al. Stimulatory effect of lymphocytes from Chagas' patients on spontaneously beating rat atria. *Clin exp Immunol* 1984;55:405-12.
  34. Hiss F, Lascala T, et al. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas cardiomyopathy. *J. Am Coll Cardiol* 2009;2:164-72.
  35. Pinto-Dias J, Kloetzel K. The prognostic value of the electrocardiographic feature of chronic Chagas' disease. *Rev. Inst Med Trop Sao Paulo* 1968, 10:158-62.

