

Un debate necesario

¿El mal de Chagas tiene consecuencias mortales?

Estudios en diversas disciplinas en el mundo actual plantean la necesidad de reevaluar conceptos tradicionales. En la Universidad de Los Andes el trabajo investigativo no escapa a este condicionamiento. Dentro de esta perspectiva, un grupo de investigadores del Laboratorio Multidisciplinario de Investigación Clínico-Epidemiológica, LabMICE, propone que los conceptos tradicionales de la “malignidad pronóstica de la clínica de daño cardíaco” en el mal de Chagas deben ser reevaluados.

Darío Novoa Montero*

Los hallazgos de Carlos Chagas

La enfermedad que comúnmente se conoce como *mal de Chagas*, fue reportada por el científico C. Chagas en 1909, en Brasil, cuando la observó en Berenice, una niña de dos años; José, de ocho años; y Joaquina, de seis. En esos niños describió la forma aguda de la enfermedad y la atribuyó a la presencia del *Tripanosoma cruzi* en la sangre. También estableció el ciclo del parásito en los hospederos invertebrados (triatominos) y en los vertebrados (hombre, rabipelados, cachicamos, gatos, perros y roedores). Chagas continuó sus estudios en una serie de casos clínicos y dijo haber establecido ‘definitivamente’ la patología de esa tripanosomiasis en el *Rezumo geral de estudos etiológicos e clínicos*, e insistió en llamar a la enfermedad “*tireodite parasitaria*”, que, afirmaba, era un signo clínico constante.

Así mismo, distinguió dos formas clínicas de la enfermedad, una que llamó aguda –entre cuyas características estaba la presencia de una puerta de entrada en piel o mucosas, fiebre, escalofríos, malestar general, dolores óseos y musculares, taquicardia, disfagia, tos, diarrea, edema generalizado, hepatomegalia, ganglios linfáticos agrandados, erupción cutánea, cardiomegalia y arritmias –y la forma crónica, que era muy frecuente en las zonas endémicas al *T.cruzi*– que se caracterizaba por los trastornos en el ritmo cardíaco, baja frecuencia

cardíaca. Chagas, basándose en sus observaciones clínicas, insistió en que la ‘*tireodite parasitaria*’ era constante en los pacientes con estos síntomas, y observó la presencia del *T.cruzi* en la sangre de los enfermos. Así mismo, sostuvo que cuando las personas se reinfectaban por *T.cruzi*, el síndrome clínico era más severo, y que el hipotiroidismo y el hiposuprarrenalismo estaban siempre presentes en la enfermedad, que posteriormente se llamó *tripanosomiasis humana*. A lo largo de su carrera, Chagas insistió en que la insuficiencia cardíaca que observaba en los pacientes crónicamente infectados se debía a la ‘preferida y casi constante’ actividad del *T.cruzi* en el músculo cardíaco. Esta presencia la puso en evidencia el anatomopatólogo G. Vianna, que aisló y cultivó el protozooario en conejillos de Indias, en 1911.

El indetenible avance de la ciencia: Nuevas investigaciones refutan la hipótesis de Chagas

Como un importante antecedente tenemos que en 1915, el profesor alemán R. Kraus realizó investigaciones en el norte de Argentina, y, con base en sus resultados, rechazó y refutó que el bocio endémico (*tireodite*) que Chagas había observado en su serie clínica fuera debido a *T.cruzi*, y no encontró casos de la enfermedad como la

describía Chagas, a pesar de que los pacientes que Kraus atendía vivían en casas infectadas por ‘vinchucas’ (‘chipos’ en Venezuela) que son los transmisores del protozoo.

Ante las aseveraciones de Kraus, Chagas reaccionó insistiendo en que tanto las infecciones agudas como las crónicas (incluyendo la miocarditis) eran ‘irrefutablemente’ debidas al *T. cruzi*, y rechazó los argumentos del primero, insistiendo en que el bocio (‘*tireodite*’) sí era producido por el protozoo, mientras que Kraus defendió que correspondía al bocio endémico común en esas zonas de Brasil. Finalmente, en su acalorado debate científico, Kraus se atrevió a decir que “*Chagas es un hombre que investiga en la selva enfermedades que no existen*”. Sin embargo, posteriormente en 1934 –y para el enriquecimiento de la controversia– el médico argentino S. Mazza, reportó casos de la enfermedad como los describió Chagas en la región de Argentina donde Kraus no los había encontrado.

La ULA en el debate científico internacional sobre la enfermedad de Chagas

Desde los años 30 hasta los 60 del siglo XX, centenares de artículos que presentaban los ‘primeros casos’ de enfermedad de Chagas en muchos países de Suramérica y Venezuela invadieron las revistas científicas, como puede revisarse en las recopilaciones bibliográficas de Olivier (1972) y Díaz-Vásquez (1971). El axioma, admitido a priori en las publicaciones de entonces, era que la enfermedad cardíaca endémica rural que se observaba, se debía principalmente a la enfermedad de Chagas. Pero, esa no fue la conclusión a la que llegaron los anatomopatólogos germano-venezolanos, R. Jaffé, K. Brass, H. R. Doehnert, G. Motta, E. Sauertieg y K.H. Salfelder. Este último sintetizó los resultados anatomopatológicos que habían estudiado en Venezuela diciendo: “...desde 1952 a 1977, entre 7.000 autopsias, el miocardio ha sido sistemáticamente examinado tanto en los corazones macroscópicamente afectados, como en los aparentemente sanos. Cerca de 300 (4.2%) presentaron miocarditis (inflamación del músculo cardíaco); 90% fueron miocarditis crónica con infiltraciones celulares y fibrosis (formación de fibras en el músculo cardíaco); y el 10% fueron miocarditis aguda con signos inflamatorios pero sin fibrosis. Sólo dos casos (ambos crónicos) presentaron nidos de amastigotes (forma evolutiva sin flagelos de tripanosoma), que corresponden a verdadera miocarditis chagásica”. Adicionalmente, Salfelder y colaboradores nunca detectaron órganos digestivos gigantes [megas] en las autopsias

de chagásicos crónicos, como habían reportado los investigadores en Brasil.

Con esos antecedentes, el grupo del Laboratorio Multidisciplinario de Investigación Clínico-Epidemiológica de la ULA (Lab-MICE), en una encuesta de frecuencia en todos los adultos de cuatro comunidades rurales de Trujillo entre 1978 y 1982, no encontró diferencias en la proporción de electrocardiogramas (ECG) anormales entre los chagásicos y los no chagásicos (ver **Tabla 1**). Además, cuando hicieron el seguimiento de todos esos adultos entre 1982 y 1989 encontraron que, aunque fue verdad que ‘alguna enfermedad cardiovascular’ figuró como causa subyacente de muerte (57%), las curvas de supervivencia mostraron que al estratificar el grupo de adultos en cuatro subgrupos de acuerdo a que fuesen infectados o no infectados por *T. cruzi*, por una parte, y que presentaran ECG normales o anormales por otra; descubrieron que: a) sobrevivió el 96% de los no chagásicos con ECG normal; b) el 88% de los chagásicos con ECG normal; c) el 82% de los chagásicos con ECG anormal; y d) el 66% de los no chagásicos con ECG anormal. Es decir que la peor supervivencia se dio entre los que tenían el electro-



Foto: Banco de imágenes del CDC/HT.

cardiograma anormal al inicio del estudio, sin que la infección chagásica fuera determinante en el acortamiento de la vida de los adultos observados (Figura 1).

Para dilucidar si los trazos electrocardiográficos eran o no un marcador confiable del daño cardiaco, se realizó un estudio empleando los criterios del *Protocolo de Cardiopatías de la OMS*. Entonces se vio que la incidencia clínica del daño cardiaco entre 1982 y 1989 fue similar entre chagásicos y no chagásicos ($p = 0.16$, no significativa). Finalmente, para dilucidar si las inferencias que se habían hecho en las cuatro comunidades eran deleznable por estar basadas en una 'muestra pequeña', se diseñó una encuesta de prevalencia de múltiple etapa por selección óptima de 2.389 entre 100.000 adultos que vivían o viven en 104 comunidades de Trujillo. Esa encuesta se realizó entre 1986 y 1989. Los resultados mostraron que tampoco había asociación entre los ECG anormales con la infección chagásica, pero se descubrió una asociación muy significativa con el consumo de 'chimó' (tabaco masticado), la hipertensión arterial de máxima, el aumento del peso corporal, el mayor nivel educativo de las personas, y el vivir solo, mientras que el consumo moderado de alcohol fue ligeramente protector. Estos resultados de falta de asociación de la enfermedad cardiaca con la infección chagásica coincidieron con los de otro estudio epidemiológico previo que había realizado un grupo de la Organización Mundial de la Salud en 1984, en los Estados Trujillo y Portuguesa (Proyecto AMRO 0902/0903, 1983-1984).

Establecida la congruencia entre los resultados epidemiológicos y anatomopatológicos observados en Venezuela, faltaba ver si los mismos eran también congruentes con las evidencias que se pudieran observar al estudiar series clínicas atendidas en un centro cardiológico de alta tecnología. Las evidencias que completaron esta pieza faltante, las proporcionaron los estudios clínico-cardiológicos del Dr. Diego Dávila y colaboradores (también de la Universidad de Los Andes), quienes publicaron catorce artículos entre 1989 y 2002, cuyos resultados pueden sintetizarse así:

(1) Es dudoso que en la *miocarditis chagásica aguda* se produzca afectación de la inervación parasimpática cardiaca.

(2) En la fase crónica de la enfermedad, las alteraciones parasimpáticas aparecen *después* del daño del miocardio, y van aumentando a medida que el músculo cardiaco del ventrículo izquierdo de agranda.

(3) El sistema de regulación neuroendocrina del corazón se comporta igual en chagásicos y en no chagásicos.

(4) La respuesta clínica y bioquímica a los fármacos que se usan en la insuficiencia cardiaca (como son la digital, el enalapril y el metoprolol) son igualmente favorables en los chagásicos crónicos y en los no chagásicos, contrariamente a lo que se ha venido enseñando en nuestras universidades.

(5) La respuesta a la maniobra de Valsalva (que proporciona un índice del daño de la inervación cardiaca), resultó similar entre los pacientes con y sin antecedentes de miocarditis chagásica aguda.

En síntesis, Dávila y sus colaboradores sostienen que los chagásicos crónicos y los no chagásicos tienen iguales respuestas en su funcionalismo cardiaco y que las alteraciones parasimpáticas y simpáticas que se observan en los enfermos cardiacos chagásicos crónicos deben ser tardías, compensatorias y reversibles (es decir sin mayor trascendencia pronóstica clínica que entre los no chagásicos) y que las alteraciones neurológicas que se observan se deben a la enfermedad cardiaca *per se* y no a la acción del parásito en el músculo cardiaco de los chagásicos. En esto coinciden con los trabajos que publicaron Eckberg y sus colaboradores (1971) y Goldstein y sus colaboradores (1975).

Conclusiones

En síntesis, tanto desde el punto de vista de la salud pública, como de la clínica *per se*, los conceptos tradicionales de que la enfermedad cardiaca tiene una evolución maligna en los chagásicos en comparación a los no chagásicos deben ser reevaluados. Ya esta cuestión había sido planteada por el profesor L. Rossi y colaboradores en 1994-1996. Adicionalmente, el grupo de LabMICE propone que se investigue la miocardiopatía crónica endémica rural venezolana, en la que el 'chimó' es un factor de riesgo muy importante. Además está decir que el banco de datos de LabMICE, sobre los casos y los no casos de infección chagásica que han sido estudios y archivados, correspondientes a adultos en más de 100 comunidades del Estado Trujillo, está a la orden de los investigadores nacionales o extranjeros que se interesen en despejar las incógnitas que aún existen alrededor de la enfermedad cardiaca en los chagásicos para deslindar lo que es realidad de lo que puede ser mito en esta importante endemia rural en Venezuela, y quizá en Suramérica. Así se ofrecería una esperanzadora estrategia clínica y terapéutica para atender a los pacientes crónicos infectados por *T.cruzi*.

Notas:

Una versión completa de las investigaciones aparecerá próximamente en la Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología (enero-junio de 2003), que contiene los datos originales y las referencias pertinentes. Para cualquier información adicional dirigirse a labmice@ing.ula.ve El apoyo logístico de las investigaciones fue reci-

bido a través de las subvenciones CDC/HT-ULA M-135 y M-375; WHO/OMS, HG/82/066896 y TDR/WHO/OMS-840487.

*INVESTIGADOR, FACULTAD DE MEDICINA-ULA
 Director del Grupo LabMICE
 E-mail: labmice@ula.ve

TABLA 1
 TASAS CRUDAS DE PREVALENCIA DE LAS ANORMALIDADES ELECTROCARDIOGRÁFICAS POR RESULTADOS SEROLÓGICOS EN LOS ADULTOS DE CUATRO COMUNIDADES RURALES, TRUJILLO (VENEZUELA) 1978-1983

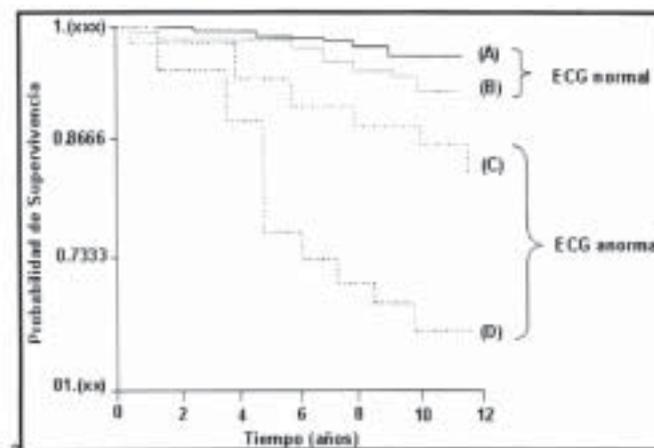
Serología (HAI)	Anormalidades electrocardiográficas						Total	
	Negativas		Dudosas		Indudables		Número	Por ciento
	Número	Por ciento	Número	Por ciento	Número	Por ciento		
Positivos a <i>T.cruzi</i>	120	70.6	29	17.1	21	12.3	170	100.0
Negativos <i>T.cruzi</i>	230	72.6	39	12.3	48	15.1	317	100.0
Total	350	71.9	68	14.0	69	14.1	487	100.0

Rev. Nov-2002

Razón de prevalencia para seropositivos / seronegativos (ECG 'indudables') = 12.3/15.1 = 0.81 (NS);
 'Odds ratio' (razón de rateos) 1.27 (0.71-2.28). (No significativa)
 Razón de prevalencia para seropositivos / seronegativos (ECG-'indudables' + 'dudosos') = 29.4/27.4 = 1.07 (NS)
 'Odds ratio' (razón de rateos) 0.91 (0.59-1.40). (No significativa)
 Razón de proporcionalidad conjunta para ambos eventos electrocardiográficos = 1.03, $c^2_{(2 df)} = 1.03$ (p =0.48)
 'Odds ratios' (razón de rateos) 1.19 (0.66-2.17). (No significativa)

Fuente: Novoa Montero D. (Miocardiopatía Crónica Endémica Rural Venezolana ¿Chagásica?. Consejo de Publicaciones. Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela, 1985).

FIGURA 1



Supervivencia entre los 586 adultos que participaron en la encuesta de prevalencia de 1978-1982, seguidos hasta 1989. (A) Grupo de seronegativos con el electrocardiograma normal (96%) (B) Grupo de seropositivos con ECG normal (88%) (C) Grupo de seropositivos con ECG anormal (82%) (D) Grupo de seronegativos con ECG anormal (66%). Es decir que las curvas indican que los adultos sobreviven en mayor proporción cuando no padecían anomalías electrocardiográficas y mucho menos (sean seropositivos o seronegativos cuando presentaban anomalías ECG. Todo apunta a que la seropositividad a *T.cruzi* (Chagas crónico) no es factor de riesgo mayor en la mortalidad de los adultos rurales en Trujillo.

Fuente: Novoa-Montero D. (The American Journal of Epidemiology; 147:188,1998)