
EDITORIAL

Evidencia de un estado protrombótico en estadios tempranos de la enfermedad de Chagas crónica

Ramón Nicasio Herrera,* Sofía Graciela Berman,* Héctor Lucas Luciardi*

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. Trombosis. Marcadores.

Key words: Chagas' disease. Thrombosis. Markers.

(Arch Cardiol Mex 2004; 74:259-261).

En la historia natural de la enfermedad de Chagas, en los estadios tempranos del período crónico no existen generalmente fenómenos trombóticos,¹ aunque ellos se producen con frecuencia en el estadio avanzado sintomático de esta patología, y se correlacionan con la presencia de alteraciones contráctiles segmentarias, aneurismas e insuficiencia cardíaca, y con factores de riesgo trombótico en el territorio de la vena cava inferior.²

La etiopatogenia de esta enfermedad es multifactorial, sin que ninguno de los factores involucrados expliquen por sí mismos el inicio y progresión de las lesiones orgánicas. Actualmente se postula que el daño cardíaco dependería del balance que se establece entre los mecanismos inmunitarios que controlan el parásito y los mecanismos inmunitarios que inducen patología.³ En su evolución natural se distinguen un estadio agudo oligosintomático, un estadio indeterminado o precoz del estadio crónico asintomático, y un estadio crónico avanzado sintomático,² no obstante los cambios histológicos compatibles con el daño miocárdico están presentes en todos los períodos de la enfermedad.⁴ La identificación de marcadores de evolución en la población que cursa el período indeterminado sería de gran importancia, aunque en la actualidad no es pos-

ible predecir esta transición.⁵ Al ser la troponina T (TnT) una enzima citosólica que se libera cuando se pierde la integridad de la membrana celular⁶ (marcador bioquímico de lesión miocárdica) sería de esperar que sus valores séricos estén aumentados en cualquier etapa del período crónico. Sin embargo, en pacientes con serología positiva para enfermedad de Chagas, los valores séricos de TnT no sirvieron como marcador temprano de lesión miocárdica.⁷

En el estadio avanzado de la enfermedad son frecuentes las complicaciones tromboembólicas pulmonares y sistémicas que se producen por desprendimientos de émbolos provenientes de trombos formados en zonas discinéticas y/o en aneurismas de las cavidades cardíacas, o de trombosis localizadas generalmente en el territorio venoso de la vena cava inferior, causantes de considerable morbilidad.⁸⁻¹¹

En términos fisiopatológicos, en el proceso trombótico están implicados una serie de factores clásicamente resumidos en la tríada de Virchow: a) estasis y alteración del flujo sanguíneo, b) lesión del endotelio, y c) las trombofilias.^{12,13} Los estados trombofílicos constituyen factores que actúan al endotelio y a los elementos formes de la sangre (principalmente a las plaquetas), favorecen la cinética plasmática que induce la forma-

* Facultad de Medicina Universidad Nacional de Tucumán, Argentina (UNT).

Correspondencia: Ramón Nicasio Herrera. Marcos Paz 798 - Piso 3 - Dpto. D (4000) Tucumán, Argentina. Teléfono: 54-381-4220692. Fax: 54-381-4306518. nicasioherrera@arnet.com.ar

Recibido: 26 de septiembre de 2003

Aceptado: 9 de diciembre de 2003

ción de trombina, y perturban la actividad fibrinolítica. Las alteraciones hemorreológicas producen fenómenos de turbulencia que predisponen a la trombogénesis.¹⁴

Cuando se comparó la actividad plasmática de distintos marcadores de trombosis y fibrinólisis, entre una muestra de pacientes en estadíos tempranos de la enfermedad de Chagas crónica (clase funcional Ia, Ib y II de la clasificación de Puigbó y colaboradores, 1992) con la de voluntarios sanos, se encontraron cifras significativamente altas de F1+2 y complejo ATM. Esto sugiere una intensa actividad en la formación de fibrina dentro del compartimiento intravascular; además, los valores altos de PDF/pdf y dímero D en la población de estudio, reflejan la presencia de fibrina ya formada.¹⁵

En esta población con incipiente afección cardíaca, el incremento significativo de F 1+2, complejo ATM, PDF/pdf y dímero D sugieren que en estadíos tempranos del período crónico de la enfermedad de Chagas existe una activa trombogénesis. Al evaluar la fibrinólisis con marcadores bioquímicos específicos, los resultados normales de las determinaciones de t-PA y PAI-1, en condiciones basales y luego de provocar estrés con oclusión venosa, sugieren que la fibrinólisis no estaría alterada en estadíos tempranos del período crónico de la enfermedad de Chagas.¹⁵

Hoy sabemos, a través de técnicas parasitológicas modernas, que el parásito está presente en todos los reactores con serología positiva, con parasitemias importantes en un elevado porcentaje de individuos que cursan el período crónico.^{16,17} Serían precisamente, los ciclos circulatorios del parásito los que podrían explicar los

fenómenos de disfunción endotelial, activación de la inmunidad y eventualmente las trombosis.¹⁸ Es muy probable que gran parte de la afectación orgánica de la patología que nos ocupa sea mediada por diferentes reactantes de fase aguda, moléculas de adhesión, metaloproteinasas, cofactores, interleukinas, etc.¹⁹⁻²³ Particularmente la endotelina 1 ha sido investigada, demostrándose correlación entre sus niveles elevados y el grado de daño miocárdico.^{24,25}

Es factible que en la evolución natural de la enfermedad de Chagas crónica, desde un largo estadío indeterminado asintomático hacia el estadío avanzado sintomático, aparezcan factores de riesgo trombótico que interactuarían entre sí y constituirían variables con causales en la producción de un evento trombótico, junto con las lesiones, estructurales o funcionales, ya demostradas en esta patología, tanto a nivel cardíaco como en el territorio de la vena cava inferior.

Como la enfermedad de Chagas evoluciona con un deterioro orgánico progresivo, es coherente considerar que el estado protrombótico comprobado persistiría, o incluso podría incrementarse con la evolución de la enfermedad.

Los factores de riesgo trombótico pueden ser trombofílicos o no trombofílicos, los cuales generalmente no son similares para cada lecho vascular (arterial o venoso), ya que cada uno de ellos tiene una expresión morfológica y funcional diferente, aunque existen factores comunes para ambos.^{26,27} Estos factores explicarían la presencia del estado protrombótico. Este estado protrombótico traslada el foco de atención a los períodos iniciales de la enfermedad de Chagas crónica.¹⁸

Referencias

1. ESPINOSA R, CARRASCO H, BELANDRIA F, FUENMAYOR A, MOLINA C, MARTÍNEZ O: *Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983)*. Intern J Cardiol 1985; 8(1): 45-56.
2. HAGAR JM, RAHIMTOOLA SH: *Chagas' Heart Disease*. Curr Probl Cardiol 1995; 20(12): 825-924.
3. STORINO R: *El tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas. ¿Debe darse a todos?* Rev Argent Cardiol 2002; 70: 391-398.
4. CARRASCO GH, PALACIOS-PRÜ E, DAGERT DE SCORZA C, MOLINA C, INGLESSIS G, MENDOZA R: *Clinical, histochemical, and ultrastructural correlation in septal endomyocardial biopsies from chronic chagasic patients: detection of early myocardial damage*. Am Heart J 1987; 113: 716-724.
5. LAGUENS R, CABEZA MP, VIGLIANO C: *Patogenia de la miocarditis chagásica crónica*. Medicina (Buenos Aires) 1999; 59(Suppl II): 63-68.
6. BHAYANA V, HENDERSON A: *Biochemical markers of myocardial damage*. Clin Biochem 1995; 28: 1-19.
7. BASQUIERA A, CAPRA R, OMELIANIUK M, AMUCHÁSTEGUI M, MADOREY R, SALOMONE O: *Concentraciones séricas de troponina T en pacientes con enfermedad de Chagas crónica*. Rev Esp Cardiol 2003; 56(7): 742-744.
8. OLIVEIRA J, CORREA DE ARAUJO R, NAVARRO M, MUCCILLO G: *Cardiac thrombosis and thromboem-*

- bolism in chronic Chagas' heart disease.* Am J Cardiol 1983; 52: 147-151.
9. ARTEAGA FE, PEREIRA BAC, IANNI BM, MADY C, LOPES EA, BRITO VC, ET AL: *Trombose cardiaca e embolia em pacientes fallecidos de cardiopatía chagásica crónica.* Arq Bras Cardiol 1989; 52(4): 189-192.
 10. CARRASCO GH, AVILAN L, BARBOZA J, FUENMAYOR A, DÁVILA D, PÉREZ T: *Enfermedad tromboembólica pulmonar y de los miembros inferiores en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva global crónica.* Arch Inst Cardiol Mex 1978; 48(1): 214-232.
 11. BRAGA J, LABRUNIE A, VILLACA F, DO NASCIMENTO E, QUIJADA L: *Tromboembolism in chronic Chagas' heart disease.* Rev Paul Med 1995; 113(2): 862-66.
 12. ROLDAN SV, MARIN OF, PINEDA RJ, CLIMENTE PV, MARTINEZ J, VERA PM, ET AL: *Thrombogenic and endothelial damage markers in patients with ischemic systolic impairment.* Rev Esp Cardiol 2001; 54(10): 1155-60.
 13. LIP G, GIBBS C: *Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited.* J Am Coll Cardiol 1999; 33(5): 1424-26.
 14. ROUVIER J, SCAZZIOTA A: *Factores y Marcadores de Riesgo de Trombosis.* Capítulo 3. Cuadernos de Trombosis. Infomed. Tomo I 1999; 39-40.
 15. HERRERA R, DIAZ E, PÉREZ R, CHAIN S, SANT-YACUMO R, RODRÍGUEZ E, ET AL: *Estado protrombótico en estadios tempranos de la enfermedad de Chagas crónica.* Rev Esp Cardiol 2003; 56(4): 377-382.
 16. BRITTO C, CARDOSO M, VANNI C, HASSLOCHER-MORENO A, XAVIER S, OLEMAN W, ET AL: *Polimerase chain reaction on detection of Trypanosoma cruzi in human blood samples as a tool for diagnosis and treatment evaluation.* Parasitology 1995; 110: 241-247.
 17. TARLETON R: *Parasite persistence in the etiology of Chagas' disease.* Int J Parasitol 2001; 31: 550-554.
 18. SALOMONE O: *Miocardiopatía chagásica y trombosis: el principio y el final de una relación peligrosa.* Rev Esp Cardiol 2003; 56(4): 333-334.
 19. SHEBUSKI R, KILGORE K: *Role of inflammation mediators in thrombogenesis.* Pharmacol Exp Ther 2002; 300: 729-735.
 20. BLAHE G, RIDKER P: *Novel clinical markers of vascular wall inflammation.* Circulation Res 2001; 89: 765-771.
 21. BLANKEBERG S, RUPPRECHT H, POIRIER O, BICKEL C, SMIEJA M, HAFNER G, ET AL: *AtheroGene Investigators: Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease.* Circulation 2003; 107: 1579-1585.
 22. DATTA J, EWENSTEIN B: *Regulated secretion in endothelial cells. Biology and clinical implications.* Thromb Haemost 2001; 86: 1148-1155.
 23. YOUNG J, LIBBY P: *Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis.* Thromb Haemost 2002; 88: 554-567.
 24. SALOMONE O, CAEIRO T, MADOERY R, AMUSCHATEGUI M, OMELIAUK M, JURI D, KASKI J: *High plasma immunoreactive endothelin levels in patients with Chagas' cardiomyopathy.* Am J Cardiol 2001; 87(10): 1217-1220.
 25. SALOMONE O, JURI D, OMELIAUK M, SEMBAJ A, AGUERRI A, CARRIAZO C, ET AL: *Prevalence of circulating Trypanosoma cruzi detected by polymerase chain reaction in patients with Chagas' cardiomyopathy.* Am J Cardiol 2000; 85(10): 1274-1276.
 26. ESPINOSA R, CARRASCO H, BELANDRIA F, FUENMAYOR A, MOLINA C, GONZALEZ R, ET AL: *Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983).* Intern J Cardiol 1985; 8: 45-56.
 27. ROSEMBERG R, AIRD W: *Vascular bed-specific hemostasis and hypercoagulable states.* N Engl J Med 1999; 340(20): 1555-1564.