

¿Es la inmunidad causa o consecuencia de una miocardiopatía olvidada en el siglo XXI? Una visión de la enfermedad de Chagas

René Padilla¹, Michael Salamé¹, Andrés Triana¹

Resumen

La enfermedad de Chagas es causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, y se ha convertido en una parasitosis de gran distribución en América Latina. Se calcula que la cantidad de infectados en la actualidad asciende a 15 millones de personas, documentado en el año 2006 y que alrededor de 100 millones de habitantes de esta parte del mundo están expuestos al riesgo de contraer dicha infección. Aproximadamente, el 30% de los infectados padecerán algún tipo de afectación cardíaca en un período de entre 10 y 30 años desde el inicio de la enfermedad. La historia natural de la enfermedad aún continúa en estudio, y si bien, en los últimos años se ha esclarecido quedan muchos interrogantes. Se han desarrollado diversas hipótesis sobre cómo evoluciona al estadio de fibrosis y sustitución del tejido miocárdico. Un tercio de los casos evolucionan a miocardiopatía crónica y enfermedad gastrointestinal. La infección se transmite verticalmente y por donación de sangre/órganos y puede reactivarse con inmunosupresión. La identificación de casos requiere programas de concientización y selección dirigidos a la población de riesgo (mujeres en edad reproductiva, donantes, pacientes inmunocomprometidos).

En la actualidad, es conocido que sólo la actividad del parásito no es causa del daño histológico asociado en las formas severas de la enfermedad, sino que es sólo un pilar. Por lo tanto, en esta actualización podemos concluir que la autoinmunidad a través de los AAB-B1, tanto como los AAB-M2, juegan un rol importante como consecuencia de la progresión de la enfermedad y que se deben continuar los estudio para seguir detectando la fisiopatología de esta enfermedad y sus potenciales formas terapéuticas.

En esta actualización presentamos nuestra visión con respecto a la evolución de la enfermedad en los últimos años, los avances en la fisiopatología y el papel de la inmunidad en la desarrollo de las formas de las mismas.

Insuf Card 2022;17(3):75-83

Palabras clave: *Trypanosoma cruzi* - Enfermedad de Chagas - Mecanismos fisiopatológicos - Cardiomiopatía chagásica - Mecanismos inmunológicos - Receptores acoplados la proteína G - Autoanticuerpos adrenérgicos - Anticuerpos antimuscarínicos.

Summary

Is immunity the cause or consequence of a neglected cardiomyopathy in the 21st century? A vision of Chagas disease

Chagas disease is caused by the Trypanosoma cruzi parasite, and has become a widely distributed parasitosis in Latin America. It is estimated that the number of infected people currently amounts to 15 million people, documented in 2006 and that around 100 million inhabitants of this part of the world are exposed to the risk of contracting this infection. Approximately 30% of those infected will suffer from some type of cardiac involvement in a period of between 10 and 30 years from the onset of the disease. The natural history of the disease is still under study, and although it has been

¹ Médico cardiólogo. División Cardiología. Pabellón Inchauspe. Hospital General de Agudos "Dr. J. M. Ramos Mejía". GCBA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Basado en el Trabajo presentado en la Diplomatura Universitaria en Insuficiencia Cardíaca. Universidad Católica Argentina.

Correspondencia: Dr. René Padilla Jara.
E-mail: renepadillajara@gmail.com

Recibido: 10/01/2022
Aceptado: 21/07/2022

clarified in recent years, many questions remain. Various hypotheses have been developed on how it evolves to the stage of fibrosis and replacement of myocardial tissue. One third of cases progress to chronic cardiomyopathy and gastrointestinal disease. The infection is transmitted vertically and by blood/organ donation and can be reactivated with immunosuppression. The identification of cases requires awareness and selection programs aimed at the population at risk (women of reproductive age, donors, immunocompromised patients).

Currently, it is known that parasite activity alone is not the cause of the associated histological damage in severe forms of the disease, but is only a pillar. Therefore, in this update we can conclude that autoimmunity through AAB-B1, as well as AAB-M2, play an important role as a consequence of the progression of the disease and that studies should be continued to continue detecting the disease. pathophysiology of this disease and its potential therapeutic forms.

In this update we present our vision regarding the evolution of the disease in recent years, advances in pathophysiology and the role of immunity in the development of its forms.

Keywords: *Trypanosoma cruzi* - Chagas disease - Pathophysiological mechanisms - Chagasic cardiomyopathy - Immunological mechanisms - G-protein coupled receptors - Adrenergic autoantibodies - Antimuscarinic antibodies

Resumo

A imunidade é a causa ou consequência de uma cardiomiopatia negligenciada no século XXI? Uma visão da doença de Chagas

A doença de Chagas é causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi*, e se tornou uma parasitose amplamente distribuída na América Latina. Estima-se que o número de pessoas infectadas seja atualmente de 15 milhões de pessoas, documentado em 2006 e que cerca de 100 milhões de habitantes desta parte do mundo estejam expostos ao risco de contrair esta infecção. Aproximadamente 30% dos infectados sofrerão algum tipo de acometimento cardíaco em um período entre 10 e 30 anos do início da doença. A história natural da doença ainda está em estudo e, embora tenha sido esclarecida nos últimos anos, muitas dúvidas permanecem. Várias hipóteses foram desenvolvidas sobre como evolui para o estágio de fibrose e substituição do tecido miocárdico. Um terço dos casos evolui para cardiomiopatia crônica e doença gastrointestinal. A infecção é transmitida verticalmente e por doação de sangue/órgãos e pode ser reativada com imunossupressão. A identificação de casos requer programas de conscientização e seleção voltados para a população de risco (mulheres em idade reprodutiva, doadores, pacientes imunocomprometidos).

Atualmente, sabe-se que a atividade parasitária por si só não é a causa do dano histológico associado nas formas graves da doença, mas é apenas um pilar. Portanto, nesta atualização podemos concluir que a autoimunidade através de AAB-B1, assim como AAB-M2, desempenha um papel importante como consequência da progressão da doença e que os estudos devem continuar para continuar detectando a doença. doença e suas potenciais formas terapêuticas.

Nesta atualização apresentamos nossa visão sobre a evolução da doença nos últimos anos, os avanços na fisiopatologia e o papel da imunidade no desenvolvimento de suas formas.

Palavras-chave: *Trypanosoma cruzi* - Doença de Chagas - Mecanismos fisiopatológicos - Cardiomiopatia chagásica - Mecanismos imunológicos - Receptores acoplados à proteína G - Autoanticorpos adrenérgicos - Anticorpos antimuscarínicos

Introducción

La enfermedad de Chagas se ha convertido en una parasitosis de gran distribución en América Latina. Se calcula que la cantidad de infectados en la actualidad asciende a 15 millones de personas, documentado en el año 2006 y que alrededor de 100 millones de habitantes de esta parte del mundo están expuestos al riesgo de contraer dicha infección¹.

Aproximadamente, el 30% de los infectados padecerán algún tipo de afectación cardíaca en un período de entre 10 y 30 años desde el inicio de la enfermedad. Se trata de la cardiomiopatía más común en América Central y del Sur con una incidencia y mortalidad anual de 40.000

y 12.500 individuos, respectivamente, convirtiéndola de esta manera en la principal causa de muerte cardiovascular en personas de entre 30 y 50 años en áreas endémicas²⁻⁴.

La historia natural de la enfermedad aún continua en estudio, y si bien, en los últimos años se ha esclarecido quedan muchas interrogantes.

Se han desarrollado diversas hipótesis sobre cómo evoluciona al estadio de fibrosis y sustitución del tejido miocárdico¹.

En las próximas páginas presentaremos nuestra visión con respecto a la evolución de la enfermedad en los últimos años, los avances en la fisiopatología y el papel de la inmunidad en el desarrollo de las formas de las mismas⁴.

Materiales y métodos

Se efectuó una revisión bibliográfica exhaustiva con recorte del universo de las miocardiopatías dilatadas, focalizando el estudio en la enfermedad de Chagas. Se consultaron bases de datos electrónicos en *PubMed*, *Medline*, *Clinical trials* y *UpToDate*; empleando las siguientes palabras clave: “Miocardiopatía dilatada”, “Enfermedad de Chagas”, “Autoinmunidad en enfermedad de Chagas”, “Autoanticuerpos B2 en enfermedad de Chagas”. También se realizó una búsqueda en las publicaciones: *Circulation*, *Journal of American College of Cardiology*, *The New England Journal of Medicine*, *The Lancet*.

No hubo restricción de idioma. Se seleccionaron artículos de interés de acuerdo con los objetivos propuestos. El trabajo consta de tres secciones. En la primera, se realizará un comentario sobre generalidades de la enfermedad, ciclo del parásito, epidemiología, factores de riesgo asociados, diagnóstico. En la segunda, abordará la inmunidad en la enfermedad de Chagas y el rol de

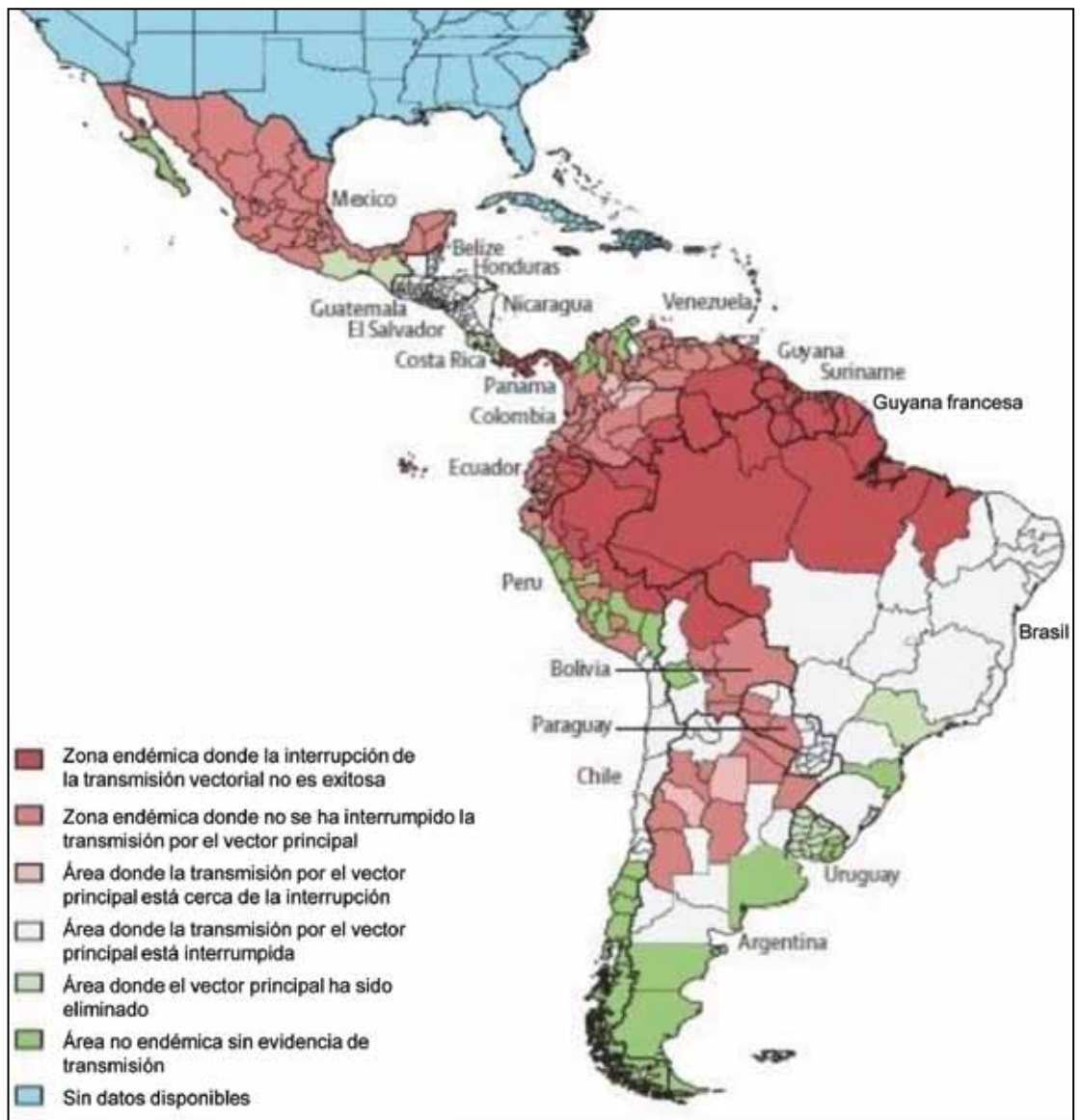
los autoanticuerpos desde un punto de vista bioquímico inicialmente hasta la última evidencia de su presencia en esta patología. Culminando sobre la relación entre la presencia de los autoanticuerpos como causa o consecuencia⁵.

Enfermedad de Chagas

Historia de la enfermedad

Hace más de 100 años, el *Trypanosoma cruzi* fue identificado como agente causal de la enfermedad de Chagas, se ha convertido en un problema social y de Salud Pública en América Latina, siendo una enfermedad olvidada en muchos países desarrollados. La mal llamada “enfermedad de los pobres”^{6,7}.

Es una zoonosis endémica en 21 países de Latinoamérica, siendo Bolivia el país con mayor prevalencia. En donde la ruta principal de transmisión es a través del vector⁸ (Figura 1).



Ciclo de la enfermedad

El protozoo toma dos formas en el hombre. El tripomastigote, flagelado, que no realiza mitosis en la sangre, pero que transporta la infección a los diferentes órganos, y el amastigote, sin flagelo⁹. El *Trypanosoma cruzi* es una especie heterogena con

alta diversidad genética y fenotípica por los tejidos. Circula entre el insecto, *Triatoma infestans* y los mamíferos. El mecanismo de transmisión puede ser congénito, sanguíneo y/o derivados de la misma¹⁰. En la Figura 2 se presenta el ciclo evolutivo vectorial de la infección por *Trypanosoma cruzi*.

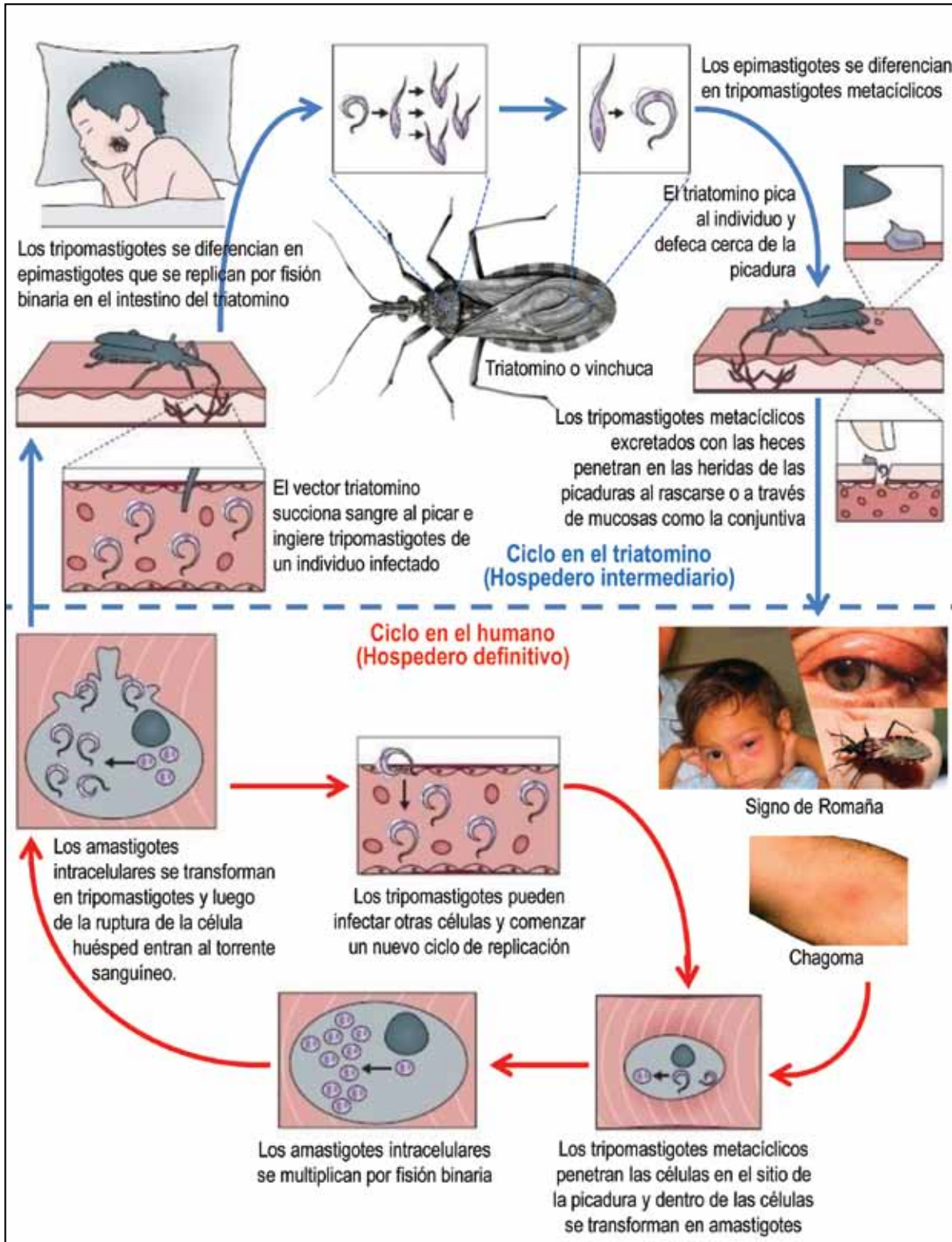


Figura 2. Ciclo evolutivo vectorial de la infección por *Trypanosoma cruzi*. Modificado de Pérez-Molina JA y col²¹.

Formas clínicas de la enfermedad

El curso clínico de la enfermedad usualmente compromete una fase aguda y una fase crónica. La fase aguda puede ocurrir en cualquier edad y suele ser asintomática en la mayoría de los casos; sin embargo, puede manifestarse con molestias como fiebre, astenia, adinamia, inflamación en el sitio de inoculación. Suele durar aproximadamente 4-8 semanas con descenso de la parasitemia y resolución espontánea normalmente. Posteriormente, sigue la llamada fase indeterminada en donde no hay manifestación clínica y los niveles de parásitos en sueros van descendiendo hasta ser indetectados en donde el diagnóstico se realiza de manera indirecta a través de serologías IgG sin evidencia de compromiso clínico. Finalmente, entre un 30% a 40% evoluciona a la fase crónica de la enfermedad con afectación gástrica o cardíaca² (Figura 3).

Mecanismos fisiopatológicos de la cardiomiopatía chagásica

Se han descrito cuatro posibles mecanismos patogénicos principales para explicar el desarrollo de la cardiomiopatía chagásica: disautonomía cardíaca, alteraciones microvasculares, daño miocárdico dependiente del parásito y lesión miocárdica inmunomediada^{9,10-17}.

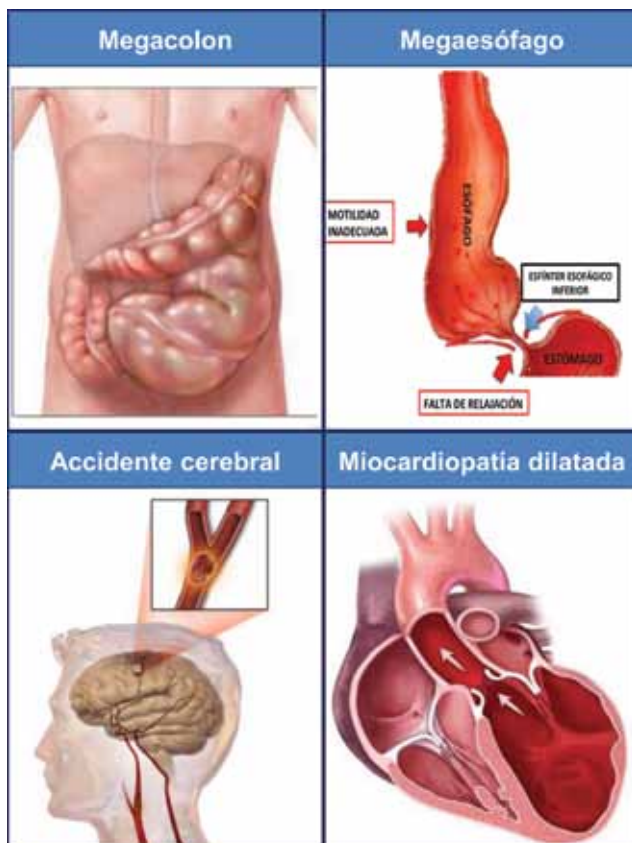


Figura 3. Características clínicas de la enfermedad de Chagas crónica. Modificado de Pérez-Molina JA y col²¹.

Disautonomía

Muchos estudios han demostrado el despoblamiento neuronal y el daño ganglionar en el subepicardio de pacientes con enfermedad de Chagas.

Si bien existe degeneración neuronal parasimpática en otras afecciones inflamatorias (p. ej., enfermedad reumática) y no inflamatorias (p. ej., fibrosis endomiocárdica, cardiomiopatía dilatada idiopática), la reducción neuronal parasimpática es más marcada en pacientes con cardiomiopatía chagásica. Se ha postulado que este proceso se produciría predominantemente en la fase aguda de la enfermedad, mediante tres mecanismos principales: parasitismo directo de neuronas, degeneración por inflamación periganglionar y reacción autoinmune antineuronal⁷.

En consistencia con la alteración morfológica descrita, algunos estudios mostraron que los pacientes chagásicos suelen ser privados de la acción inhibitoria tónica normalmente ejercida por el sistema parasimpático en el nodo sinusal, y de la respuesta rápida con bradicardia o taquicardia a los cambios transitorios en la presión arterial o el retorno venoso. Sin este mecanismo, el corazón chagásico depende más de cambios en el volumen y forma de los ventrículos ante cambios transitorios del retorno venoso o la poscarga ventricular, y esto se produce a expensas de un mecanismo de reserva que involucra dilatación ventricular y compromiso de la fracción de eyección. Además, muestran mayor elevación de la resistencia periférica y menor aumento del gasto cardíaco frente al ejercicio isométrico. Por ende, los pacientes chagásicos se enfrentan constantemente a la adaptación a condiciones más estresantes, lo que potencialmente conduce a un aumento de la poscarga y a la dilatación cardíaca.

Esta disfunción autonómica puede ser detectada precozmente, incluso antes de la disfunción ventricular, y en todas las fases de la enfermedad, hecho que la distingue de la disautonomía presente en la insuficiencia cardíaca de diferentes etiologías, cuyo mecanismo se relaciona con la activación neurohumoral y la desensibilización de receptores adrenérgicos postsinápticos, y que puede ser parcialmente revertida con tratamiento médico^{9,10,16}.

Afectación microvascular

Una proporción significativa de pacientes chagásicos presentan dolor precordial de características atípicas, asociado en ocasiones a cambios en el ST-T u ondas Q anormales¹⁰⁻¹². Además, es común observar alteraciones de la contractilidad segmentarias del ventrículo izquierdo.

Sin embargo, los estudios angiográficos demuestran, en una gran proporción de estos casos, ausencia de enfermedad coronaria significativa a nivel epicárdico. Se han realizado investigaciones utilizando cámara gamma para detectar defectos de perfusión miocárdica. Aunque no se encontraron defectos fijos de captación

que reflejen fibrosis en los segmentos con trastornos de la motilidad, se ha demostrado la presencia de alteraciones en la captación reversibles compatibles con isquemia inducida por estrés en algunos de estos segmentos¹².

En otro estudio, se evidenció la presencia de defectos isquémicos reversibles a nivel de los segmentos apical e inferior-posterior del ventrículo izquierdo, en pacientes sin alteraciones segmentarias de la contractilidad. Cabe destacar que en esas mismas regiones (apical e inferior-posterior del ventrículo izquierdo) prevalecen las alteraciones de la contractilidad en etapas avanzadas de la cardiomiopatía chagásica. Esto sugiere que la presencia de alteraciones de la perfusión a nivel microvascular conducirían a la aparición de alteraciones de la motilidad parietal¹².

Estudios de necropsia de corazones chagásicos han descrito la presencia de colapso difuso de arteriolas intramurales con constricción del lumen atribuido a proliferación de la íntima. Además, estudios de biopsias han encontrado extensas áreas de capilares con engrosamiento de la membrana basal. La presencia de miocitosis focal difusa y la posterior fibrosis intersticial reparativa, encontrada en estos corazones, serían producto de la vasodilatación y vasoconstricción anormal de la microvasculatura ocasionada por las alteraciones estructurales descritas. Lesiones similares se han observado en modelos experimentales de isquemia y reperfusión, por lo que la continua aparición de trastornos isquémicos transitorios de baja intensidad y corta duración a lo largo de la enfermedad se han postulado como mecanismo patogénico de la cardiomiopatía chagásica¹⁰⁻²³.

Daño miocárdico dependiente del parásito

La cardiomiopatía chagásica es una miocarditis; siendo el proceso inflamatorio más acentuado en la fase aguda de la enfermedad, pero continúa, aún de forma silente, durante la fase indeterminada y la fase crónica, como se ha demostrado en modelos experimentales y en muestras de necropsia y biopsia^{1,24-30}.

Existe evidencia de infección órgano-específica del parásito que se traduce en expresión clínica de la enfermedad, como lo demuestra la ausencia de material genético de *Trypanosoma cruzi* en muestras cardíacas de autopsia de pacientes seropositivos sin evidencia de afectación cardíaca y la presencia constante de éste en muestras de corazón de pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica²⁴⁻²⁷.

Por otro lado, en modelos experimentales de la enfermedad de Chagas, se ha observado reducción de la carga parasitaria mediante tratamiento específico, y concomitante atenuación de la cardiomiopatía; mientras que, en esos mismos modelos, el aumento de la carga parasitaria exacerbó el curso de la cardiomiopatía.

Aunque el mecanismo exacto por el cual el parasitismo causa daño a los tejidos no está del todo claro, la

agresión directa por el parásito y la respuesta inmune dirigida a los tejidos colonizados es una causa probable de inflamación^{18,26}.

Mecanismos inmunológicos

Varias investigaciones han demostrado que la miocarditis difusa con miocitosis y posterior fibrosis tiene características de una reacción de hipersensibilidad retardada, con predominio de infiltrados inflamatorios mononucleares.

Por otro lado, se han detectado autoanticuerpos específicos para diversos antígenos expresados en células cardíacas, nerviosas y de otros tejidos en pacientes con enfermedad de Chagas, que han sido implicados en la producción de deterioro autonómico y en la inducción de arritmias. Además, existen anticuerpos de reacción cruzada entre proteínas del *Trypanosoma cruzi* y de células humanas, presentes en el suero de pacientes con Chagas crónico. En este sentido, el hallazgo del mimetismo molecular entre la miosina cardíaca y la proteína B13 del *Trypanosoma cruzi* indica que existiría una reactividad cruzada del receptor de antígeno, causante de la autoinmunidad antimiosina en la cardiomiopatía chagásica^{17,18}.

Patogénesis de la miocardiopatía

Rol de la autoinmunidad

La historia de la inmunidad empezó a comienzo del año 1900 con la enfermedad de Graves y la sospecha de autoantígenos y autoanticuerpos (AAB: *auto antibodies*). Posteriormente en 1970, fue descrito por primera vez autoanticuerpos contra la proteína G, abreviado con el acrónimo GPCR-AAB (*G protein-coupled receptors-auto antibodies*). La respuesta clásica induce un cambio conformacional en sus agonistas y generar una respuesta inmune que deviene en la destrucción tisular; sin embargo, dentro de este grupo de GPCR-AAB se encuentran unos con efecto agonista directo sobre sus receptores y desencadenan su cascada y activación molecular, descritos inicialmente por Sterin-Borda y colaboradores en 1976. Fueron encontrados por primera vez en el suero de tejido auricular de ratas, confirmándolo en 1986 y atribuyéndole a la IgG chagásica que se unía al receptor beta 1 adrenérgico del miocardio, y así modulaba su respuesta. Casi simultáneamente otros autores como Venter y colaboradores y Wallukat y Wollenger habían también reportado la existencia de autoanticuerpos sobre dicho receptor²⁰.

Receptores acoplados la proteína G (GPCRs)

Los GPCRs son la familia más grande de receptores en los seres humanos y se los encuentra en muchos tejidos. Están involucrados en casi todas las respuestas regulatorias desde sensitivas a receptoras para la actividad celular²⁰.

Inmunidad y autoanticuerpos. Génesis

El cuerpo normalmente responde ante una infección, generando anticuerpos contra los antígenos de los microorganismos. Sin embargo, muchas veces hay una respuesta desmedida de la respuesta por lo que se generan autoantígenos contra el propio cuerpo, generándose autoanticuerpos.

Muchas teorías se han propuesto de cómo el sistema inmune logra generarlos. En el caso de la enfermedad de Chagas aun no se encuentra del todo claro, y dilucidando se postula un doble mecanismo que la propia respuesta inflamatoria crónica ante los antígenos del parásito comparten, consistiendo en secuencias similares contra muchas proteínas de los GPCRs que sirven como punto de unión entre los mismos. La propia acción del sistema inmune por erradicar al parásito genera la liberación de autoantígenos celulares que devienen en la generación de autoanticuerpos²⁸⁻³⁰.

Autoanticuerpos y GPCRs

El dominio extracelular del receptor presenta diferentes epítomos (o determinante antígeno es la porción de una macromolécula que es reconocida por el sistema inmunitario, específicamente la secuencia a la que se unen los anticuerpos) por donde el sistema inmune puede interactuar, generando distintas respuestas en base al sitio de unión, de tal forma que forma se genera una cascada celular que puede ser estimuladora, inhibitoria o antagonista, impidiendo la uniendo del correspondiente agonista.

Normalmente se encuentra en la primera o segunda lazada "loop"³¹.

Consecuencias fisiopatológicas

Relación GPCRs-AAB

Muchos estudios animales, en células se han realizado en la última década en pacientes con sujetos con reacción positiva y se han demostrado consecuencias fisiopatológicas importantes en el desarrollo de las distintas miocardiopatías.

Normalmente cuando un agonista se une a un receptor, se genera un cambio conformacional en la proteína que permite generar una cascada, la continua acción del agonista genera una contrarrespuesta de la célula con la "downregulation" del receptor; de esta forma se podría decir que es un mecanismo de la célula de protegerse de la elevada concentración del agonista. Sin embargo, al unirse el AAB al receptor, se evidencia la misma respuesta generada por el agonista, pero sin la taquifilaxia del receptor; por lo tanto, lo que se genera es un círculo vicioso de continua activación de la casaca de dicho receptor. Esta falta de taquifilaxia del receptor se ha visto en todos los GPCRs con acción agonista y AAB.

Este rol patogénico agonístico de GPCRs-AAB ha sido demostrado por Matsui y colaboradores en estudios experimentales con conejos en donde observaron que cuando el animal desarrollaba GPCRs (receptor beta 1) con el AAB correspondiente se desarrolla una serie de eventos que traían como consecuencia el aumento inicialmente de las 5 propiedades cardíacas y finalmente con el remodelado excéntrico del corazón. Dicha acción podía ser prevenida con un bloqueante beta selectivo³¹. Similares estudios de Jahns y colaboradores en ratas evidenciaron que al inmunizarlas con AAB-B1 (beta 1) se generaba una respuesta de insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica, que podía ser detenida su progresión con tratamiento con bloqueante cardioselectivos¹⁵. Otra estrategia para demostrar el rol patogénico de la relación GPCRs-AAB por Jahns y colaboradores fue inmunizar a las ratas contra el sitio de unión del AAB-B1 y se observó que no había desarrollo de deterioro ni dilatación de la cavidad¹⁵.

En la enfermedad de Chagas, como veremos más adelante, el receptor B1 se encuentra presente en muchos pacientes al igual que otro receptor: el M2 (receptor colinérgico muscarínico 2) y se ha observado la misma relación en trabajos con ratas en donde al inyectarlas péptidos contra el sitio de unión del receptor M2, las mismas no desarrollaban los efectos vago tónicos del autoanticuerpo¹⁴.

El receptor M2 se localiza en el corazón, donde actúa disminuyendo la frecuencia cardíaca al disminuir la velocidad de despolarización, hasta alcanzar un característico ritmo sinusal, luego de que el corazón haya recibido las acciones estimuladoras del sistema nervioso parasimpático. Las acciones del receptor pueden también reducir la fuerza contráctil del músculo cardíaco en la aurícula y reducir la velocidad de conducción del nódulo aurículo-ventricular. Sin embargo, no tiene efectos en las fuerzas contráctiles del músculo cardíaco del ventrículo cardíaco.

Esta presencia de AAB ha sido descrito en muchas enfermedades cardiovasculares y ha sido foco de terapias, no solo en la enfermedad de Chagas, sino también en las miocardiopatías dilatadas y periparto.

Dentro de los AAB, los más estudiados son los que se dirigen contra los receptores adrenérgicos y muscarínicos.

Autoanticuerpos adrenérgicos (AAB-B1, AAB-B2)

Los AAB-B1 han sido encontrados tanto en pacientes con enfermedad de Chagas como en miocardiopatías dilatadas y periparto. Su sitio de unión es en el primer o segundo "loop" extracelular, desarrollando un rol agonista primariamente sin desensibilización del receptor. El trabajo de Chiale y colaboradores fue un estudio observacional retrospectivo con 57 pacientes con miocardiopatía dilatada y cambios en el electrocardiograma, tales como arritmias ventriculares, extrasístoles, fibrilación auricular, donde se pudo observar una alta

prevalencia de los pacientes con miocardiopatía dilatada de AAB-B1³⁰.

En otro trabajo por el mismo autor, pero con pacientes chagásicos se realizó un estudio observacional retrospectivo con el objetivo de evaluar la prevalencia de AAB-B1 en los distintos estadios de la enfermedad, fue un estudio de 48 pacientes chagásicos (8 con cardiopatía chagásica crónica severa, 16 con cardiomiopatía chagásica crónica eléctrica y 24 sin cardiopatía aparente), 67 casos controles y 12 cardiopatías sin enfermedad de Chagas ni cardiopatía dilatada idiopática³². En dicho estudio se observó una elevada prevalencia de AAB-B1 y AAB-B2, comparativamente, con la población sana y con cardiopatías no chagásica. Por otro lado, al compararlos con otras series se observa una elevada tasa de AAB-B1 y B2. Por lo que se podría sugerir, a través de esta hipótesis, la ya mencionada previamente hipótesis del efecto funcional de estos autoanticuerpos como nexo patogénico en la enfermedad chagásica. Sin embargo, es importante mencionar que los pacientes con serología positiva y sin cardiomiopatía demostrable presentaban igualmente AAB-B1³⁰.

En los pacientes chagásicos se encuentran presentes en el 100% de los que tienen afección cardíaca y en un 30% de los que se encuentran en fase indeterminada. Si bien se unen en el segundo "loop" extracelular, interacción con la porción N-terminal a diferencia de los AAB-B1 en la miocardiopatía dilatada, donde su sitio de unión es en la cisteína terminal.

Los AAB-B2 han sido descritos también en los pacientes chagásicos y su asociación se ha visto más en aquellos pacientes con megaesófago y megacolon.

Anticuerpos antimuscarínicos AAB-M2

Fueron detectados al principio en la enfermedad de Chagas, pero también se han encontrado en miocardiopatía dilatada. Reconocen el segundo "loop" extracelular del receptor GPCR. Han sido relacionados con el defecto sobre el tono vagal en la historia natural de la enfermedad de Chagas y que su asociación se encuentra independientemente relacionado de la función ventricular. De tal forma que la acción agonista sobre los receptores muscarínicos en pacientes asintomáticos con ECG y radiografías normales plantea su nexo con el mecanismo de la disautonomía de la enfermedad²⁸.

En un estudio realizado por Ribeiro y colaboradores, se estudiaron ampliamente la relación entre la presencia y la ausencia de anticuerpos antimuscarínicos como marcadores precoces de autoinmunidad y de disautonomía como la variabilidad en la frecuencia cardíaca, estableciendo que estas anomalías ocurren temprano y eventualmente en el curso de la enfermedad. Fue un estudio observacional de 75 pacientes con diagnóstico de la enfermedad con ausencia de otra patología sistémica (disfunción endocrinológica, enfermedad pulmonar, embarazo, alcoholismo, hipertensión, anemia, falla hepática, fibrilación auricular o requerimiento de ritmo

de marcapasos), se los dividió en dos grupos en base a su función ventricular, observándose que en todos los grupos, indistintamente de su fracción de eyección, hubo presencia de autoanticuerpos y que por lo menos para la población estudiada la presencia de éstos no tendría una relación directa con el deterioro de la función ventricular. El hallazgo más importante de este estudio es que se evidenció una asociación entre la presencia de disfunción vagal manifestada como cambios en la frecuencia cardíaca durante los períodos de la noche^{2,3}.

Discusión

Se ha realizado una búsqueda del universo sobre el rol que juega en la autoinmunidad en la enfermedad de Chagas, y no hay duda de que juega un rol primordial en la progresión de la enfermedad y en la manifestación del signo-sintomatología de la enfermedad.

El rol de los autoanticuerpos aun está en estudio; sin embargo, su presencia se ha asociado en diferentes modelos animales a arritmias ventriculares y deterioro de la fracción de eyección, así como cambios en la morfología del corazón.

Los autoanticuerpos adrenérgicos, principalmente el B2, juega un rol primordial en el círculo vicioso y es la manifestación principal del efecto de la infección persistencia y de la inflamación crónica. Esta activación desproporcionada adrenérgica sería en parte causa de la evolución a las formas severas de la enfermedad, al actuar como agonistas y ser funcionalmente capaces de generar una cascada de respuestas muy similares a los propios endógenos; siendo por lo tanto responsable, en parte, por los cambios histológicos de los pacientes en fases severas de la enfermedad.

En un futuro tal vez, se desarrollen fármacos contra los epítopos de dichos autoanticuerpos para poder evitar el desarrollo o disminuir la progresión de la enfermedad. Por otro lado, los AAB-M2 se plantean como un nexo con la gran disautonomía que padecen estos pacientes. La presencia de autoanticuerpos puede ser un objetivo en la detección precoz de aquellos pacientes con riesgo de muerte súbita y de presentar arritmias ventriculares complejas en un futuro. Su presencia se ha demostrado en el suero de muchos pacientes con bloqueo de rama derecha y éstos habrá que seguirlos y evaluar si realmente son cambios relacionados la progresión de la enfermedad.

Conclusión

La enfermedad de Chagas, desde su descubrimiento, se ha convertido en un gran desafío; logrando entender su etiopatogenia, quedan muchos interrogantes aún sobre la evolución de la enfermedad, a pesar que ya se ha avanzado mucho en el tema. Poco se comprende la razón por la que algunos pacientes permanecen en esa fase intermedia latente y menos lo que genera el

cambio hacia la agresión histológica. Lo que sabemos en la actualidad es, que en esta enfermedad, la actividad del parásito no sólo es causa del daño histológico asociado en las formas severas de la enfermedad, sino que es sólo un pilar. Por lo tanto, en esta actualización podemos concluir que la autoinmunidad a través de los AAB-B1, tanto como los AAB-M2, juegan un rol importante como consecuencia de la progresión de la enfermedad y que se deben continuar los estudio para seguir detectando la fisiopatología de esta enfermedad y sus potenciales formas terapéuticas.

Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Mitelman JE, Descalzo A, Niero F, y col. Sociedad Argentina de Cardiología. Consejo de Enfermedad de Chagas "Dr. Salvador Mazza". Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza. *Rev Argent Cardiol* 2011;79(6):544-64.
- Elizari MV. Chagasic myocardiopathy: historical perspective. *Medicina (B Aires)* 1999;59 (Suppl 2):25-40.
- Ribeiro ALP, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas' disease. *Am Heart J* 2001;141(2):260-5.
- Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo Jr L, Junqueira Jr LF, Amorim DS. Effect of parasympathetic impairment on the hemodynamic response to handgrip in Chagas' heart disease. *Br Heart J* 1986;55(2):204-10.
- Amorim DS, Marin-Neto JA. Functional alterations of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J* 1995;113(2):772-84.
- Ribeiro dos Santos R, Marquez JO, Von Gal Furtado CC, Ramos de Oliveira JC, Martins AR, Köberle F. Antibodies against neurons in chronic Chagas' disease. *Tropenmed Parasitol* 1979;30(1):19-23.
- Lopes ER, Tafuri WL. Involvement of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 1983;16:206-11.
- Schmunis GA. American trypanosomiasis and its impact on public health in the Americas, En: Brener Z, Andrade ZA, Barral Neto M. *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas* (2000, 1-20), Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104(1):152-58.
- Pinto Dias, JC. Natural history of Chagas disease. *Arq Bras Cardiol* 1995;65(4):359-66.
- Mott KE, Hagstrom JW. The pathologic lesions of the cardiac autonomic nervous system in chronic Chagas' myocarditis. *Circulation* 1965;31:273-86.
- Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo Jr L, Maciel BC, Bellina CR, et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1992;69(8):780-4.
- Jahns R, Boivin V, Hein L, Triebel S, Angermann CE, Ertl G, et al. Direct evidence for a beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2004;113 (10):1419-29.
- Perez Leiros C, Goren N, Sterin-Borda L, Lustig L, Borda E. Alterations in cardiac muscarinic acetylcholine receptors in mice with autoimmune myocarditis and association with circulating muscarinic receptor-related autoantibodies. *Clin Auton Res* 1994; 4: 249-255.
- Jahns R, Boivin V, Lohse MJ. Beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmunity as a cause of dilated cardiomyopathy in rats. *Int J Cardiol* 2006;112(1):7-14.
- Tinker A. The mechanisms of ventricular arrhythmia in Chagas disease. *Int J Cardiol* 2017; 240: 372-373.
- Marin-Neto JA, Cunha Neto E. Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease. *Circulation*. 2007;115:1109-1123.
- Wallukat G, Saravia SGM, Haberland A, Bartel S, Araujo R, Valda G et al. Distinct Patterns of Autoantibodies Against G-Protein-Coupled Receptors in Chagas' Cardiomyopathy and Megacolon. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 463-468.
- Müller J, Wallukat G, Schimke I. Autoantibodies Directed Against the β_1 -Adrenergic Receptor in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 804-810.
- Wallukat G, Wenzel K, Schimke I. Analytics of Functional Autoantibodies in Patients with Chagas Disease. *Methods Mol Biol* 2019; 1955: 247-261.
- Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas Disease. *Lancet* 2018; 391: 82-94.
- Roy A, Guatimosim S, Prado VF, Gros R, Prado MAM. Cholinergic Activity as a New Target in Diseases of the Heart. *Mol Med* 2014; 20(1): 527-537.
- Nunes MCP, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas Disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 767-776.
- Costa PCS, Fortes FSA, Machado AB, Almeida NAC, Olivares EL, Cabral PR et al. Sera from chronic chagasic patients depress cardiac electrogenesis and conduction. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33(4): 439-446.
- Lidani KCF, Andrade FA, Bavia L, Damasceno FS, Beltrame MH, Messias-Reason IJ, Sandri TL. Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. *Front Public Health* 2019; 7:166.
- Kierszenbaum F. Chagas' Disease and the Autoimmunity Hypothesis. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12(2): 210-223.
- Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 456-466.
- Nagatomo Y, Tang WHW. Autoantibodies and Cardiovascular Dysfunction: Cause or consequence? *Curr Heart Fail Rep* 2014; 11: 500-508.
- Daliry A, Caldas IS, Diniz LF, Torres RM, Talvani A, Bahia MT et al. Anti-adrenergic and muscarinic receptor autoantibodies in a canine model of Chagas disease and their modulation by benznidazole. *Inter J Cardiol* 2014; 170:e66-e67.
- Chiale PA, Feigelson EA, Levin M, Elizari MV, Hoebeke J, Rosenbaum MB. Anticuerpos antirreceptores β -adrenérgicos en la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Argent Cardiol* 1994; 62: 31-38.
- Wallukat G, Schimke I. Agonistic autoantibodies directed against G-protein-coupled receptors and their relationship to cardiovascular diseases. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 351-363.
- Chiale, Ferrari, Mahler, Vallazza, Elizari, Rosenbaum, Levin. Differential profile and biochemical effects of Antiautonomic Membrane Receptor Antibodies in Ventricular Arrhythmias and Sinus Node Dysfunction. *Circulation* 2001; 103(13): 1765-1771.