

Fenómenos tromboembólicos y estado protrombótico en la enfermedad de Chagas

Joan Carles Reverter

Servei de Hemoterapia i Hemostasia. Hospital Clínic Barcelona

Correspondencia:

Joan Carles Reverter
Hospital Clínic,
Villarroel, 170
08036 Barcelona

Resumen

Los fenómenos de tromboembolismo son frecuentes en la enfermedad de Chagas crónica. La prevalencia de trombos intracardíacos es del 15-70% en los pacientes con la enfermedad. El tromboembolismo periférico se ha estimado en un 60% y se da de preferencia como tromboembolismo pulmonar, como trombosis de la arteria renal o esplénica o como accidente vascular cerebral isquémico. Su alta frecuencia hace que en las áreas en que es endémica, la enfermedad de Chagas sea una importante causa de ictus y de otros tromboembolismos. Estos tromboembolismos se relacionan principalmente con las alteraciones del flujo sanguíneo debidas a la miocardiopatía chagásica que causa arritmias y dilatación y aneurismas ventriculares. Sin embargo, las alteraciones del flujo no justifican todos los tromboembolismos que ocurren en la enfermedad. Por esta razón, se ha sugerido que podrían jugar también un papel en los mismos las alteraciones en el endotelio vascular y los fenómenos inflamatorios o un cierto grado de hipercoagulabilidad de la sangre. Unos cuantos estudios experimentales, realizados en modelos 'in vitro' y en animales, y la evaluación analítica de los pacientes han apoyado esta posibilidad. Estas alteraciones inflamatorias o de hipercoagulabilidad podrían, a su vez, contribuir al desarrollo de la miocardiopatía chagásica.

Palabras clave: Chagas. Tromboembolismo.

Summary

Thromboembolism episodes are frequently seen in the chronic phase of Chagas' disease. The prevalence of intracardiac thrombi has been estimated to be 15-70% in Chagas' patients. Peripheral thromboembolic episodes are present in 60% of patients, and usually involve pulmonary thromboembolism, thrombosis in renal or splenic arteries, or ischemic stroke. The high frequency of thromboembolic episodes makes Chagas' disease an important epidemiological cause of stroke and thromboembolic diseases in the endemic areas. These thromboembolic episodes are mainly related with the blood flow alterations seen in the chagasic cardiomyopathy that causes arrhythmias, and ventricular dilatation and aneurysms. However, blood flow alterations don't justify all the thromboembolic episodes that happen in Chagas' disease patients. For this reason, it has been suggested that disturbances in the vascular endothelium and inflammatory phenomena or a certain degree of blood hypercoagulability could also play a role. Some experimental studies, carried out in "in vitro" and in animal models, and the analytic evaluation of Chagas' patients have supported this possibility. Inflammatory phenomena and hypercoagulability

would, in their turn, contribute to the development of the chagasic cardiomyopathy.

Key words: Chagas. Thromboembolism.

Una de las complicaciones principales de la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas son los episodios de tromboembolismo. La infección crónica por el *Trypanosoma cruzi*, causante de la enfermedad, ocasiona con frecuencia alteraciones cardíacas, del tipo de bloqueos de conducción, arritmias, dilatación ventricular, aneurismas ventriculares y trombos cardíacos intracavitarios, y fenómenos de tromboembolismo periférico¹.

La prevalencia de trombos intracardíacos y de fenómenos de tromboembolismo periférico en la enfermedad de Chagas es realmente alta. Así, en la evaluación de 1345 autopsias realizadas en pacientes con enfermedad de Chagas, en un 44% de las mismas se encontraron fenómenos tromboembólicos o trombos intracardíacos² y, de hecho el tromboembolismo pulmonar fue considerado la causa del fallecimiento del 14% de dichos pacientes². Sin embargo, esta prevalencia de trombos intracardíacos puede ser incluso aún mayor, como se ha observado en la evaluación de 111 pacientes fallecidos con enfermedad de Chagas crónica de los que el 73% tenían trombos intracardíacos³ que afectaban casi con igual frecuencia a ambos ventrículos³. Sin embargo, en otro estudio se evidenció la presencia de trombos intracavitarios solamente en el 15-36% de los pacientes con enfermedad de Chagas fallecidos por muerte súbita o por insuficiencia cardíaca, respectivamente².

Por lo que se refiere a la aparición de episodios tromboembólicos fuera de las cavidades cardíacas, en el estudio necrótico el 60% de los pacientes fallecidos con enfermedad de Chagas crónica habían tenido episodios de tromboembolismo, de los que el 61% habían sido tromboembolismos pulmonares, el 31% embolismos de la arteria renal, el 5% embolismos de la arteria esplénica y el 3% accidentes vasculares cerebrales isquémicos³. La frecuencia de estos tromboembolismos periféricos es tal que la enfermedad de Chagas modifica la prevalencia de las causas de accidente vascular cerebral isquémico en los países endémicos, donde se constituye en un elemento etiológico importante⁴. Así en Argentina un 19% de los ictus cardioembólicos lo son por miocardiopatía y de ellos un 69% se deben a la miocardiopatía de la enfermedad de Chagas⁴. En Brasil, en 542 autopsias realizadas en pacientes con enfermedad de Chagas se observó que el 17,5% tenían accidentes vasculares cerebrales isquémicos⁵. Por su parte, en Colombia el 24% de los pacientes con accidente vascular cerebral isquémico padecían enfermedad de Chagas⁶.

Las trombosis intraventriculares son más frecuentes en los estadios finales de la miocardiopatía chagásica, relacionados con el desarrollo de aneurismas y con la insuficiencia cardíaca¹⁷. Así aparecen en un 3% de los pacientes con insuficiencia cardíaca frente a un 15% de aquellos sin². Lo mismo sucede con los fenómenos de tromboembolismo periférico, habiéndose demostrado en 78 pacientes con enfermedad de Chagas que el 24% tenían embolismo de la arteria renal aumentando la frecuencia al 53% en los que tenían además insuficiencia cardíaca⁸. Esto se justifica en parte porque se considera que el origen de los tromboembolismos periféricos en la enfermedad de Chagas es, fundamentalmente, cardíaco³. Aunque en estos enfermos, teóricamente, un tromboembolismo pulmonar puede proceder de un trombo cardíaco intracavitario o de una trombosis venosa profunda⁷, favorecida por el bajo gasto cardíaco, la mayoría de tromboembolismos pulmonares se asocian a trombos en la cavidad cardíaca derecha³. Asimismo, los accidentes vasculares cerebrales isquémicos en la enfermedad de Chagas se relacionan con presencia de trombos en el ventrículo izquierdo⁵.

En la fisiopatología de las trombosis se han implicado clásicamente una serie de factores resumidos en la tríada de Virchow:

- Estasis y alteración del flujo sanguíneo.
- Aumento de la capacidad trombótica de la sangre.
- Lesión del endotelio vascular.

Aplicadas a los fenómenos tromboembólicos de la enfermedad de Chagas, se han descrito alteraciones en los tres componentes.

Respecto al papel del estasis y de las alteraciones del flujo sanguíneo en la patogenia del tromboembolismo en la enfermedad de Chagas, éste parece ser el elemento predominante. Como se ha dicho, en la historia natural de la enfermedad de Chagas los fenómenos tromboembólicos no suelen producirse en los estadios tempranos del período crónico mientras que son frecuentes en los estadios sintomáticos avanzados asociados a la presencia de aneurismas, discinesias, dilatación ventricular e insuficiencia cardíaca⁷. Además, la afectación cardíaca de la enfermedad no es uniforme. La alteración de la contractilidad cardíaca y los aneurismas son predominantes en la región apical⁹, de tal modo que la frecuencia de dichos aneurismas apicales en la enfermedad de Chagas crónica llega a ser de un 20% a un 35%¹⁰. Los trombos intracavitarios también predominan en la región apical⁹, en relación con estas alteraciones contráctiles. Por otro lado, el 50% de los pacientes con enfermedad de Chagas pueden presentar arritmias⁷ que contribuyen con la insuficiencia cardíaca a la aparición de fenómenos tromboembólicos.

Sin embargo, los fenómenos de alteración del flujo sanguíneo no parecen justificar la totalidad de los episodios de tromboembolismo en la enfermedad de Chagas. Así, en estos pacientes pueden aparecer infartos de miocardio no relacionados a arteriosclerosis, sino atribuibles a trombosis coronaria¹¹ y se pueden hallar trombos intracavitarios y tromboembolismos periféricos también en pacientes sin insuficiencia cardíaca ni alteraciones claras de la función cardíaca⁸. Además la miocardiopatía por enfermedad de Chagas parece causar accidentes cardioembólicos con mayor frecuencia que las miocardiopatías no chagásicas¹². De hecho, la Odds Ratio de ictus en la enfermedad de Chagas frente a los ictus en los pacientes sin enfermedad de Chagas se ha estimado en 15,16⁶ y, considerando solamente a aquellos sin miocardiopatía clínica la Odds Ratio de ictus para la enfermedad de Chagas fue de 5,41⁶. Apoyando de forma indirecta esta mayor tendencia protrombótica adicional de la enfermedad de Chagas, se ha descrito que los pacientes con ictus isquémico debido a enfermedad de Chagas presentan menor prevalencia de factores vasculares de riesgo, como hipertensión, tabaquismo o diabetes, que los pacientes con ictus isquémico de otra etiología¹³ y que, además, los pacientes con ictus isquémico debido a enfermedad de Chagas presentan

mayor tendencia a recidiva¹³. A pesar de todo ello el tema sigue objeto de controversia y otros autores no consideran que haya más riesgo de tromboembolismo sistémico en los pacientes con enfermedad de Chagas frente a los pacientes con insuficiencia cardíaca de otro origen⁵.

Por todo lo anterior, se ha sugerido que un cierto grado de hipercoagulabilidad que aumentaría la capacidad trombótica de la sangre podría jugar un papel⁷. De este modo, en un modelo experimental "in vitro" las plaquetas se unieron a las células endoteliales humanas infectadas por *Trypanosoma cruzi*¹⁴. Asimismo, los sobrenadantes de las células infectadas tenían concentraciones mayores de 6-keto-prostaglandina F¹⁴. Además, en un modelo animal¹⁴, los ratones infectados por *Trypanosoma cruzi* tenían niveles plasmáticos más elevados de tromboxano β_2 e incremento de la agregabilidad plaquetaria inducida por algunos agonistas. Por ello se ha sustentado la hipótesis de que un componente de aumento de la reactividad plaquetaria y de disfunción endotelial podría llevar al espasmo de la microvasculatura y a la aparición de trombosis en la enfermedad de Chagas¹⁴. Apoyando el papel de los fenómenos de isquemia, se ha visto que los pacientes con enfermedad de Chagas presentan alteraciones de la perfusión miocárdica tanto en esfuerzo como en reposo a pesar de tener arterias coronarias angiográficamente normales⁷.

Por otro lado, en las fases iniciales de la enfermedad de Chagas se ha detectado un aumento de marcadores de activación de la coagulación¹⁵. En concreto se ha visto aumentado el fragmento 1+2 de la protrombina, los complejos trombina-antitrombina, que son marcadores de generación de trombina, el dímero-D y los fragmentos de degradación del fibrinógeno-fibrina, que son marcadores de formación de fibrina, mientras que los marcadores de fibrinólisis, salvo el tiempo de lisis euglobulinas, fueron normales¹⁵. Se ha determinado, por tanto, un estado de la hemostasia de características protrombóticas ya en las fases tempranas de enfermedad de Chagas¹⁵. Este estado protrombótico puede constituir un factor de riesgo trombótico adicional para las complicaciones tromboembólicas de esta enfermedad¹⁵. Sorprendentemente en contraposición con los hallazgos anteriores, en un estudio "in vitro"¹⁶, bien que empleando una metodología no demasiado sensible, otros autores ha hallado una disminución de la actividad procoagulante inducida por concanavalina A en los monocitos de pacientes con enfermedad de Chagas.

Además, dentro de los factores protrombóticos, algunos los pacientes con tromboembolismo asociado a la enfermedad de Chagas pueden tener alteraciones congénitas causantes de trombofilia¹⁷ las cuales podrían colaborar a la aparición de dichos tromboembolismos. La frecuencia de estas alteraciones de trombofilia ha sido estimada entre un 12 y un 39%^{9,17}.

Sin embargo, para otros autores el papel de la hipercoagulabilidad en las complicaciones de la enfermedad de Chagas sigue siendo cuestionado⁹ frente al de los aneurismas, la insuficiencia cardíaca y las arritmias⁹.

La hiperviscosidad sanguínea, que es un factor protrombótico adicional, también puede estar presente en la enfermedad de Chagas y podría colaborar en la etiopatogenia de los tromboembolismos, tal como se ha demostrado en un modelo experimental animal¹⁸.

Finalmente, por lo que se refiere a las alteraciones del endotelio vascular, la inflamación causada por el parásito y las alteraciones derivadas de la microvasculatura con presencia de trombosis microvasculares o de arteritis necrotizante podrían contribuir, por un lado, en la fisiopatología de la miocardiopatía de la enfermedad de Chagas¹⁹ y por otro en la de los fenómenos de tromboembolismo⁷. Se ha sugerido que en la patogenia de los ictus isquémicos en pacientes con enfermedad de Chagas sin afección cardíaca podría predominar el efecto de los fenómenos inflamatorios¹². La liberación de endotelina-1, que se ha demostrado experimentalmente en células infectadas por *Trypanosoma cruzi*, podría contribuir al espasmo focal de la microvasculatura y contribuir al desarrollo de la

miocardiopatía chagásica^{20,21}. Otras sustancias como el tromboxano, citoquinas o prostaglandinas producidas en el endotelio durante los procesos inflamatorios pueden, asimismo, colaborar a la reactividad vascular en la microcirculación en la enfermedad de Chagas⁷.

En conclusión, la frecuente aparición de procesos trombóticos y tromboembólicos en la enfermedad de Chagas parece tener una etiología múltiple que implicaría a las alteraciones reológicas de la miocardiopatía chagásica, como causa fundamental, pero también a fenómenos de hipercoagulabilidad e inflamatorios, que, a su vez, podrían contribuir al desarrollo o al agravamiento de la miocardiopatía.

Bibliografía

- Salomone OA. Miocardiopatía chagásica y trombosis: el principio y el final de una relación peligrosa. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:333-4.
- Oliveira JSM, Correa De Araujo RR, Navarro MA, Muccillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 1983;52:147-51.
- Arteaga-Fernandez E, Barreto ACP, Ianni BM, et al. Trombose cardíaca e embolia em pacientes falecidos de cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol* 1989;52:189-92.
- Rey RC, Lepera SM, Kohler G, Monteverde DA, Sica REP. Embolia cerebral de origen cardíaco. *Medicina (B Aires)* 1992;52:202-6.
- Aras R, da Matta JA, Mota G, Gomes I, Melo A. Cerebral infarction in autopsies of chagasic patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2003;81:414-6.
- Leon-Sarmiento FE, Mendoza E, Torres-Hillera M, et al. *Trypanosoma cruzi*-associated cerebrovascular disease: a case-control study in Eastern Colombia. *J Neurol Sci* 2004; 217:61-4.
- Marín Neto JA, Simoes MV, Sarabanda AV. Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol* 1999;72:247-80.
- Mohallem SV, Ramos SG, dos Reis MA, Seabra DD, Teixeira V de P. Prevalência de infartos renais em necropsias de chagásicos crônicos. *Rev Soc Bras Med Trop* 1996; 29:571-4.
- Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Nunes LG. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. *Stroke* 2005;36:965-70.
- Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, et al. Value of enfermedad de Chagasocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart* 2004;90:655-60.
- De Moraes CF, Higuchi ML, Lage S. Chagas' heart disease and myocardial infarct. Incidence and report of four necropsy cases. *Ann Trop Med Parasitol* 1989; 83: 207-14.
- Oliveira-Filho J, Viana LC, Vieira-de-Melo RM, et al. Chagas disease is an independent risk factor for stroke: baseline characteristics of a Chagas Disease cohort. *Stroke* 2005; 36:2015-7.
- Carod-Artal FJ, Vargas AP, Melo M, Horan TA. American trypanosomiasis (Chagas' disease): an unrecognised cause of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:516-8.
- Tanowitz HB, Burns ER, Sinha AK, et al. Enhanced platelet adherence and aggregation in Chagas' disease: a potential pathogenic mechanism for Chagasianism for cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hyg* 1990;3:274-81.
- Herrera RN, Diaz E, Perez R, et al. Estado protrombótico en estadios tempranos de la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:377-82.
- Ferreira OC Jr, Albanesi-Filho FM, Barcinski MA. Monocyte procoagulant activity induced by concanavalin A is decreased in a population of chronic chagasic patients. *Braz J Med Biol Res* 1986;19:699-706.
- Herrera RN, Diaz E, Perez R, et al. Estado protrombótico en estadios tempranos de la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:377-82.
- Berra HH, Piaggio E, Revelli SS, Luquita A. Blood viscosity changes in experimentally *Trypanosoma cruzi*-infected rats. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005;32:175-82.
- Okumura M. Pathogenesis of chagasic myocarditis: an experimental study. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1996; 51:166-74.
- Wittner M, Christ GJ, Huang H, et al. *Trypanosoma cruzi* induces endothelin release from endothelial cells. *J Infect Dis* 1995;171:493-7.
- Petkova SB, Huang H, Factor SM, et al. The role of endothelin in the pathogenesis of Chagas' disease. *Int J Parasitol* 2001;31:499-511.