

Estudio de los mecanismos de la disfunción del nódulo sinusal en pacientes chagásicos crónicos

DANIEL IOSA, TOMAS CAEIRO, HUGO PALMERO†

Departamento de Cardiología y Medicina Interna, Hospital Privado, Fundación para el Progreso de la Medicina, Córdoba

Trabajo recibido para su publicación: 3/88. Aceptado: 4/88

Dirección para separatas: Dr. Daniel Iosa, Centro Privado de Medicina, Av. Leopoldo Lugones 352, (5000) Córdoba, Argentina

Un estudio epidemiológico previo ha demostrado que los pacientes con enfermedad de Chagas crónica con insuficiencia cardíaca congestiva sufren de bradicardia sinusal, lo que sugeriría disfunción del nódulo sinusal. Quince pacientes chagásicos con bradicardia sinusal fueron estudiados con marcapaso. El tiempo de recuperación del nódulo sinusal corregido (TRNSC) en dichos pacientes se encontró en límites normales. Como dicha técnica no siempre es sensible para detectar disfunción oculta del nódulo, en 37 pacientes con enfermedad de Chagas crónica y en 6 sujetos normales se utilizó la técnica de bloqueo autonómico total con atropina, 0,04 mg/kg, y propranolol, 0,2 mg/kg. La respuesta a la atropina fue siempre menor en los tres grupos chagásicos, comparados con la de los normales (grupo I: chagásicos sin compromiso cardíaco aparente; grupo II: chagásicos con anormalidades en el ECG pero con tele de tórax normal, y grupo III: chagásicos con insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomegalia y anormalidades en el ECG). La respuesta al propranolol fue siempre menor en los tres grupos chagásicos comparados con la de los normales y el índice "frecuencia cardíaca intrínseca observada" (FCIo) en los tres grupos chagásicos fue más bajo que en los sujetos normales. La insuficiencia cardíaca congestiva no puede por sí misma explicar la disminución de la FCIo en los sujetos chagásicos, ya que también los grupos I y II, que no tenían insuficiencia, demostraron tener disminuida la FCIo. La disfunción autonómica, intrínseca y extrínseca, podría ser un mecanismo explicatorio de las disfunciones demostradas en este trabajo. El incremento de la actividad vagal queda descartado para explicar la bradicardia sinusal. La misma parece resultar de una combinación de actividad adrenérgica disminuida y compromiso de las propiedades electrofisiológicas intrínsecas del automatismo nodal.

El hallazgo de enfermedad del nódulo sinusal es muy común en la enfermedad de Chagas crónica y ha sido descrita en estudios realizados en esta ciudad¹ y en otras áreas geográficas.^{2, 3} Casi todas estas investigaciones fueron realizadas en pacientes con síntomas típicos de enfermedad del nódulo sinusal, muchos de los cuales necesitaron implantación de marcapaso definitivo.

Un estudio epidemiológico realizado en nuestro laboratorio ha revelado que muchos chagásicos de 20 a 50 años de edad no tienen ningún síntoma atribuible a enfermedad del nódulo sinusal y sin embargo sufren de moderada bradicardia sinusal. Hemos encontrado bradicardia sinusal aun en los pacientes del grupo III, que presentan severa insuficiencia cardíaca congestiva, siendo de esperar la taquicardia sinusal que usualmente acompaña a la insuficiencia cardíaca congestiva.^{4, 5}

Estos hallazgos sugirieron que era posible, en la enfermedad de Chagas, el hecho de sufrir de enfermedad del nódulo sinusal sin presentar los síntomas típicos de la disfunción, ni tener otras evidencias ECG que la bradicardia sinusal.

Considerando los resultados del estudio epidemiológico arriba mencionado y teniendo en cuenta que la enfermedad de Chagas afecta al sistema nervioso autónomo parasimpático⁶⁻⁸ y simpático,⁹⁻¹¹ decidimos estudiar la función del nódulo sinusal en pacientes bradicárdicos, utilizando el método electrofisiológico del tiempo de recuperación del nódulo sinusal corregido (TRNSC) y la técnica del bloqueo autonómico total con agentes farmacológicos (BAT) para obtener la frecuencia cardíaca intrínseca observada (FCIo).

MATERIAL Y METODO

Seis sujetos normales y 52 pacientes chagásicos fueron estudiados, de los cuales 15 sujetos chagásicos fueron sometidos al TRNSC y 37 pacientes

chagásicos al BAT junto a 6 sujetos normales. En todos los pacientes la medicación fue suspendida por un período significativo para asegurar que la misma no interfiera en las respuestas funcionales a los test a los que serían sometidos.

Tiempo de recuperación del nódulo sinusal

Siguiendo la técnica de Narula y colaboradores,¹² el marcapaseo atrial fue realizado utilizando un catéter bipolar introducido en la unión de la vena cava superior con la aurícula derecha, a tres diferentes frecuencias (100, 120 y 140 latidos/min) durante tres minutos en cada uno de los diferentes niveles. El TRNS es el intervalo entre el último latido marcapaseado y el primer latido sinusal espontáneo. El TRNSC se obtiene deduciendo la longitud del ciclo sinusal premarcapaseo del valor obtenido en el TRNS.

La edad media de los 15 pacientes chagásicos fue de $45,6 \pm 8,2$ años y el diagnóstico de enfermedad de Chagas se basó en los mismos criterios de publicaciones previas de nuestro laboratorio:^{8, 11, 14} la presencia de evidencias epidemiológicas y serológicas de la enfermedad (Machado-Guerreiro e inmunofluorescencia para Chagas positivas). Todos los pacientes tenían bradicardia sinusal de 60 latidos por minuto o menos, pero ninguno de ellos sufría de síntomas del síndrome del nódulo sinusal enfermo.

Bloqueo autonómico total

El paciente reposaba en decúbito dorsal durante 30 minutos en una habitación a 22°C y con un ECG se tomaba su frecuencia cardíaca basal. Lue-

go se le inyectaba atropina por vía endovenosa en una dosis de 0,04 mg/kg y se obtenía la máxima frecuencia cardíaca, posterior a lo cual se inyectaba por la misma vía propranolol, en una dosis de 0,2 mg/kg. Se utilizó la técnica de la T de Student para poblaciones independientes, para el análisis estadístico de los datos obtenidos.

RESULTADOS

Tiempo de recuperación del nódulo sinusal

En los pacientes estudiados, el TRNS fue siempre inferior a los 400 mseg y la media del TRNSC fue 171 ± 127 mseg, mientras que la media del TRNSC en los grupos controles de nuestro laboratorio fue de 103 ± 71 mseg. Estos resultados claramente demuestran que no existe diferencia significativa entre los 15 sujetos chagásicos estudiados con bradicardia sinusal y los controles normales.

Bloqueo autonómico total

La frecuencia cardíaca basal de nuestros sujetos normales y la de los chagásicos grupos I y II no presentaron diferencia estadísticamente significativa (Tabla 1). Sin embargo, los pacientes chagásicos del grupo III, aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, mostraron una frecuencia cardíaca basal significativamente inferior ($p < 0,02$), coincidente con las observaciones del estudio epidemiológico de la frecuencia cardíaca en pacientes chagásicos, mencionado anteriormente.

Después de la administración de atropina, la frecuencia cardíaca de los sujetos normales alcanzó niveles significativamente superiores a los tres

Tabla 1
Efectos de la administración de atropina y propranolol (BAT) en la frecuencia del nódulo sinusal en sujetos normales y en pacientes chagásicos crónicos

Grupos	N	FCB	Δ FCB a AT	AT	Δ AT a PR	BAT	Δ B a BAT
Normales	6	$74,8 \pm 11,6$	$68,2 \pm 16,1$	$143 \pm 10,4$	$38,8 \pm 15,4$	$104,2 \pm 14,8$	$29,4 \pm 11,2$
Grupo I	14	$68,6 \pm 11,0$ NS	$44,9 \pm 13,4$ $p < 0,002$	$113,5 \pm 15,0$ $p < 0,001$	$27,6 \pm 13,3$ NS	$85,9 \pm 8,4$ $p < 0,05$	$17,3 \pm 11,7$ $p < 0,05$
Grupo 2	14	$70,0 \pm 11,0$ NS	$45 \pm 14,4$ $p < 0,002$	$115 \pm 19,2$ $p < 0,01$	$27,3 \pm 12,0$ NS	$87,7 \pm 13,2$ $p < 0,02$	$17,7 \pm 9,4$ $p < 0,05$
Grupo III	9	$61,5 \pm 10,8$ $p < 0,02$	$31,8 \pm 10,8$ $p < 0,001$	$93,3 \pm 15,9$ $p < 0,001$	$26,4 \pm 12,6$ NS	$66,9 \pm 5,6$ $p < 0,001$	$5,4 \pm 6,4$ $p < 0,001$

Abreviaturas: N: número de casos; FCB: frecuencia cardíaca basal; AT: atropina; PR: propranolol; BAT: bloqueo autonómico total. Los resultados se expresan como media \pm desviación standard. p: vs sujetos normales.

grupos chagásicos ($p < 0,001$; 0,01 y 0,001).

El incremento promedio de la frecuencia cardíaca después de la administración de atropina fue de 68 l/min en los sujetos normales, 45 l/min en el grupo I ($p < 0,002$), 45 l/min en el grupo II ($p < 0,002$) y 32 l/min en el grupo III ($p < 0,001$) de los pacientes chagásicos.

Estos resultados muestran que el bloqueo parasimpático con atropina induce en los sujetos chagásicos una frecuencia cardíaca significativamente inferior que en los sujetos normales, y esto es más evidente en el grupo III de los pacientes chagásicos, indicando la evidente progresión de la cardiopatía chagásica.

Luego de la administración de propranolol, el descenso medio de la frecuencia cardíaca en los sujetos normales fue un poco mayor (39 latidos) que en los tres grupos chagásicos (grupo I: 27; grupo II: 28; grupo III: 27), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 1).

El cambio de la frecuencia cardíaca basal a la frecuencia cardíaca intrínseca obtenida (FCIo) bajo el BAT fue siempre inferior en los sujetos chagásicos con relación a la FCIo en los sujetos normales (SN: 29; grupo I: 17; grupo II: 17; grupo III: 5), siendo dichas diferencias estadísticamente significativas para cada uno de los tres grupos chagásicos ($p < 0,05$; 0,02; 0,001).

DISCUSION

Este trabajo de investigación se originó en la observación que habíamos realizado en nuestro laboratorio, sobre el hecho de que los pacientes con enfermedad de Chagas mostraban una tendencia a la bradicardia sinusal, especialmente aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva, en evidente contraste con la taquicardia sinusal hallada en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de etiología no chagásica.^{4, 5}

Tiempo de recuperación del nódulo sinusal

El síndrome de enfermedad del nódulo sinusal es un hallazgo muy común en los chagásicos crónicos y a menudo requiere la implantación de marcapasos definitivos. Numerosos estudios electrofisiológicos realizados en pacientes chagásicos describen casos con respuestas anormales y TRNSC de hasta 2.000 mseg o más.¹⁻³ De todas maneras, no conocemos estudios de la función del nódulo sinusal realizados en pacientes con moderada y asintomática bradicardia sinusal.

En este estudio seguimos el método que previamente habíamos usado en nuestro laboratorio¹ y que había sido eficaz en detectar casos claramente anormales de TRNSC en pacientes chagásicos, con

síndrome del nódulo sinusal enfermo. Pero usando esta misma técnica en nuestros pacientes bradicárdicos asintomáticos con enfermedad de Chagas, todos mostraron un TRNSC normal. Supusimos que la técnica empleada podía no ser lo suficientemente sensible para detectar algunos casos de disfunción del nódulo sinusal. Varias publicaciones pusieron en duda al TRNSC como un índice adecuado en la valoración del automatismo sinusal.¹⁶⁻¹⁸ Intentando aumentar la sensibilidad de la técnica, Jordan y colaboradores¹⁷ propusieron asociar el BAT al marcapaseo atrial y posteriormente Jordan y colaboradores¹⁹ y Narula y colaboradores²⁰ sugirieron que la FCIo obtenida por el BAT podía, por sí misma, ser un índice suficientemente sensible y eficaz para medir el automatismo sinusal.

Bloqueo autonómico total

En este estudio encontramos que, después del BAT, la FCIo en todos los pacientes chagásicos fue marcadamente inferior a la de los sujetos normales (Tabla 1). El hecho concreto es que los resultados demuestran que la FCIo disminuye con el avance de la enfermedad, dando una idea del compromiso neuromiocárdico. Se podría afirmar que la insuficiencia cardíaca *per se* justifica la disminución de la FCIo, ya que Jose y colaboradores, como así también Taylor,¹³ hallaron que la FCIo era un buen índice de la función ventricular izquierda. De todas maneras, no se puede negar que pacientes chagásicos sin cardiopatía demostrable (grupo I) o con trastornos en la conducción como hemibloqueo anterior izquierdo y/o bloqueo completo de rama derecha y/o arritmias (grupo II) pero sin insuficiencia cardíaca congestiva, tienen una disminución de la FCIo. Por lo tanto la insuficiencia cardíaca puede ser sólo una explicación parcial de la caída de la FCIo. Más aún, nuestros pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva chagásica (grupo III) comienzan con una frecuencia cardíaca basal de 60 latidos por minuto, hecho muy raro de encontrar en insuficiencias cardíacas de otras patologías.

Actividad vagal y simpática

La respuesta a la inyección de atropina en cada uno de los grupos chagásicos estudiados fue inferior a la observada en los sujetos normales, lo que sugiere disminución de la actividad vagal. La menor respuesta a la atropina se encontró en el grupo III, con insuficiencia cardíaca congestiva, pero de nuevo se puede afirmar que la insuficiencia cardíaca puede sólo parcialmente explicar la disminución de la actividad vagal,²¹ ya que también los

grupos I y II, sin insuficiencia cardíaca, demostraron una menor respuesta a la parasimpaticolisis.

La administración de propranolol, bloqueo simpático farmacológico, fue seguida también de una menor respuesta en los tres grupos chagásicos con relación a los sujetos normales, aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa.

Las respuestas anormales demostradas en este trabajo, tanto con atropina como con propranolol, coinciden con las publicaciones que demuestran en la enfermedad de Chagas: a) daño anatómico en sistema nervioso periférico parasimpático⁶ y simpático,^{9, 22, 23} b) disturbios severos de la función vagal^{7, 8} y del sistema nervioso adrenérgico.^{10, 11, 14, 24, 25}

Todas estas observaciones nos permiten postular que en la enfermedad de Chagas crónica existe probablemente un daño progresivo, no sólo de la inervación autonómica del corazón (factores extrínsecos del automatismo) sino también de la función del nódulo sinusal *per se* (factores intrínsecos del automatismo).

Estas evidencias excluyen la posibilidad de que la bradicardia sinusal de los pacientes chagásicos sea debida a una sobreactividad vagal; por el contrario, podría deberse a una disminución de la actividad adrenérgica y a una alteración intrínseca del automatismo.

SUMMARY

A previous epidemiological study demonstrated that patients with chronic Chagas' disease and heart failure had sinus bradycardia suggesting the alteration of sinus node function. A group of 15 patients with sinus bradycardia of chagasic origin underwent to atrial pacing. The corrected sinus node recovery time (SNRTC) was found to be within normal limits. Since overdrive suppression is not always a technique sensitive enough to detect sinus node dysfunction, total autonomic blockade with atropine, 0.04 mg/kg, and propranolol 0.2 mg/g was performed on 37 patients with chronic Chagas' disease and on six normal subjects without Chagas' disease. The response to atropine was always smaller in the three groups of chagasic patients as compared to that of the normal subjects (group I: Chagas' disease without heart involvement; group II: Chagas' disease with ECG abnormalities but without heart failure, and group III: Chagas' disease with ECG abnormalities, heart failure and cardiomegaly). The chagasic's response to propranolol was smaller than that of the normals, and the intrinsic heart rate observed (IHRo) in all three chagasic groups was also lower than that found among the normal subjects.

Heart failure could only partially explain this latter diminution since groups I and II without heart failure also showed a decreased IHRo. Increased vagal activity was ruled out as an explanation of sinus bradycardia which is rather a consequence of a combined decreased in adrenergic activity and the involvement of the intrinsic electrophysiological properties of sinus node automaticity.

AGRADECIMIENTOS

A las empresas Renault Argentina y Tubos Transelectric por el apoyo económico para la realización de este trabajo de investigación clínica.

BIBLIOGRAFIA

- Amuchástegui LM, Alday L, Moreyra E: Estudio funcional de la enfermedad del nódulo sinusal en la cardiopatía chagásica crónica. *Medicina* 36: 121-126, 1976.
- Hernández-Pieretti O, Lozano WJR, Urbina Quintana A, Villoria G, Hernández de Gomez MI, Amundarin E: Sick sinus syndrome in chronic Chagas' disease. *Am J Cardiol* 33: 144, 1974 (abstract).
- Igolnicoff BD, Bastarolli JC, Marcarian J: Síndrome del nódulo sinusal enfermo asociado a la cardiopatía chagásica crónica. *Rev Soc Arg Cardiol* 46: 225-230, 1978.
- Palmero HA, Iosa D, Caeiro T: Frecuencia cardíaca de reposo en la enfermedad de Chagas. *Medicina* 39: 804, 1979 (abst).
- Palmero HA, Caeiro T, Iosa D: Características distintivas de la cardiopatía en la enfermedad de Chagas. *Medicina* 40 (Supl 1): 234-236, 1980.
- Köberle F: The causation and importance of nervous lesions in American Trypanosomiasis. *Bull World Health Org* 42: 739-743, 1970.
- Amorim DS, Godoy RA, Manco JC, Tanaka A, Gallo L: Effect of acute elevation of blood pressure and of acute elevation of blood pressure and of atropine on heart rate in Chagas' disease. *Circulation* 30: 289-294, 1968.
- Caeiro TF, Palmero HA, Iosa D: Estudio del reflejo barorreceptor en la enfermedad de Chagas. *Medicina* 50 (Supl 1): 27-32, 1980.
- Sterin Borda L, Cossio P, Gimeno M, Gimeno A, Diez C, Laguens R, Cabeza Meckert P, Arana R: Effects of chagasic sera on the rat isolated atrial preparation: immunological, morphological and functional aspects. *Cardiovasc Res* 10: 613-622, 1976.
- Palmero HA, Caeiro TH, Iosa D: Distinctive abnormal responses to tilting test in chronic Chagas' disease. *Klin Wochenschr* 58: 1307-1311, 1980.
- Iosa D, Caeiro T, Palmero HA: Abnormal hyperventilation test in chronic Chagas' disease. *J Auton Nerv Sys* 2: 87-92, 1980.
- Narula OS, Samet P, Javier RP: Significance of the sinus node recovery time. *Circulation* 45: 140-158, 1972.
- Jose AD, Taylor RR: Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man. *J Clin Invest* 48: 2019-2031, 1969.
- Palmero HA, Caeiro TF, Iosa D: Effect of chronic Chagas' disease on arterial blood pressure. *Am Heart J* 97: 38-42, 1979.
- Jose A: Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man. *Am J Cardiol* 18: 476-478, 1966.
- Gupta PK, Lichstein E, Chadda KD, Badin E: Appraisal of sinus node recovery time in patients with sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 34: 265-270, 1974.

17. Jordan JL, Yamaguchi I, Mandel WL: Studies on the mechanism of sinus node dysfunction in the sick sinus syndrome. *Circulation* 57: 217-222, 1978.
18. Jordan JL, Yamaguchi I, Mandel WJ: Function and dysfunction of the sinus node: clinical studies in the evaluation of sinus node function. *In*: Bonke FIM (ed): *The sinus node*, p 3. Martinus Nijhoff Medical Division, The Hague, 1978.
19. Jordan J, Yamaguchi I, Mandel WJ: The effects of drugs on normal and abnormal sinus node function. *In*: Narula OS (ed): *Cardiac Arrhythmias*, p 207. Williams and Wilkins, Baltimore-London, 1979.
20. Narula OS, Shantha N, Narula LK, Alboni P: Clinical and electrophysiological evaluation of sinus node function. *In*: Narula OS (ed): *Cardiac Arrhythmias*, p 197. Williams and Wilkins, Baltimore-London, 1979.
21. Ekeberg D, Drabinsky M, Braunwald E: Defective parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 285: 877-883, 1971.
22. Cossio PM, Diez C, Laguens RP, Arana RM: Inmunopatología de la enfermedad de Chagas. *Medicina* 40 (Supl 1): 222-230, 1980.
23. Manco JC, Gallo L Jr, Godoy RA, Fernández R, Amorim DS: Degeneration of cardiac nerves in Chagas' disease. Further studies. *Circulation* 40: 879-886, 1969.
24. Gallo L Jr, Marin Neto JA, Manco JC, Rassi A, Amorim DS: Abnormal heart rate responses during exercise in patients with chronic Chagas' disease. *Cardiology* 60: 147-162, 1975.
25. Marin Neto JA, Gallo L Jr, Manco JC, Rossi A, Amorim DS: Postural reflexes in chronic Chagas' heart disease. *Cardiology* 60: 343-357, 1977.