

# El laboratorio en distintos estadios de la enfermedad de Chagas\*

► Miriam Arcavi<sup>1</sup>, Alicia Blassotti<sup>2</sup>, Marcela Pandolfo<sup>3</sup>

1. Bioquímica. Laboratorio de Inmunología Clínica del Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas "José de San Martín". Jefa de Trabajos Prácticos del Área Inmunología Clínica del Departamento de Bioquímica Clínica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.
2. Médica. Servicio de Cardiología del Hospital "José María Penna".
3. Bioquímica. Coordinadora Asistencial del Área de Química Clínica I del Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA.

\* Laboratorio de Inmunología Clínica, Hospital de Clínicas "José de San Martín". Córdoba 2351, 6to Piso. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.  
Hospital "José María Penna", Pedro Chutro 3380. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

## Resumen

Aproximadamente del 20% al 30% de los infectados chagásicos presentan compromiso cardíaco. El objetivo de este trabajo consistió en evaluar si la concentración de proteína C reactiva (PCR), parasitemia y/o títulos elevados de anticuerpos específicos podrían predecir riesgo de enfermedad. Se realizó un estudio en dos centros asistenciales de la Capital Federal: Hospital de Clínicas "José de San Martín" y Hospital "José María Penna" donde se seleccionaron 100 pacientes de los cuales 70 eran chagásicos crónicos con más de 15 años de evolución, que presentaron dos o tres técnicas serológicas reactivas para Chagas. Se los dividió en tres grupos, a) Grupo I: 40 pacientes en etapa indeterminada (asintomáticos), b) Grupo II: 21 pacientes con cardiopatía A (arritmias y/o trastornos de conducción), c) Grupo III: 9 pacientes con cardiopatía B (cardiomegalia e insuficiencia congestiva). El 65% de los pacientes del grupo I presentaron títulos elevados de hemaglutinación indirecta (> 1/256). Este resultado indica la importancia de realizar un estudio prospectivo para evaluar si este hallazgo guarda relación con el inicio de los síntomas. Si bien el daño cardíaco podría explicarse como un proceso inflamatorio donde las células mononucleares del corazón estarían infiltradas por los parásitos (probables efectores del daño tisular), no se encontró correlación entre compromiso cardíaco y niveles séricos de PCR, presencia de parasitemia o títulos elevados de anticuerpos específicos.

**Palabras clave:** enfermedad de Chagas \* enfermedad crónica \* proteína C reactiva \* serología \* anticuerpos \* parasitemia

## Summary

### THE LABORATORY IN DIFFERENT STAGES OF CHAGAS DISEASE

Around 20 to 30% of Chagas infected people will suffer from cardiac problems. The aim of this work was to evaluate if C Reactive Protein (CRP), parasitemia and/or high titers of specific antibodies could predict risk of cardiac disease. The study was performed in two Capital Federal centers: Hospital de Clínicas "José de San Martín" and Hospital "José María Penna". 100 patients were selected, 70 of them were in the chronic stage of the disease, with more than 15 years of evolution and were positive for two or three serological Chagas techniques. The patients were divided into three groups, a) Group I: 40 patients in the indeterminate stage (asymptomatic),

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

b) Group II: 21 patients with cardiopathy A (arrhythmias and/or conduction disorders), c) Group III: 9 patients with cardiopathy B (cardiomegaly and congestive insufficiency). 65% of patients in Group I presented high titers of indirect hemagglutination ( $>1/256$ ). This result reveals the necessity of performing a prospective study to evaluate whether this finding is related to the onset of cardiac symptoms or not. Even though cardiac damage could be explained as an inflammatory process where cardiac mononuclear cells are infiltrated by parasites (probable effectors of tissue damage), there was no correlation found between cardiac alteration and serum levels of CRP, parasitemia or high levels of specific antibodies.

**Keywords:** Chagas disease \* chronic disease \* C reactive protein \* serology \* antibodies \* parasitemia

## Introducción

La Enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis americana afecta principalmente al continente americano extendiéndose desde México hasta el sur de Argentina (1). Esta infección es producida por un parásito intracelular, un protozoo hemoflagelado denominado *Tripanosoma cruzi*. La vía de transmisión más importante es la vectorial; en la Argentina el *Triatoma infestans* (comúnmente llamado vinchuca), es el insecto vector predominante. En el hombre la infección puede ser congénita (2) o adquirida pasando por diferentes etapas: aguda (3), crónica indeterminada y crónica con compromiso visceral. Aproximadamente el 95% de los infectados cursarán la etapa aguda en forma silente, por lo tanto el mayor desafío diagnóstico y clínico lo constituirán los individuos que cursan la etapa crónica de la infección. En 1909 el médico brasileño Carlos Chagas describió por primera vez esta enfermedad y a partir de ese momento se han realizado numerosos avances en este tema. Sin embargo, aún hoy sigue siendo un objetivo encontrar un marcador bioquímico que permita predecir cuales serán los individuos infectados que presentarán síntomas digestivos, neurológicos o cardíacos. De la población general de infectados aproximadamente el 20% o 30% desarrollará compromiso orgánico evidente siendo el cardíaco el más importante en nuestro medio (4) (5).

La proteína C reactiva (PCR) que se sintetiza en el hígado principalmente en respuesta a la IL-6, es un reactante de fase aguda que suele estar elevado en procesos inflamatorios y es muy útil para predecir evolución desfavorable de la cardiopatía isquémica aguda (6) (7). Hay trabajos que indican que el aumento de los niveles basales de IL-6 también puede predecir futuros eventos cardiovasculares si se lo compara con aquellos pacientes donde la IL-6 se mantiene a niveles más bajos (8). Por lo tanto, la correlación entre la PCR elevada y altos niveles de IL-6 es consistente con los hallazgos que consideran a la PCR como predictor de riesgo cardiovascular. La cardiopatía chagásica crónica podría explicarse como un proceso inflamatorio don-

de las células mononucleares del corazón estarían infiltradas por los parásitos, probables efectores del daño tisular (9). En los pacientes chagásicos aún no se ha evaluado si la PCR sérica podría ser un indicador pronóstico de evolución a enfermedad.

Los métodos parasitológicos son sensibles y específicos en la etapa aguda de la infección debido a la alta parasitemia que se produce al inicio de la misma. Si bien se sabe que los pacientes que cursan la etapa crónica de la infección pueden presentar picos de parasitemia, los métodos de elección en esta etapa son los serológicos, debiéndose realizar por lo menos dos o tres técnicas diferentes para hacer el diagnóstico del paciente chagásico. Cuando se emplean técnicas semicuantitativas generalmente se informa hasta título 1/256. En los casos donde la concentración de anticuerpos es más elevada ( $> 1/256$ ) no es necesario informar el título final debido a que, por el momento, no se ha encontrado correlación entre títulos elevados de anticuerpos específicos y compromiso orgánico. Sin embargo poco se sabe de lo que ocurre en el paciente indeterminado y en aquel que recién comienza a evolucionar hacia la cardiopatía.

El objetivo de este trabajo consistió en estudiar un grupo de pacientes chagásicos en etapa crónica indeterminada (EI) y crónica con cardiopatía para establecer: a) si existe relación entre niveles elevados de PCR y las diferentes etapas de la infección y b) si la presencia de parasitemia y/o títulos de anticuerpos específicos  $> 1/256$  se asocian a enfermedad cardíaca.

## Materiales y Métodos

**Pacientes.** Se realizó un estudio en dos centros asistenciales de la ciudad de Buenos Aires: Hospital de Clínicas "José de San Martín" y Hospital "José María Penna", donde fueron seleccionados 100 sueros provenientes de 70 pacientes chagásicos crónicos y 30 controles. Todos los chagásicos crónicos presentaban más

de 15 años de evolución de la infección y dos pruebas serológicas para Chagas reactivas. Fueron divididos en tres grupos según la clasificación clínica cardiológica propuesta por el Consejo de Enfermedad de Chagas, Sociedad Argentina de Cardiología en 1998 (10): a) Grupo I: 40 pacientes asintomáticos o en etapa crónica indeterminada (EI) (examen físico normal y pruebas complementarias normales); b) Grupo II: 21 pacientes con cardiopatía A (CA) (arritmias y/o trastornos de la conducción), c) Grupo III: 9 pacientes con cardiopatía B (CB) (cardiomegalia e insuficiencia congestiva). Entre los 70 pacientes infectados hubo tres casos que en un período aproximado de 6 meses cercano al estudio pasaron de la etapa crónica indeterminada a la crónica con cardiopatía A (EI→ECA); en uno, esto ocurrió con posterioridad a la toma de muestra y en los otros dos con anterioridad a la misma.

Los controles no presentaban evidencias clínicas ni serológicas de Chagas: 10 de ellos provenían de zona no endémica y 20 de zona endémica, 10 de los cuales presentaban cardiopatía no chagásica.

**Métodos.** A todos los pacientes se les realizaron las siguientes determinaciones: a) PCR por *test* inmunoturbidimétrico (Boheringer Mannheim, Indianápolis, USA). Dado que una concentración inferior a 1 mg/dL excluye enfermedad inflamatoria activa, se consideró 1mg/dL como valor de corte; b) microhematocrito (11) y c) hemaglutinación indirecta (HAI) a título final (Polychaco, Buenos Aires, Argentina), ELISA recombinante (Wiener, Rosario, Argentina) e inmunofluorescencia indirecta cualitativa (IFI) (antígenos y conjugado provistos por el Instituto Fátala Chabén); esta última técnica se realizó sólo a 30 de los pacientes estudiados.

## Resultados

El 97% de los pacientes chagásicos provenían de zona endémica (Tabla I).

El 77% del total eran del sexo femenino y el 23% del sexo masculino. Los 30 sueros controles resultaron negativos para Chagas por todas las técnicas empleadas y la PCR fue inferior a 1 mg/dL en todos los casos.

De los 40 pacientes con Chagas asintomático (EI), uno nació en Capital Federal y nunca visitó zona endémica; debido a los antecedentes maternos se sospecha que la infección fue adquirida por vía congénita. Tres tenían antecedentes de Chagas en la familia: 1) un hermano asintomático, 2) un hermano con cardiopatía y 3) 6 hermanos y madre asintomáticos.

En los grupos estudiados se encontraron pacientes con: a) Grupo I: dislipidemia (n=2), hipertensión arterial (HTA) (n=2), tuberculosis (n=2), constipación (n=1); b) Grupo II: hipotiroidismo (n=3), hipertiroidismo (n=2), HTA (n=5), enfermedad reumática (n=1), cálculos vesiculares (n=1), colecistectomía (n=1). c) Grupo III: HTA (n=2), diabetes (n=1), asma (n=1) y colecistectomía (n=1).

Tabla I. Lugar de origen de los pacientes chagásicos.

Lugar de nacimiento	N°
Santiago del Estero	24
Chaco	11
Bolivia	9
Salta	7
Tucumán	4
San Luis	4
Mendoza	2
La Rioja	2
Misiones	2
Jujuy	1
Córdoba	1
Paraguay	1
Buenos Aires	1
Capital Federal	1

dismo (n=2), HTA (n=5), enfermedad reumática (n=1), cálculos vesiculares (n=1), colecistectomía (n=1). c) Grupo III: HTA (n=2), diabetes (n=1), asma (n=1) y colecistectomía (n=1).

Los 70 pacientes chagásicos presentaron el examen parasitológico negativo, la HAI y el ELISA reactivos (al igual que la IFI en aquellos donde se realizó esta técnica) y los niveles de PCR se encontraron cercanos a los valores normales en la mayoría de los casos. El porcentaje de pacientes con HAI > 1/256 fue más elevado en el grupo I (Tabla II).

Los 3 pacientes EI→ECA mostraron resultados similares a los anteriores; en 2 de ellos se detectaron títulos elevados de anticuerpos específicos  $\geq 1/2048$  (Tabla III).

Tabla II. Pacientes chagásicos estudiados.

Pacientes	Grupo I EI	Grupo II CA	Grupo III CB
N°	40	21	9
Sexo			
F	33	16	5
M	7	5	4
Edad ( $\bar{X}$ )	18-84 (51)	28-68 (48)	47-67 (57)
PCR			
<1 mg/dL	37	19	8
$\geq 1$ mg/dL $\leq 2$ mg/dL	3	2	1
HAI			
$\leq 1/256$	14 (35%)	13 (62%)	6 (67%)
>1/256	26 (65%)	8 (38%)	3 (33%)

Tabla III. Pacientes que pasaron de EI→ECA.

Paciente N°	Etapa de la infección	Sexo	Edad años	PCR mg/dL	HAI título
1	EI	F	84	0,25	1/2.048
2	CA	F	53	0,85	1/128
3	CA	F	60	0,60	1/4.096

## Discusión y Conclusiones

La distribución por sexo de los pacientes chagásicos seleccionados al azar para este estudio muestra un amplio predominio del sexo femenino. Este hallazgo confirma la tendencia de las mujeres a realizar una mayor prevención médica que los hombres, quienes sólo suelen acudir a la consulta clínica cuando sienten comprometida su capacidad física. Si se observa el límite inferior de edad detectado en cada etapa de la infección (EI: 18 años, CA: 28 años y CB: 47 años), se advierte que éste aumenta con el compromiso cardíaco (Tabla II), situación avalada por el largo período asintomático que suele presentar el paciente chagásico antes de comenzar con los síntomas clínicos (12).

En estudios previos se encontró elevación de IL-6 en el período agudo de la infección (13) (14), a diferencia de lo observado en el grupo de chagásicos crónicos (9). Estos resultados se podrían asimilar a los obtenidos en este trabajo donde la PCR se encontró dentro de los niveles normales y no permitió diferenciar pacientes crónicos con y sin compromiso cardíaco. Por lo tanto, estos hallazgos permiten concluir que la detección de PCR en los pacientes chagásicos crónicos carece de significación clínica.

Se considera que aproximadamente del 30% al 50% de los pacientes chagásicos crónicos pueden presentar picos de parasitemia cuando se emplea como técnica el xenodiagnóstico. No se pudo detectar parasitemia en la población estudiada con la técnica de microconcentración ya sea por la ausencia de parásitos o bien por la presencia de una baja parasitemia no detectable por el método utilizado; esto se observó por igual en los tres grupos, indicando que los pacientes con síntomas manifiestos de compromiso cardíaco no se acompañan necesariamente de parasitemia elevada. Sin embargo, este hallazgo no permite descartar que la existencia de picos de parasitemia en forma reiterada en los chagásicos asintomáticos pueda desencadenar progresión a enfermedad futura.

Del mismo modo, se confirma que no hay asociación entre títulos elevados y compromiso orgánico ya que sólo entre el 38% y 33% de los chagásicos con car-

diopatía A y B respectivamente presentaron títulos > 1/256. Como se trata en todos los casos de una infección crónica con más de 15 años de evolución donde se esperarían títulos bajos  $\leq$  1/256, sorprende que el 65% de los pacientes chagásicos asintomáticos hayan presentado niveles elevados de anticuerpos específicos al igual que 2 de los pacientes que pasaron de la etapa indeterminada a la etapa crónica con cardiopatía A (Tabla III). Otros autores refieren un aumento significativo del título de anticuerpos en los pacientes con progresión a cardiopatía (15). Para evaluar la importancia de la presencia de títulos elevados en la etapa indeterminada de la enfermedad de Chagas, se debería estudiar un mayor número de pacientes que cursen esta etapa de la infección y realizar un estudio prospectivo a largo plazo observando la evolución clínica de aquellos que presenten títulos >1/256 para determinar si este hallazgo guarda alguna relación en el tiempo con el inicio de los síntomas.

### CORRESPONDENCIA

MIRIAM ARCAVI

Laprida 1264, 13 "A"

1425 CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, Argentina

E-mail: arcavimiriam@hotmail.com

### Referencias bibliográficas

1. Marsden PD. The control of Latin American Tripanosomiasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997; 30 (6): 521-7.
2. Arcavi M, Orfus G, Griemberg G. Incidencia de la infección chagásica en embarazadas y en recién nacidos en área no endémica. *Medicina (Bs. Aires)* 1993; 53 (3): 217-22.
3. Iñiguez MC. Fase aguda de la Enfermedad de Chagas, signos y síntomas más llamativos. *Rev Med Córdoba (Arg)* 1969; 57: 84-94.
4. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC. Chagas' Heart disease. *Clin Cardiol* 2000; 23 (12): 883-9.
5. Acquatella H. Avances recientes en miocardiopatía chagásica. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (2): 152-7.

6. Tajer CD. Proteína C reactiva y enfermedad vascular. Qué indica en la cardiopatía isquémica aguda. *Rev Argent Cardiol* 1999; 67 (4): 431-3.
7. Iparraguirre HP. Proteína C reactiva y estratificación de riesgo prealta en la angina inestable. *Rev Argent Cardiol* 1999; 67 (6): 715-7.
8. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 18; 101 (15): 1762-72.
9. Abel LC, Rizzo LV, Ianni B, Albuquerque F, Bacal F, Carrara D, *et al.* Chronic Chagas' disease cardiomyopathy patients display an increased IFN-gamma response to *Trypanosoma cruzi* infection. *J Autoimmun* 2001; 17 (1): 99-107.
10. Storino R. Consenso de Enfermedad de Chagas. Tópico I: Enfermedad de Chagas con parasitemia evidente. *Rev Argent Cardiol* 2002; 70 (1): 15-7.
11. Freilij H, Muller L, Gonzalez Cappa S. Direct micromethod for diagnosis of acute and congenital Chagas' disease. *J Clin Microbiol* 1983; 18 (2): 327-30.
12. Laranja F, Días E, Nobrega G, Miranda A. Chagas' disease: a clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation* 1956; 14 (6): 1035-60.
13. Gao W, Pereira MA. Interleukin-6 is required for parasite specific response and host resistance to *Trypanosoma cruzi*. *Int J Parasitol* 2002; 32 (2): 167-70.
14. Cardoni RL. La respuesta inflamatoria en la infección aguda con *Trypanosoma cruzi*. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57 (2): 227-34.
15. Zauza PL, Borges-Pereira J. Sera levels of anti-*Trypanosoma cruzi* in the course of chronic chagasic cardiomyopathy in 10 years. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34 (5): 339-405.

**Aceptado para su publicación el 26 de agosto de 2005**