

Propuesta terapéutica para la Enfermedad de Chagas - 2007

Dr. Jorge Yanovsjy (QEPD)

Se ha dado difusión mediática a una propuesta terapéutica en la enfermedad de Chagas basada en la inmunoabsorción de anticuerpos anti $\beta 1$ adrenérgicos.

Los alcances de esa iniciativa, tal como ha sido formulada desde el diario Clarín del 11/06/2007, puede provocar confusión en la comunidad médica y ser infundadamente esperanzadora para los pacientes y la población en general por los antecedentes e información científica que a continuación se exponen.

En el último cuarto de siglo se ha venido afianzando el conocimiento sobre anticuerpos contra receptores a neurotransmisores $\beta 1$ adrenérgicos y M_2 muscarínicos, como así también su responsabilidad en la cardiopatía chagásica.

En **1984** un grupo de científicos conformado entre otros por los Profesores Dres. Leonor Sterin de Borda, Enri Borda, Patricio Cossio y Roberto Arana, demostró sin lugar a dudas la existencia en los sueros de los infectados chagásicos de anticuerpos anti $\beta 1$ adrenérgicos cuya función como agonistas resultó claramente establecida. Estos anticuerpos fueron inmunoabsorbidos con células ricas en expresión del receptor $\beta 1$ adrenérgico y la actividad remanente en los sueros fue significativamente reducida en sus efectos sobre los receptores⁽¹⁾.

En 1994/1997⁽²⁾⁽³⁾ Borda y colaboradores demostraron que en los pacientes infectados por *T.cruzi* existía un segundo grupo de anticuerpos con efectos sobre el funcionamiento cardíaco. Estos eran capaces de unirse al receptor M_2 muscarínico y ejercer sobre él una estimulación del tipo del agonista específico. Estos anticuerpos fueron identificados y purificados aprovechando su afinidad con péptidos representativos del segundo loop del receptor M_2 muscarínico.

En esas mismas investigaciones quedó evidenciado experimentalmente que la inmunoadsorción, **por separado**, de los anticuerpos anti b1 y anti M₂ daba lugar a una exaltación de las propiedades agonistas opuestas a las inmunoadsorbidas. Esto podía ser equilibrado mediante al añadido al sistema de ensayo del **antagonista** específico, fuera este un betabloqueante o atropina según el caso.

La presencia de anticuerpos con efectos que podrían resultar opuestos, deberían poner en alerta cualquier iniciativa inmunoadsorbente que estuviese direccionada a un solo tipo de anticuerpo. Los anticuerpos anti M₂, por ejemplo, han sido detectados en un 30/35% de mas de 2.000 infectados en diferentes países de América Latina. Esto tanto en niños (desde el año de vida) como en adultos⁽⁴⁾. La cuestión es relevante, habida cuenta que se viene demostrando que la prevalencia señalada para estos anticuerpos está fuertemente asociada a incrementos en la dispersión del QT⁽⁵⁾⁽⁶⁾. Ensayos en corazón de conejo perfundido, con inmunopurificados anti M₂, de pacientes infectados, provocan alargamientos del intervalo QT linealmente correlatados con los incrementos en la dispersión del QT en los pacientes originarios de las respectivas muestras. Estos defectos son completamente neutralizados por atropina. Agrava el panorama el hecho que Salles⁽⁷⁾ y colaboradores demostraron fuerte asociación entre **muerte súbita y dispersión del QT** con valores mayores a 65 ms.

La inmunoadsorción de tan solo anticuerpos anti b1 adrenérgicos como el propuesto por el Dr. M. Levin⁽⁸⁾ mediante el producto comercial “Corafin®”; inmunoadsorbente fundado en el uso exclusivo de péptidos representativos del primero y segundo loop del receptor b1 adrenérgico, resulta un significativo riesgo toda vez que puede dejar liberada a su exaltación la actividad agonista de los anticuerpos anti M₂ muscarínicos que como se señaló agravan el pronóstico en los pacientes chagásicos que presentan desbalance eléctrico cardíaco.

Mas allá de cualquier polémica cabe ser, en lo atinente a Chagas, cautos y a la vez esperanzados en relación a la inmunoadsorción. Ella viene siendo preconizada por diferentes autores tomando de referencia lo logrado en la cardiopatía idiopática dilatada.

La inmunoadsorción es un procedimiento que está resultando en una significativa mejoría en esos pacientes en los que se retiran de la circulación anticuerpos de manera inespecífica mediante el anclaje del FC de toda la IgG a Proteína A ligada a una matriz insoluble. Los pacientes inmunoadsorbidos mejoran de inmediato sus perfiles hemodinámicos y esto se ha verificado en numerosos sujetos que están viendo incrementadas su expectativa y calidad de vida⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

Se ha demostrado también que la inmunoadsorción inespecífica provoca mejoría ostensible aún en individuos en los que no se logró detectar la presencia de anticuerpos anti b1. Se supone que han sido inmunoadsorbidos otros anticuerpos, diferentes, con responsabilidad en esa cardiopatía⁽¹²⁾.

La infección por *T.cruzi* si por algo es importante es porque afecta principalmente a grandes núcleos de población de bajos recursos, que en un porcentaje significativo de ellos se transforma en una cardiopatía inicialmente muy solapada y que solo presenta alertas cuya búsqueda no es rutinaria.

Si ubicamos a la cardiopatía **como aspecto principal** de la enfermedad de Chagas debemos reconocer que si bien la inmunoadsorción está en el camino de representar un gran avance en los sujetos con alternaciones hemodinámicas, aún las severas, no menos importante resulta ser **el tratamiento específico antiparasitario**. Se está produciendo una fuerte acumulación de evidencias sobre prevención de la cardiopatía, tanto en los animales experimentalmente infectados como en los individuos con infección crónica cuando estos grupos son tratados con benznidazol⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾.

Simone García y colaboradores⁽¹⁶⁾ en ratones infectados y tratados, logran una marcada disminución, entre otros, de los anticuerpos contra receptores a neurotransmisores, tanto adrenérgicos como muscarínicos. Esto representa una señal auspiciosa. Sería trascendente demostrar que la acción parasiticida del benznidazol, en pacientes chagásicos produjera negativización o caída de los títulos de anticuerpos antimuscarínicos por aquello que se remarco: Su estrecha **correlación con desbalances eléctricos que se asocian a la muerte súbita**.

Referencias

- (1) E.Borda, J.Pascual, P.Cossio, M.de la Vega, R.Arana & L.Sterin-Borda (1984) A circulating IgG in Chagas' disease which binds to β -adrenoceptors of myocardium and modulates their activity. *Clin.exp.Immunol* 57: 679-686
- (2) J.C.Goin, E.Borda, C.Perez Leiros, R.Storino & L.Sterin-Borda (1994) Identification of antibodies with muscarinic cholinergic activity in human Chagas' disease: pathological implications. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 47: 45-52
- (3) J.C.Goin, C.Perez Leiros, E.Borda & L.Sterin-Borda (1997) Interaction of human chagasic IgG with the second extracellular loop of the human Herat muscarinic acetylcholine receptor: functional and pathological implications. *The FASEB Journal* 11: 77-83
- (4) J.F.Yanovsky y otros. Prevalencia de anticuerpos anti M₂ muscarínicos en población con infección por *Tripanosoma cruzi* en diferentes países de América Latina. En preparación para publicación.
- (5) J.Mitelman, L.Gimenez, L.Acuña, M.Tomasella, F.Cicarelli, O.Pugliese, C.Sturgeon, J.Carradori Anticuerpos antirreceptores a neurotransmisores y su correlación con la alteración de la dispersión del QT y de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. XXV Congreso Argentino de Cardiología Abril 2006. Federación Argentina de Cardiología
- (6) E.Medei, R.C.Pedrosa, P.R.Benchimol Barbosa, P.C.Costa, C.C.Hernández, E.A.Chaves, V.Linhares, M.O.Masuda, J.H.Nascimento, A.C. Campos de Carvalho (2007) Human antibodies with muscarinic activity modulate ventricular repolarization: Basis for electrical disturbance. *International Journal of Cardiology* 115: 373-380
- (7) G.Salles, S.Xavier, A.Sousa, A.Hasslocher-Moreno and C.Cardoso (2003) Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *American Heart Association* 108: 305-312
- (8) V.Lobovsky, C.R. Smulski, K.Gómez, G.Levy and M.J.Levin (2007) Anti- β 1-adrenergic receptor autoantibodies in patients with chronic Chagas heart disease. *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology* 148:440-449.

- (9) G.Wallukat, J.Muller and R.Hetzer (2002) Specific removal of beta1-adrenergic autoantibodies from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N. Engl.J.Med* 347: 1806
- (10) S.B.Felix, A.Staudt, W.V Dorffel, V.Stangl, K.Merkel, M.Pohl et al (2000) Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J.Am Coll Cardiol* 35: 1590-8
- (11) A.Y.Hershko and Yaakov Naparstek (2005) Removal of pathogenic autoantibodies by immunoadsorption. *Ann. N.Y. Acad Sci* 1051: 635-646
- (12) R.Mobini, A.Staudt, S.B.Felix, G.Baumann, G.Wallukat, J.Deinum, H.Svensson, A.Hjalmarson, M.Fu (2003) Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against β 1-adrenergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. *Journal of Autoimmunity* 20: 345-350
- (13) S.Sosa Estani, E.L.Segura (1999) Treatment of *Trypanosoma cruzi* infection in the undetermined phase. Experience and current guidelines of treatment in Argentina. *Mem Inst.Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 94, Suppl. 1: 363-365.
- (14) R.Viotti, C.Vigliano, B.Lococo, G.Bertocchi, M.Petti, M.G.Alvarez, M.Postan and A. Armenti (2006) Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment. *Ann Intern Med* 144: 724-734
- (15) J.M. Bustamante, M.S.Lo Presti, H.W.Rivarola, A.R.Fernández, J.E. Enders, R.E. Fretes, P.Paglini-Oliva (2007) Treatment with benznidazole or thioridazine in the chronic phase of experimental Chagas disease improves cardiopathy. *International Journal of Antimicrobial Agents* 29: 733-737
- (16) S.García, C.O.Ramos, J.F.V.Senra, F.Vilas-Boas, M.M.Rodrigues, A.C.Campos-de-Carvalho, R.Ribeiro-dos-Santos and M.B.P.Souares (2005) Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology* 49-4: 1521-1528.