

## **La evolutividad de los anticuerpos anti M<sub>2</sub> en pacientes con enfermedad de Chagas crónica - 2014**

Dr. Jorge Yanovsky (QEPD)

Es conocido que el 95% de los individuos con infección por *T. cruzi*, con manifestaciones disautonómicas de diferente naturaleza, presentan en circulación un anticuerpo con actividad inmuno reactiva contra los receptores muscarínicos (M<sub>2</sub>) ubicados en las aurículas y ventrículos de los humanos y también de diversas especies animales. Estos anticuerpos tienen a su vez una actividad de tipo **farmacológica agonista** sobre el mismo receptor que es bloqueada por su antagonista “la atropina”.

Entre los individuos con presencia de esa clase de anticuerpos un 50% presentan signos evidentes de disautonomía. La fuerte asociación entre anticuerpos anti M<sub>2</sub> y las alteraciones funcionales en el sistema NA torna relevantes los estudios sobre su evolutividad en el curso de la infección, tanto la espontánea como la mediada por acciones terapéuticas que procuran desparasitizar de *T. cruzi* a los infectados con este protozoario.

Los anti M<sub>2</sub> son de aparición muy precoz en el curso de la infección. Están presentes casi desde el inicio, así, Cetrullis y col. los encontraron en el 65% de los niños con reciente infección. En otro estudio entre 350 niños parasitológicamente confirmados pero fuera del período agudo, con edades de 1 a 15 años, presentaba

anti M<sub>2</sub> un 20 a un 35% de los afectados. La prevalencia se incrementaba con la edad.

Se debería prestar atención al hecho que los anti M<sub>2</sub> lo son en respuesta a una estructura antigénica para la cual naturalmente existe un status de tolerancia inmunológica. La aptitud para responder a epitopes presentes en el parásito está seguramente asociada a la ruptura de esa tolerancia. Esta por acción de antígenos miméticos se asocia a los grados de similitud y diferencias entre los dominios antigénicos y la determinación genómica de compatibilidad. Es posible que una presencia inicial mas intensa del estímulo antigénico, por mayor parasitemia, como acontece en la fase agua, logre facilitar repuestas miméticas para el receptor. La caída de la parasitemia puede acompañarse, habida cuenta de la tolerancia, de un rápido decremento de las reactividades para los dominios antigénicos más próximos a la tolerancia. Este decremento se revierte con el tiempo muy probablemente debido a la persistencia de la parasitosis.

En relación a lo expuesto más arriba cabe destacar que solo una fracción de los parasitados produce anticuerpos anti M<sub>2</sub>. El 50/60% o más de los parasitados no resultan sensibles a este estímulo.

La relación entre intensidad parasitaria, aparición y persistencia de los anticuerpos anti M<sub>2</sub>, llevó a suponer que el tratamiento

parasiticida podría tener efectos significativos sobre la presencia de anti M<sub>2</sub> circulantes a posteriori de la acción de un fármaco como el Benznidazol (BZN). A. Ruiz y col. se abocaron a esta cuestión y encontraron que entre 38 pacientes seroreactivos, entre 2 y 14 años de edad que recibieron tratamiento con BZN (7mg/kilo/día por 60 días), los estudios pre- tratamiento mostraron 42.1% (16/38) de pacientes reactivos con Ac anti M<sub>2</sub> DO promedio  $\pm$  SD (0.31 $\pm$ 0.38) y post-tratamiento (6 y 24 meses) 7.8% (3/38), (0.12 $\pm$ 0.15), p: 0.003. La serología convencional mostró 60% (23/38) de reactividad al final del seguimiento.

Ellos además evaluaron 61 pacientes adultos con ECH crónica (25 placebo y 36 tratados) del ensayo clínico aleatorizado a doble ciego en fase 3 (TRAENA) tratados con BZN dosis de 5 mg/kg/día por 60 días. Este ensayo involucró 764 personas con distinto compromiso cardíaco y diez años de seguimiento. En el pretratamiento 27 pacientes presentaron Ac anti M<sub>2</sub> (44.3%) mientras que a los 60 días post tratamiento se encontraron 10/25 (40%) en la población placebo (0.62 $\pm$ 0.96) y 6/36, (16.6%), (0.24 $\pm$ 0.49) en la población tratada con BZN, (p: 0.046). A los 10 años post-tratamiento los valores fueron 12/24 (50%), (0.66 $\pm$ 1.04) y 8/34 (23.5%), (0.22 $\pm$ 0.37) respectivamente para Placebo y BZN (p: 0.026).

La negativización serológica acelerada para esta clase de anticuerpo debería tomar en consideración que se trata de anticuerpos de baja afinidad para su interacción con los

determinantes antigénicos del segundo loop del receptor muscarínico. Hemos comprobado que una solución de sales de colina al 5% es capaz de inhibir totalmente la interacción entre estos anticuerpos y los péptidos que representan los epitopes más reactivos del segundo loop. En los mismos sueros y con la misma concentración de sales de colina se mantiene intacta la interacción entre los anticuerpos anti T. cruzi y los antígenos parasitarios. Las soluciones con sales de colina son de uso habitual en serología para interferir en la actividad reactiva de diversas macromoléculas presentes en los sueros de individuos con infecciones crónicas de naturaleza múltiple (Un caso prototípico es la inhibición que las sales de colina ejercen sobre la proteína C reactiva).

Nos encontramos ante la primera evidencia en que un tratamiento dirigido específicamente **contra un agente infeccioso restringe o impide la presencia de un autoanticuerpo contra antígenos de receptores a neurotransmisores**. Este fenómeno que denominamos una suerte de “mimetismo reverso” en que se actúa contra el parásito y lo primero que se manifiesta es la desaparición de los anti M<sub>2</sub> **resulta paradójal y destacable en término biológicos**.

Con motivo de todo lo expuesto podríamos afirmar que la identificación de anticuerpos anti M<sub>2</sub> tendría dos objetivos:

El primero está referido al rol patogénico. Han señalado distintos autores que la presencia de estos anticuerpos son de mal pronóstico en la evolución de la disautonomía y la miocardiopatía chagásica. Viceversa la neutralización de esta clase de anticuerpos por péptidos M<sub>2</sub> inyectados durante el curso de la infección experimental de ratones, aborta la aparición de manifestaciones inflamatorias en el miocardio y otros tejidos. La inmunoabsorción de los anticuerpos contra receptores a neurotransmisores provoca una rápida mejora en la hemodinamia cardíaca en la miocardiopatía idiopática dilatada.

Habida cuenta lo anteriormente expuesto, la reducción o la eliminación de los anticuerpos anti M<sub>2</sub> sería una meta de alto valor médico.

El segundo objetivo es su detección como parte de un algoritmo diagnóstico que la Asociación Carlos Chagas para la Vigilancia Activa de la Enfermedad de Chagas ha instrumentado junto con el sistema de atención médica del INSSEP. Todo afiliado serológicamente reactivo para antígenos parasitarios de *T. cruzi* (HAI, Elisa lisado total, Elisa recombinante) es investigado para anticuerpos anti M<sub>2</sub>. Los resultados habidos en los primeros 15.000 afiliados ya evaluados de la Obra Social del INSSEP arroja 850 individuos infectados siendo que el 41% de ellos presentan anticuerpos anti M<sub>2</sub>.

Con esta herramienta se lograría concentrar el hallazgo de pacientes con potenciales manifestaciones disautonómicas, induciendo a estudios electrocardiográficos más minuciosos para corroborar y evaluar su evolutividad clínica, especialmente postterapéutica parasitaria.

Para el profesional de la salud, un tratamiento en el que no hay forma de constatar su efectividad es ajeno a la praxis médica. Sin un instrumento de medición de la evolutividad se torna poco estimulante medicar, especialmente cuando ahora y con los actuales protocolos el tratamiento **no es inocuo**. Más aún no hay forma de asegurar su efectividad en términos de que se habrá de abortar la evolución hacia una cardiopatía. Esto aún cuando se demuestre la eliminación de los parásitos medidos por técnicas de punta basadas en biología molecular (PCR).

En la tripanosomiasis el uso del Benznidazol o el Nifurtimox no está exento de riesgos pero está abierto el camino para nuevos tipos de protocolos terapéuticos aún con los mismos fármacos en uso. La disminución de la dosis y prolongación en el tiempo o la repetición espaciada de series terapéuticas son posibles como otras que podrían proponerse, siempre y cuando algún tipo de efectividad pudiera medirse en un corto plazo postterapéutico.

Se trata de una cuestión estratégica. En la sífilis con mucho menos conocimiento que el que hoy se tiene para la tripanosomiasis los médicos tuvieron entusiasmo para tratar a sus pacientes. Esto ha sido completamente distinto a lo que ocurre en Chagas.

En el caso de la sífilis hubo dos estímulos: 1) La penicilina prácticamente carecía de efectos adversos. 2) Existió un método dirigido a detectar reaginas no significativamente específicas que desaparecían precozmente, o se reducían con la terapéutica.

Los anticuerpos anti  $M_2$  deben ser vistos con una herramienta oportuna, por su rol patogénico y su asociación con la disautonomía, la cual numerosos trabajos indican como promotora de la cardiopatía, para acompañar la evolutividad en aquellos sujetos que los tienen presentes. Estas oportunidades estimularían el estudio evolutivo de signos clínicos significativos, precoces, accesibles y reproducibles como los de la VFC indicador FNNF10 desarrollado por Mola y col. del grupo de sistemas complejos del Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas ya aplicadas del CONICET, UNLP.

Al igual que en la Sífilis poner el esfuerzo en el acompañamiento evolutivo-terapéutico de un anticuerpo no específicamente antiparasitario como las reaginas anticardiolípidicas puede potencialmente abrir un camino **NO dirigido a definir curación,**

sino acrecentar protocolos terapéuticos diversos, seriamente fundados en la evidencia serológica rápida. Esto confirmándolo con la evidencia clínica en las manifestaciones disautonómicas, pone el centro de la estrategia de control de la enfermedad de Chagas en la participación activa con resultados clínicos constatables de los médicos en general y de los cardiólogos en particular.