

CAPÍTULO V

MUESTREO LATINOAMERICANO PRESENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA RECEPTORES MUSCARÍNICOS



**MUESTREO LATINOAMERICANO DE ANTICUERPOS CONTRA
RECEPTORES MUSCARINICOS EN GRUPOS DE PACIENTES CON
INFECCION POR TRIPANOSOMA CRUZI EN DISTINTOS CENTROS DE
AMERICA LATINA**

Coordinador: Prof. Dr. Jorge Mitelman

CENTROS PARTICIPANTES

ARGENTINA

CIUDAD DE BUENOS AIRES

HOSPITAL ÁLVAREZ / IUCS FUNDACIÓN BARCELO*
DRA LUISA GIMENEZ[#]-DRA KARINA PALACIOS[#]-DRA AIDA NUÑEZ BURGOS[#] -DR.
LUCIANO R. ACUÑA^{**} SERVICIO DE CARDIOLOGIA -BIOQUÍMICOS OSVALDO PUGLIESE-
CARLOS STURGEON

SALTA-ARGENTINA

INSTITUTO DE PATOLOGÍA EXPERIMENTAL-FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD NACIONAL DE SALTA
DRA. MARIA FERNANDA GARCIA BUSTOS-DR.DIEGO LACUNZA-DRA: SANVHEZ NEGRETE
OLGA

ROSARIO - STA. FÉ - ARGENTINA

CATEDRA DE QUÍMICA ANALÍTICA CLINICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS
BIOQUÍMICAS DE LA UNR
DR. JUAN BELOSCAR- BIOQUÍMICAS SUSANA LIOI

PARANA - ENTRE RIOS - ARGENTINA

DR ARIEL REYES- DRA MONTERO BELEN. MEDICA CARDIOLOGA
SERVICIO DE CARDIOLOGIA DEL HOSPITAL Y LABORATORIO CENTRAL ZONAL

TUCUMAN - ARGENTINA

HOSPITAL ANGEL PADILLA
DR FRANCISCO SOSA. CARLOS CINQUEMANI

BOLIVIA

HOSPITAL JAPONES SANTA CRUZ
DR. JUAN JUSTINIANO
SERVICIO DE CARDIOLOGIA

EL SALVADOR

HOSPITAL ROSALES DE SAN SALVADOR-HOSPITAL SANTA GERTRUDIS SAN VICENTE DR
RAFAEL BONILLAS-DRA RINA FIGUEROA-DR RAFAEL CEDILLOS CENTRO DE
INVESTIGACIONES DE LA UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR-.

**MUESTREO LATINOAMERICANO DE ANTICUERPOS CONTRA
RECEPTORES MUSCARINICOS EN GRUPOS DE PACIENTES CON**



INFECCION POR TRIPANOSOMA CRUZI EN DISTINTOS CENTROS DE AMERICA LATINA

Introducción

En razón de la elevada prevalencia de anticuerpos antimuscarínicos (Ac. anti M₂)que mostraban algunas evaluaciones preliminares en pacientes chagásicos (1, 2, 3, 4), nos propusimos extender la detección de esa inmunoglobulina a un universo más amplio de infectados por T. cruzi realizando un muestreo en diferentes países de América Latina con la participación de instituciones dedicadas al tema.

Material y Metodo

Se utilizó un Kit comercial Lemos SRL Chagacor para anticuerpos específicos y funcionales antimuscarínicos (1 método inmunoenzimático ELISA cuyos resultados se miden en longitud de onda.)

Población

Se incorporaron 843 individuos con antecedentes epidemiológicos de Chagas 381 en período crónico sin evidencia de patología demostrable (serología positiva para Chagas , clínicamente normales, sin alteraciones del electrocardiograma, ni de la radiografía de tórax), 187 mujeres, 194 hombres ; edad (20-61) promedio 52 años ; 292 con cardiopatía clase A; 159 mujeres,133 hombres; edad (entre 32-61)(promedio 54 años), con serología positiva para Chagas Como grupo control fueron incluidos 170 sujetos sanos, 95 mujeres, 75 hombres; edad entre 25-59 años (promedio 50). Fueron excluidos del estudio los individuos que presentaron factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, tabaquismo), alcoholismo, endocrinopatía u otro tipo de enfermedad con repercusión cardíaca. A toda la población incluida en el estudio se le realizó examen clínico, análisis de laboratorio de rutina, serología para Chagas, electrocardiograma, radiografía de tórax, El estudio cumplió con la declaración de Helsinki (6) , fue aprobado por el comité de docencia e investigación. Los pacientes firmaron el consentimiento escrito

Resultados



CONTROLES	170	React. AC Anti M ₂	1%
CRONICOS SIN PATOLOGIA DEMOSTRABLE	381	React. AC Anti M ₂	31,4%
ARRITMICOS (Grado I y II de Lown)	292	React. AC Anti M ₂	36,31%

Los resultados obtenidos por diferentes instituciones confirman la alta prevalencia que presentan entre infectados por T. cruzi los anticuerpos antimuscarínicos.

Los Ac anti M₂ están presentes con una frecuencia que es común en los diferentes grupos estudiados y con independencia de las formas clínicas que dividen a los infectados como crónicos sin evidencia de patología demostrable o con patología demostrable (cardiópatas.)

Discusión

En una revisión sobre muerte súbita en Chagas, Anís Rassi promueve el desarrollo de conocimientos sobre “marcadores de riesgo”, llamando la atención sobre los trastornos en el equilibrio simpático – parasimpático como los que surgirían de investigar los incrementos en la dispersión del QT y la VFC (7).

En 2003 Salles y Col. publican una ratificación de aquellas hipótesis asociando muerte súbita a dQT mayores a 65 mseg. (8)

Relación entre dQT y sobrevivencia en infectados chagásicos Salles Gil y Col. (8)

Sobrevivientes	676	No Sobrevivientes	62
dQT	49.68 μs	dQT	80 μs

En 2006 dos grupos independientes publican una asociación significativa entre incrementos en la dispersión del QT en pacientes chagásicos y la presencia en ellos de anticuerpos contra receptores a neurotransmisores de tipo muscarínicos. (9, 10, 11)

Emiliano Medei y Col. (9)



Total pacientes	AC Muscarínicos Positivos 17	AC Muscarínicos Negativos 16
dQT	75.9 ± 55 ms	50 ± 4 ms
Áreas eléctricas negativas	53%	0%
Diámetro diastólico ventrículo izquierdo	39.6	32.7
Fracción de eyección	36.6	45.6

En un trabajo de nuestra autoría habíamos constatado que la presencia de IgG anti-RA y de alteraciones de la VFC era más frecuente en chagásicos sin patología demostrable y con cardiopatía que en controles sanos (10).

En un nuevo estudio observamos que entre aproximadamente 210 sujetos con serología reactiva para Chagas, tanto entre los 108 crónicos sin patología demostrable como entre los 102 con arritmias grado I y II de Lown la prevalencia de los anticuerpos era del orden del 30/35%. Por otra parte entre los que presentaban un incremento en la dispersión del QT la prevalencia de los anticuerpos era superior al 90%, mientras que el 50% de los que revelaban Ac anti M₂ tenían dispersión del QT mayor a 65 milisegundos (11).

Borda y Col. ya habían encontrado una asociación superior al 80% entre AC antimuscarínico y disautonomía (1, 12).

Conclusión

Distintos autores han observado la presencia regular en la circulación de aproximadamente un tercio de la población infectada con T. Cruzi, de AC. Anti M₂ muscarínicos (13, 14, 15). Debería prestarse especial atención al agravamiento evolutivo que la presencia de agonistas muscarínicos provocan en los pacientes con infección por T. cruzi como señalan Medei y Col (14).

Creemos que se debería explorar, aún mediando discrepancias entre diferentes autores sobre los alcances clínicos de la DQT y la VFC (como marcadores de alteraciones del sistema autónomo) si su correlación con anticuerpos antireceptores permitiría diagnosticar disautonomía cardíaca. En caso de reiterarse los resultados adquirirían gran relevancia la búsqueda de terapéuticas que procurasen el bloqueo o neutralización de los mismos así como la sustracción, de la circulación, como está siendo ensayado en otras patologías cardíacas con responsabilidad atribuida a los anticuerpos antirreceptores. (16)

Bibliografía



1. Leonor Sterin-Borda and Enri Borda – Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of Chagasic peripheral dysautonomia - *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000; 917 (1), 273–280.
2. Goin J.C., Borda E., Perez Leiros C., Storino R., Sterin-Borda L. – Identification of antibodies with muscarinic cholinergic activity in human Chagas' disease: pathological implications – *Journal of the Autonomic Nervous System* 1994; 47:45-52.
3. Goin J.C.; Perez Leiros C.; Borda E.; Sterin-Borda L. – Interaction of human chagasic IgG with the second extracellular loop of the human heart muscarinic acetylcholine receptor: functional and pathological implications - *The FASEB Journal* 1997; 11, 77-83
4. Pinho Ribeiro A.L.; Díaz Giménez L.E.; Quintero Hernández C.C.; Campos de Carvalho, A.C., Martins Teixeira M.; Costa Guedes V.; Lins Barros M.V.; Lombardi F.; da Costa Rocha M.O. – Early occurrence of anti-muscarinic autoantibodies and abnormal vagal modulation in Chagas disease – *Internal Journal of Cardiology* 2007; 117, 59-63.
5. Yanovsky J.F. Polychaco SAIC; Sterin-Borda L.; Borda E.S.; Goin J.C.; Perez Leiros C.; Cremaschi G.A. – Un reactivo serológico para establecer cuali-cuantitativamente en pacientes con infección por *Tripanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas) la presencia de inmunoglobulinas-anticuerpo que tienen in vivo una actividad fisiológico-farmacológica sobre los receptores cardíacos muscarínicos colinérgicos y β adrenérgicos del paciente y el procedimiento serológico respectivo – Patente de Invención AR02278B1 INPI - República Argentina 2002.
6. Schmidt U, Frewer A, eds. *History and Theory of Human Experimentation: The Declaration of Helsinki and Modern Medical Ethics*, Stuttgart: Franz Steiner, 2007
7. Anis Rassi, Jr., Anis Rassi, William C. Little, Sérgio S. Xavier, Sérgio G. Rassi, Alexandre G. Rassi, Gustavo G. Rassi, Alejandro Hasslocher-Moreno, Andrea S. Sousa and Mauricio I. Scanavacca – Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease – *The New England Journal of Medicine* 2006; 355: 799-808
8. Salles G., Xavier S., Sousa A., Hasslocher-Moreno A., Cardoso C. – Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: Results of a long-term follow-up study – *Journal of the American Heart Association* 2003; 108: 305-312.
9. Medei E., Pedrosa R.C., Benchimol Barbosa P.R., Costa P.C., Hernández C.C., Chaves, E.A., Linhares V., Masuda M.O., Nascimento J.H., Campos de Carvalho A.C. – Human antibodies with muscarinic activity modulate ventricular repolarization: Basis for electrical disturbance – *International Journal of Cardiology* 2007; 115, 373-380.
10. Mitelman J., Gimenez L, Anticuerpos antirreceptores autonómicos, alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y arritmias en sujetos con enfermedad de Chagas. *Rev. Argent. Cardiol.* 2003;71:109-113
11. Mitelman J., Gimenez L, Acuña L., Tomasella M., Cicarelli F., Pugliese O., Sturgeon C., Carradori J. – Anticuerpos antirreceptores a neurotransmisores y su correlación con la alteración de la dispersión del QT y de la variabilidad de la frecuencia cardíaca – *Reblampa* 2006 19(3): XX-XX
12. Goin J.C., Borda E., Perez Leiros C., Storino R., Sterin-Borda L. – Identification of antibodies with muscarinic cholinergic activity in human Chagas' disease:



- pathological implications – *Journal of the Autonomic Nervious System* 1994; 47:45-52.
13. Cutrullis R.; Ballering G.; Altcheh J.; Moscatelli G.; Corral R.; Petray P.; Freilij H. – Anti-M2 muscarinic receptor autoantibodies in Trypanosoma cruzi-Infected pediatric patients treated with benznidazole – *Revista de Patologia Tropical* 2007; 36(2), 141-148.
 14. Medei E., Pedrosa R.C., Benchimol Barbosa P.R., Costa P.C., Hernández C.C., Chaves, E.A., Linhares V., Masuda M.O., Nascimento J.H., Campos de Carvalho A.C. – Human antibodies with muscarinic activity modulate ventricular repolarization: Basis for electrical disturbance – *International Journal of Cardiology* 2007; 115, 373-380
 15. Cremaschi G.; Fernández M.M.; Gorelik G.; Goin J.C.; Fossati C.A.; Zwirner N.W.; Malchiodi E.L. – Modulatory effects on myocardial physiology induced by an anti-Trypanosoma cruzi monoclonal antibody involve recognition of major antigenic epitopes from β_1 -adrenergic and M₂-muscarinic cholinergic receptors without requiring receptor cross-linking – *Journal of Neuroimmunology* 2004; 153, 99-107.
 16. Hershko A.Y., Naparstek Y. – Removal of pathogenic autoantibodies by immunoadsorption – *Ann. N.Y.Acad.Sei* 2005; 1051, 635-646
 - 17.

