

Las concentraciones séricas de interleucina-6 y proteína C reactiva se incrementan a medida que la enfermedad de Chagas evoluciona hacia el deterioro de la función cardíaca

Lyankis López^a, Kaduo Arai^a, Esther Giménez^b, Mariela Jiménez^a, Carmine Pascuzo^b, Claudina Rodríguez-Bonfante^c y Rafael Bonfante-Cabarcas^b

^aAsociación Cardiovascular Centro-Occidental (ASCARDIO). Escuela de Medicina. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto. Lara. Venezuela.

^bUnidad de Bioquímica José Antonio Moreno Yáñez. Escuela de Medicina. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto. Lara. Venezuela.

^cUnidad de Investigaciones en Parasitología Médica. Escuela de Medicina. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto. Lara. Venezuela.

Introducción y objetivos. La enfermedad de Chagas (EC) es la causa de miocarditis más común en América Latina y Venezuela. El 25% de los pacientes evoluciona hacia una miocardiopatía chagásica crónica (MCC), caracterizada por insuficiencia cardíaca y arritmias. La proteína C reactiva (PCR) y la interleucina-6 (IL-6) tienen valor pronóstico en las cardiopatías no chagásicas. En este estudio se ha determinado la relación entre las concentraciones de PCR e IL-6 y la fase evolutiva de la EC.

Pacientes y método. Se incluyó a 64 pacientes con EC (34 mujeres y 30 varones; edad: $62,2 \pm 1,7$ años) y a 20 individuos sanos (10 de cada sexo; edad: $50,4 \pm 2,7$ años); en todos ellos se realizaron una valoración clínica, una ecocardiografía y la determinación de las concentraciones séricas de PCR e IL-6 mediante ELISA. Los pacientes fueron clasificados según Carrasco et al (1994). Se excluyó a los pacientes con cardiopatía isquémica, hepatopatías, enfermedades autoinmunitarias, procesos inflamatorios, neoplasias, inmunodepresión, pericarditis y endocarditis.

Resultados. El análisis de regresión múltiple mostró una asociación entre la fase evolutiva de la EC y las concentraciones de IL-6, mientras que los valores elevados de PCR sólo estuvieron asociados con la fase más avanzada de la EC. Adicionalmente, se observó un mayor índice de masa del ventrículo izquierdo asociado con valores elevados de IL-6 y el sexo masculino.

Conclusiones. Los valores de IL-6 están correlacionadas con la fase evolutiva y los de PCR con las formas más graves de la EC; ambos podrían ser considerados marcadores pronósticos de la MCC.

Palabras clave: Miocardiopatía chagásica. Proteína C reactiva. Interleucina-6.

C-Reactive Protein and Interleukin-6 Serum Levels Increase as Chagas Disease Progresses Towards Cardiac Failure

Introduction and objectives. Chagas disease is the most common cause of myocarditis in Latin America, including Venezuela. Some 25% of patients progress to chronic chagasic cardiomyopathy, which is characterized by heart failure and arrhythmias. The serum levels of C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) have prognostic value in non-chagasic cardiopathy. The goal of this study was to investigate the relationship between the serum levels of CRP and IL-6 and the developmental stage of Chagas disease.

Patients and method. The study included 64 Chagas disease patients (34 female and 30 male; age $62.2 [1.7]$ years) and 20 healthy individuals (10 of each sex; age $50.4 [2.7]$ years). Clinical investigations included echocardiography and measurement of CRP and IL-6 serum levels using ELISAs. Chagas disease patients were graded according to Carrasco et al 1994 classification. Patients with ischemic cardiopathy, liver disease, autoimmune disease, a systemic inflammatory condition, immunosuppression, cancer, pericarditis, or endocarditis were excluded.

Results. Multiple regression analysis demonstrated an association between Chagas disease developmental stage and the serum IL-6 level. The serum CRP level increased during only the most advanced phase of the disease. In addition, a high left ventricular mass index was associated with a high IL-6 level and male sex.

Trabajo financiado por el Vicerrectorado Académico de la Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado.

Correspondencia: Dr. R. Bonfante-Cabarcas.
Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado.
Unidad de Bioquímica José Antonio Moreno Yáñez. Decanato de Medicina.

Avda. Libertador con Avda. Andrés Bello.
3001 Barquisimeto. Estado Lara. Venezuela.
Correo electrónico: rcabarca@ucla.edu.ve

Recibido el 2 de noviembre de 2004.

Aceptado para su publicación el 8 de julio de 2005.

ABREVIATURAS

ELISA: enzimoimmunoanálisis.
 IL: interleucina.
 MCC: miocardiopatía chagásica crónica.
 PCR: proteína C reactiva.

Conclusions. IL-6 and CRP serum levels could be of prognostic value in assessing Chagas disease progression because there are significant correlations between elevated levels and the deterioration of cardiac function.

Key words: Chagasic cardiomyopathy. C-reactive protein. Interleukin-6.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una infección parasitaria, hística y hemática producida por un protozoo flagelado denominado *Trypanosoma cruzi* y transmitida al hombre y a otros mamíferos por insectos hemípteros hematófagos de la familia *Triatominae*¹.

La enfermedad de Chagas es la afección tropical y la causa de miocarditis más común, tanto en Venezuela como en toda América Latina, y en la actualidad hay 90 millones de personas en riesgo de contagio y 24,7 millones de infectados, de los cuales se estima que el 25% (6,2 millones) desarrollará una miocardiopatía chagásica crónica (MCC) caracterizada por insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias cardíacas complejas, incapacidad laboral y muerte súbita^{2,3}. La enfermedad de Chagas afecta a los estratos más pobres de las comunidades rurales y la pobreza es un factor de riesgo para contraer la enfermedad y para el desarrollo de las complicaciones. En Venezuela, la prevalencia de la enfermedad de Chagas en áreas rurales oscila entre el 3 y el 8,3%⁴, y se han comunicado 936 muertes en el año 1996 causadas por la MCC⁵.

En los últimos años se ha comprobado el papel protagonista de la inflamación, no sólo en la génesis de la MCC, sino también en la evolución de la enfermedad. Se describe que en la primera semana de la etapa aguda esta respuesta se caracteriza por una multiplicación celular policlonal temprana, seguida de una inmunodepresión que ocurre a las 6 semanas, la cual se acompaña de la máxima parasitemia⁶; el defecto central de la inmunodepresión es la falta de producción de interleucina-2 (IL-2) y la reducción en la expresión de sus receptores de membrana⁷.

La respuesta celular y humoral aguda no es capaz de eliminar el parásito intracelular, por lo que se establece la persistencia de *T. cruzi* en el miocardio. Se plantea que el interferón γ es una linfocina protectora frente a la infección por *T. cruzi*, con un efecto que es mediado por la liberación de radicales libres, incluido el óxido nítrico. La IL-4, la IL-10 y el factor de transformación del crecimiento β (TGF- β) regulan las concentraciones de interferón γ al inhibir la actividad de las células TH1; de esta manera perturban el control de la infección intracelular por *T. cruzi*. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) ha sido implicado en la resistencia a la infección parasitaria, aunque sus concentraciones hayan sido relacionadas con el daño tisular⁸.

La inflamación tiene un papel protagonista en la progresión hacia una MCC. Las células inflamatorias, activadas de forma indirecta, incrementan la síntesis de los factores reactantes de fase aguda, los cuales son marcadores sensibles y pueden desempeñar valor pronóstico en la evolución de la enfermedad³. Se considera que la proteína C reactiva (PCR) y la IL-6 son marcadores potenciales del daño miocárdico inducido por *T. cruzi*⁶.

La PCR ha sido asociada con los síndromes coronarios agudos y con la evolución de los pacientes después de un infarto agudo de miocardio. Una gran cantidad de estudios han demostrado el valor predictivo de las concentraciones séricas de PCR y las han relacionado con futuros eventos aterotrombóticos, incluidos los eventos coronarios, los infartos y la progresión de la enfermedad vascular periférica⁹. De la misma manera, se ha demostrado que las concentraciones séricas de PCR se incrementan en niños infectados con *T. cruzi* durante la fase aguda^{10,11}, pero no en la fase crónica^{11,12} de la enfermedad de Chagas.

La IL-6 es un factor inflamatorio clave cuya secreción es activada por la PCR y ha sido implicado en la patogenia y la evolución clínica de las enfermedades cardiovasculares¹³. Se ha demostrado la presencia de concentraciones circulantes elevadas de IL-6 en pacientes con insuficiencia cardíaca y sus valores séricos se correlacionan con la severidad de la disfunción del ventrículo izquierdo. De la misma manera, la expresión incrementada de IL-6 por el tejido cardíaco ha sido asociada con la progresión de la insuficiencia cardíaca¹³.

La infección con *T. cruzi* en modelos animales experimentales resulta en elevados valores séricos y tisulares de IL-6¹⁴ inducidos durante la fase ascendente de la parasitemia, en el período agudo de la enfermedad de Chagas¹⁵; la enzima transalidasa de *T. cruzi* es el mayor inductor de la secreción de IL-6¹⁶. La relación de la IL-6 con el desarrollo de la MCC es aún desconocido y los resultados obtenidos en modelos animales han sido contradictorios^{14,16}.

Sólo el 25% de los pacientes con enfermedad de Chagas desarrolla MCC^{2,3}. Uno de los aspectos crucia-

les en el tratamiento de estos pacientes es contar con marcadores bioquímicos capaces de predecir la evolución de la enfermedad. En este trabajo se estudian las concentraciones de PCR e IL-6 en pacientes con enfermedad de Chagas para correlacionarlos con la evolución de la afección cardíaca.

PACIENTES Y MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio de tipo transversal analítico en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad de Chagas que acudieron a las consultas de Chagas del Centro Cardiovascular Regional ASCARDIO y de la Escuela de Medicina Pablo Acosta Ortiz (Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado) en Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela.

La muestra de tipo no probabilístico estuvo formada por 64 pacientes no consecutivos de ambos sexos. Se confirmó el diagnóstico de enfermedad de Chagas a través de 3 pruebas serológicas: aglutinación directa, inmunofluorescencia y enzoinmunoanálisis (ELISA), según protocolos previamente establecidos¹⁷, y se aceptaron como positivos los pacientes con 2 o más pruebas positivas.

Los pacientes fueron clasificados en 3 fases evolutivas de acuerdo con los criterios de Carrasco et al (1994)¹⁸: fase I (n = 24), pacientes asintomáticos sin evidencias electrocardiográficas y/o ecocardiográficas de afección cardíaca; fase II (n = 20), pacientes asintomáticos con signos electrocardiográficos y/o ecocardiográficos de afección cardíaca; fase III (n = 20), pacientes con insuficiencia cardíaca.

Criterios de exclusión: a) pacientes con cardiopatía isquémica aguda o crónica definida por una historia confirmada de infarto miocárdico anterior o reciente, historia de angina de pecho y/o prueba de esfuerzo o ecocardiograma de estrés positivo para isquemia, o cateterismo cardíaco indicativo de enfermedad arterial coronaria; b) pacientes con hepatopatías agudas o crónicas; c) pacientes con procesos inflamatorios agudos o crónicos, como artritis reumatoide, enfermedad del colágeno, vasculitis o cáncer, e infecciones agudas o crónicas, como endocarditis, neumonías y/o tuberculosis; d) pacientes inmunodeprimidos o bajo la acción de corticoides; e) pacientes con pericarditis aguda o recurrente no chagásicas, y f) pacientes con valvulopatías primarias por trastornos congénitos o secundarias a procesos infecciosos, como fiebre reumática y/o endocarditis.

Paralelamente, se estableció un grupo control de 20 individuos > 18 años, sin antecedentes ni evidencia serológica de enfermedad de Chagas u otra afección cardíaca.

Siguiendo las normas del Comité de Ética del Centro Cardiovascular Regional ASCARDIO basadas en la declaración de Helsinki revisada en 1996, a todos los pacientes se les realizó una historia clínica, radio-

grafía de tórax, ecocardiograma, hematología y bioquímica sanguínea. La determinación de las concentraciones séricas de PCR e IL-6 se realizó mediante kits comerciales (VITRO 250 de la compañía Johnson & Johnson para PCR y de Diaclone Research para la IL-6), ambos basados en la técnica de ELISA.

Análisis estadístico

Después de determinar la estadística descriptiva correspondiente para caracterizar la muestra final, se procedió al planteamiento de modelos de regresión lineal múltiple para relacionar los valores de IL-6 y PCR con la fase de evolución de la enfermedad de Chagas. Al aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov se comprobó que la distribución de los niveles de los mediadores citados no es gaussiana, por lo que se tomó la transformación logarítmica de éstos antes de su inclusión en los modelos respectivos. Se incluyeron en los modelos de regresión las siguientes variables: fases evolutivas de la enfermedad de Chagas, sexo, edad, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemias.

Cada modelo fue planteado por medio de la siguiente ecuación:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \dots + \beta_n X_n$$

en la cual se correlaciona Y (valores de IL-6 o PCR) para cada grupo de asociación de variables; β_n representa los coeficientes de regresión; los subíndices 1 a n indican, respectivamente, cada variable en estudio; el subíndice 0 indica el término independiente o valor basal (intercepto); X_n representa el valor de cada variable. Los valores (X_n) de las variables se determinaron de la siguiente manera: las variables dicotómicas, como el sexo o la presencia de las enfermedades antes citadas, se consideraron como variables mudas (*dummy variables*) y se les asignaron valores de 1 (sexo masculino, presencia de cada enfermedad particular) o 0 (sexo femenino, ausencia de cada enfermedad particular). La variable edad, al definirse ya por un valor numérico que tiene distribución aproximadamente normal, se tomó sin transformaciones. Los estadios evolutivos de la cardiopatía chagásica también se incluyeron en los modelos de regresión como variables mudas, representándose por 1 al estar presente cada estadio en particular y 0 en su ausencia; los individuos no chagásicos constituyeron el grupo control respectivo. Después del planteamiento de cada modelo se hizo un procedimiento de eliminación hacia atrás de las variables que no mostraran efecto significativo.

Los resultados se muestran como el promedio \pm error estándar o con un intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). Se consideró estadísticamente significativo todo valor de $p \leq 0,05$. Se usaron los programas Statistix 1.0 y Prism 3.0.

TABLA 1. Edad, sexo y valores séricos de interleucina-6 y proteína C reactiva en individuos sanos y pacientes con enfermedad de Chagas en fases evolutivas I, II y III

Grupos experimentales	Edad (años)	Sexo		IL-6 (% pg/ml)	PCR (mg/dl)
		Varones	Mujeres		
Control	50,4 ± 2,7	10	10	0,8 ± 0,1	0,2 ± 0,05
Fase I	56,9 ± 3,0	6	18	3,3 ± 0,7	0,1 ± 0,06
Fase II	62,7 ± 2,7	11	9	3,8 ± 1,2	0,5 ± 0,3
Fase III	68,3 ± 2,2	13	7	11,2 ± 3,8	4,0 ± 1,4

IL-6: interleucina-6; PCR: proteína C reactiva.

TABLA 2. Parámetros ecocardiográficos en pacientes con enfermedad de Chagas de acuerdo con la fase evolutiva

Parámetro ecocardiográfico	Fase evolutiva de la enfermedad de Chagas		
	Fase I	Fase II	Fase III
DDFVI (mm)	49,0 ± 0,8	51,2 ± 0,8	60,1 ± 1,3 ^a
DSFVI (mm)	31,9 ± 0,8	35,5 ± 1,3	44,4 ± 1,2 ^a
Acortamiento (%)	30,9 ± 1,6	29,0 ± 1,6	28,1 ± 2,1
VDF (ml)	99,2 ± 3,9	140,5 ± 5,5	195,0 ± 13,1 ^a
VSF (ml)	44,0 ± 4,6	50,2 ± 4,0	104,2 ± 10,6 ^a
FE (%)	62,3 ± 1,6	56,1 ± 2,2	38,0 ± 3,2 ^a
AI (mm)	32,7 ± 0,7	32,3 ± 1,0	44,5 ± 1,3 ^a
VD (mm)	14,0 ± 0,7	14,9 ± 1,0	18,6 ± 1,4 ^a
MVI (g)	265,9 ± 18,5	329,3 ± 29,7	427,5 ± 29,6 ^a
IMVI (g/m ² SC)	111,8 ± 4,6	130,0 ± 11,2	244,3 ± 14,1 ^a

AI: diámetro diastólico de la aurícula izquierda; DDFVI: diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo; DSFVI: diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo; FE: fracción de eyección; IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo; MVI: masa del ventrículo izquierdo; VD: diámetro diastólico del ventrículo derecho; VDF: volumen diastólico final del ventrículo izquierdo; VSF: volumen sistólico final del ventrículo izquierdo.

^ap < 0,05 respecto a las fases I y II.

RESULTADOS

El promedio de edad para la población de sujetos sanos fue de 50,4 ± 2,7 años y para los pacientes seropositivos de 62,2 ± 1,7 años. El promedio de edad en años de los pacientes de acuerdo con la fase evolutiva de la enfermedad de Chagas fue el siguiente: fase I, 56,9 ± 3,0; fase II, 62,7 ± 2,7 y fase III, 68,3 ± 2,2 años, respectivamente, y se observó una diferencia significativa en los pacientes de las fases II y III respecto a los individuos del grupo control y de los pacientes en la fase I (tabla 1). Al realizar el análisis de regresión múltiple (véase más adelante) no se logró evidenciar ninguna correlación entre la edad y el estado evolutivo de la enfermedad de Chagas.

La distribución por sexos se mantuvo en proporciones similares en ambos grupos de estudio; sin embargo, proporcionalmente, las mujeres disminuían significativamente en función de la evolución de la enfermedad; por el contrario, los varones se incrementaban proporcionalmente en las fases II y III de la enfermedad de Chagas (tabla 1); no obstante, al realizar

el análisis de regresión múltiple (véase más adelante) no se logró evidenciar ninguna correlación entre el sexo y el estado evolutivo de la enfermedad de Chagas.

En los promedios calculados de los parámetros ecocardiográficos (tabla 2): diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo, diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo, diámetro diastólico de aurícula izquierda, diámetro diastólico del ventrículo derecho, que denotan dilatación de las cavidades, se verificaron incrementos cuantitativos significativos en relación con el grado de la enfermedad (p < 0,05). Al evaluar el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo y el volumen sistólico final del ventrículo izquierdo se observó un aumento significativo de acuerdo con la evolución de la enfermedad (p < 0,05). Por otro lado, la fracción de eyección presentó un comportamiento inverso respecto al grado de afección de la enfermedad; de igual manera se comportaron los parámetros que miden la dilatación y el remodelamiento cardíaco, como la masa del ventrículo izquierdo y el índice de masa del ventrículo izquierdo (IMVI), con cambios directos según la fase de la enfermedad, pero sólo significativos en la etapa más avanzada.

En relación con los valores de PCR, al observar el promedio de los valores absolutos en relación con el grupo estudiado se pudo evidenciar un incremento significativo (p < 0,005) de carácter progresivo de los valores absolutos de PCR en la fase I (0,1 ± 0,06 mg/dl), la fase II (0,5 ± 0,3 mg/dl) y la fase III (4,0 ± 1,4 mg/dl), respectivamente, con una diferencia sustancial y significativa entre los valores séricos de los pacientes chagásicos de la fase III respecto a los pacientes de las fases I y II. Los individuos control expresaron valores promedio similares (0,19 ± 0,05) a los de los pacientes en fase I (tabla 1).

Al analizar los valores promedio de IL-6 entre los pacientes de la fase control y los enfermos chagásicos se pudo evidenciar que los valores más bajos de esta proteína plasmática fueron expresados en el grupo de pacientes control (0,8 ± 0,1 pg/ml); en cambio, los pacientes con enfermedad de Chagas mostraron incrementos significativos (p < 0,05) en las concentraciones séricas de esta sustancia en relación con la fase evolutiva de la enfermedad, obteniéndose valores promedio

TABLA 3. Relación de la fase evolutiva de la enfermedad de Chagas con los valores de interleucina-6. Análisis de regresión lineal múltiple^a

Variable	Coefficiente	IC del 95%	p
Intercepto	-0,409	-0,924 a 0,106	0,124
Edad (años)	0,001	-0,008 a 0,0105	0,764
Varón	-0,128	-0,366 a 0,110	0,295
Diabetes mellitus	-0,136	-0,549 a 0,278	0,523
Hipertensión arterial	-0,118	-0,348 a 0,113	0,321
Insuficiencia cardíaca congestiva	0,111	-0,420 a 0,642	0,684
Dislipemias	0,284	-0,003 a 0,570	0,056
Fase evolutiva I	0,690	0,358 a 1,024	0,0001
Fase evolutiva II	0,761	0,421 a 1,101	< 0,0001
Fase evolutiva III	1,114	0,562 a 1,665	0,0002

^aLos valores se tomaron logarítmicamente para normalizar los datos; se presentan las variables remanentes después de la eliminación hacia atrás de las no significativas.

TABLA 4. Relación de la fase evolutiva de la enfermedad de Chagas con los valores de proteína C reactiva. Análisis de regresión lineal múltiple^a

Variable	Coefficiente	IC del 95%	p
Intercepto	-1,141	-2,107 a -0,174	0,024
Edad (años)	-0,002	-0,002 a -0,01	0,782
Varón	0,093	-0,35 a 0,54	0,684
Diabetes mellitus	-0,037	-0,81 a 0,74	0,925
Hipertensión arterial	-0,002	-0,44 a 0,43	0,994
Dislipemias	-0,063	-0,60 a 0,48	0,820
Fase evolutiva I	-0,100	-0,73 a 0,53	0,756
Fase evolutiva II	-0,014	-0,65 a 0,62	0,966
Fase evolutiva III	1,620	0,59 a 2,66	0,003

^aLos valores se tomaron logarítmicamente para normalizar los datos; se presentan las variables remanentes después de la eliminación hacia atrás de las no significativas.

de $3,3 \pm 0,7$; $3,8 \pm 1,2$ y $11,2 \pm 3,8$ pg/ml para las fases I, II y III de la enfermedad de Chagas, respectivamente (tabla 1).

Al realizar el análisis de regresión múltiple, donde se relacionaron la fase evolutiva de la enfermedad de Chagas con las concentraciones séricas de IL-6 tomando en consideración las variables edad, sexo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y dislipemias, se logró confirmar la hipótesis de que los valores de IL-6 se correlacionan significativamente con la fase evolutiva de la enfermedad (tabla 3). Al eliminar hacia atrás las variables que no mostraran efecto significativo, se observó un intercepto con un coeficiente de -0,4 (IC del 95%, -0,6 a -0,3) y una p = 0,0003; la fase I mostró un coeficiente de 0,7 (IC del 95%, -0,4 a -0,9) y una p < 0,0001; la fase II mostró un coeficiente de 0,8 (IC del 95%, -0,5 a -0,9) y una p < 0,0001; la fase III mostró un coeficiente de 1,2 (IC del 95%, -0,9 a -1,3) y una p < 0,0001. En el caso de

TABLA 5. Análisis de regresión múltiple entre el índice de masa del ventrículo izquierdo y los valores de interleucina-6

Variable	Coefficiente	IC del 95%	p
Intercepto	94,51	76,2-112,78	< 0,001
IL-6 (log)	42,41	15,47-69,35	0,0031
Varón	36,41	14,75-58,07	0,0017
Fase III de la enfermedad de Chagas	92,62	66,40-118,84	< 0,001

Se presentan las variables remanentes después de la eliminación hacia atrás de las no significativas.
r² ajustada = 0,66; n = 64.

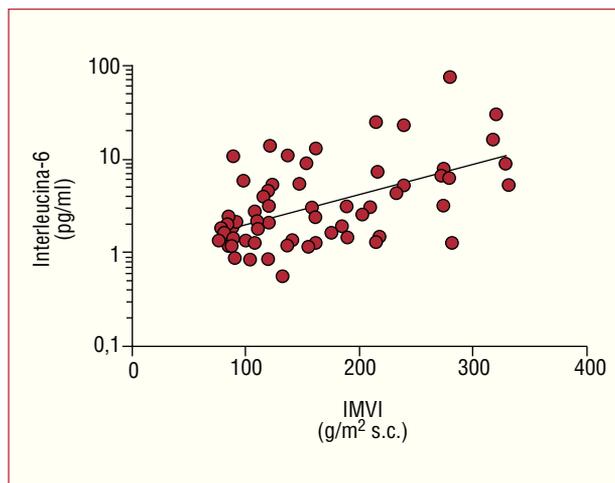


Fig. 1. Relación entre los valores del índice de masa del ventrículo izquierdo (IMVI) con las concentraciones séricas de interleucina-6 (IL-6) en pacientes con enfermedad de Chagas.

Los valores de IL-6 se encuentran en escala logarítmica y la recta representa el antilogaritmo de los puntos que definían la regresión lineal obtenida al trazar la recta de los valores logarítmicos de IL-6 en función de la variable dependiente.

la PCR sólo se logró observar que este mediador estaba relacionado con la fase III de la enfermedad de Chagas (tabla 4), obteniéndose valores para el intercepto de -1,2 (IC del 95%, -1,5 a -1,1) y p < 0,0001; para la fase III de 1 (IC del 95%, 0,5-1,2) y p = 0,0001.

Finalmente, se decidió realizar un análisis de regresión múltiple entre los valores de las variables funcionales obtenidas de los estudios ecocardiográficos con los valores séricos obtenidos para IL-6 y PCR, tomando en consideración las variables intervinientes. Los resultados mostraron que el IMVI estuvo asociado con el sexo masculino, con los pacientes en fase III de la enfermedad de Chagas y con los valores de IL-6 (tabla 5 y fig. 1).

A pesar de que los análisis de correlación simple mostraron una correlación positiva entre IL-6 o PCR con IMVI, una correlación negativa entre IL-6 o PCR con la fracción de eyección y de IL-6 con el IMC, el

análisis de regresión múltiple no logró corroborar estos resultados.

DISCUSIÓN

En los grupos control y en los pacientes con enfermedad de Chagas se observó una similitud en relación con el sexo de los individuos, lo que sustenta la validez del muestreo; sin embargo, se observó un predominio de varones en las fases más avanzadas de la enfermedad (tabla 1). A pesar de ello, el análisis de regresión múltiple no mostró una asociación entre la edad y el sexo con las fases evolutivas de la enfermedad de Chagas. El sexo masculino en la miocardiopatía chagásica constituye un factor de mal pronóstico, con una mortalidad global mayor entre los varones con edades comprendidas entre 30 y 59 años, lo cual se ha relacionado con una mayor frecuencia de alteraciones electrocardiográficas¹⁹.

Con respecto al parámetro de edad, los pacientes del grupo control y los del grupo de la fase I de la enfermedad de Chagas fueron sustancialmente iguales, pero el resto de los grupos evolutivos de la enfermedad de Chagas (fases II y III) presentaron diferencias significativas al ser comparados tanto con el grupo control como con el grupo de la fase I. A este respecto, los estudios muestran que la enfermedad de Chagas se hace sintomática y perceptible en forma clínica a partir de los 40 años; desde ese momento se estima que pasa un promedio de 6 a 12 años antes de que el paciente alcance la fase II de la enfermedad y podría transcurrir un período igual en la mayoría de los casos hasta que se alcance la fase III²⁰.

Diversos autores apoyan la teoría de que los mecanismos inflamatorios crónicos de la miocardiopatía chagásica se deben a procesos autoinmunitarios del huésped. Las células implicadas en el proceso autoinmunitario son capaces de modular la producción de PCR e interleucinas, lo que podría desencadenar la cascada de respuestas inflamatorias focales o generalizadas²¹.

Al evaluar las concentraciones plasmáticas de PCR en los pacientes chagásicos según sus fases evolutivas y en los controles, se puede evidenciar un incremento franco y significativo de estos valores en los pacientes chagásicos de la fase III. Esta diferencia plantea cambios inflamatorios presentes y activos en la fase más avanzada de la enfermedad. En la enfermedad de Chagas se ha descrito la presencia de focos inflamatorios y de necrosis miocítica propiciadas por la migración linfocitaria, aun en presencia de un bajo grado de parasitismo²². Los focos inflamatorios pueden ser consecuencia de cambios en la microcirculación, lo cual causa alteraciones isquémicas que van seguidas de fibrosis y remodelamiento miocárdico²³.

Las concentraciones séricas de PCR aumentan en la fase aguda de la enfermedad de Chagas^{10,11}; sin embar-

go, no se han comunicado valores elevados en la fase crónica^{11,12}, lo cual parecería no ser compatible con lo observado en el presente trabajo. Sin embargo, en las citadas investigaciones se trabajó con individuos en una fase indeterminada de la enfermedad de Chagas, que corresponderían a las fases I y II de nuestro estudio, en las que no logramos observar incrementos estadísticamente significativos de PCR.

Por otra parte, la infección con *T. cruzi* en modelos animales experimentales produce elevados valores séricos y tisulares de IL-6¹⁴, la cual es inducida durante la fase ascendente de la parasitemia, en el período agudo de la enfermedad de Chagas¹⁵. Se ha postulado que el principal inductor de la IL-6 en la infección por *T. cruzi* es la enzima transialidasa del mismo parásito¹⁶. La relación de IL-6 con el desarrollo de la MCC es aún desconocido y contradictorio; así, tenemos que ratones transgénicos que no expresan la IL-6 presentan una mayor parasitemia y mueren más tempranamente que las cepas salvajes¹⁴. Por otro lado, los animales sensibilizados con transialidasa de *T. cruzi* y, por tanto, con valores elevados de IL-6 son también más susceptibles a la invasión por el parásito¹⁶. En el presente trabajo, el análisis de regresión lineal múltiple mostró que los valores de IL-6 se asociaron con las fases evolutivas de la enfermedad de Chagas, lo que indica que los valores de esta citocina se incrementarían en la medida en que la enfermedad progresa e indica que podrían contribuir a la progresión del daño miocárdico.

Sato et al (1999)²⁴ demostraron el efecto ionotrópico negativo de la IL-6, que induce un estado hipocontráctil en el miocardio. Estos mismos investigadores han demostrado que las concentraciones plasmáticas de IL-6 son más elevadas en la fase descompensada del síndrome de insuficiencia cardíaca al compararla con la fase de recuperación.

Petretta et al (2000)²⁵ correlacionaron las concentraciones de IL-6 con la clase funcional de pacientes con síndrome de insuficiencia cardíaca y encontraron que las concentraciones de IL-6 eran progresivamente más elevadas conforme el individuo se encontraba en una clase funcional (NYHA) mayor. Este estudio concluye que la determinación de las concentraciones de IL-6 refleja mejor los cambios en el deterioro hemodinámico en los pacientes con fallo cardíaco.

Finalmente, nuestro estudio reveló en el análisis de regresión múltiple que las concentraciones plasmáticas de IL-6 están relacionadas con el parámetro ecocardiográfico IMVI y con el sexo masculino. El IMVI refleja el remodelamiento celular que conduce a la dilatación de cavidades y, secundariamente, a alteraciones eyectivas. La relación de IL-6 con un mayor IMVI en los pacientes varones podría contribuir a explicar el peor pronóstico de estos pacientes en la enfermedad de Chagas.

CONCLUSIONES

Las concentraciones elevadas de IL-6 mostraron estar relacionadas con la fase de la enfermedad, lo que demuestra que estos pacientes, una vez superada la fase aguda, se encuentran en un proceso inflamatorio crónico, el cual se intensifica cuando el paciente se encuentra o está evolucionando hacia la fase III de la enfermedad. Éste es un signo de un incremento del daño celular que conduce a un deterioro de la función cardíaca; los pacientes varones son más propensos al daño celular mediado por este mecanismo fisiopatológico. La elevación de la PCR parece ser más tardía y se relaciona evolutivamente con la fase III de la enfermedad y funcionalmente con una insuficiencia cardíaca que reflejaría la reagudización del proceso inflamatorio. Según los datos obtenidos de los análisis estadísticos en relación con las concentraciones de estas proteínas plasmáticas y la fase evolutiva de la enfermedad, se puede establecer que la IL-6 podría ser utilizada en un futuro como marcador pronóstico en los pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, el tipo de diseño utilizado no permite aseverar que los marcadores preceden al desarrollo evolutivo y se necesitaría un estudio de cohorte prospectivo a largo plazo en una muestra consecutiva. Las implicaciones de estos hallazgos podrían de abrir la posibilidad de establecer nuevas pautas en la estratificación de los pacientes con enfermedad de Chagas y guiar estrategias terapéuticas que permitan cambiar el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Rassi A, Tranchesi J, Tranchesi B. Doença de Chagas. En: Veronesi A, editor. Doenças Infecciosas Parasitarias. Río de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 674-705.
- Moncayo A. Chagas' disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the southern cone countries. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2003; 98:577-91.
- Marin Neto JA, Simoes MV, Sarabanda AV. Chagas' heart disease. Arq Bras Cardiol. 1999;72:247-80.
- OPS/OMS Venezuela. Análisis preliminar de la situación de salud de Venezuela. OPS/OMS Representación para Venezuela, Aruba y Antillas Holandesa, 2002 [17 screens]. Disponible en: <http://www.ops-oms.org.ve/site/venezuela/ven-sit-salud-nuevo.htm>
- Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, República de Venezuela. Caracas: Anuario Epidemiológico y Estadística Vital; 1996. p. 294-6.
- Cardoni RL. Inflammatory response to acute *Trypanosoma cruzi* infection. Medicina (Buenos Aires). 1997;57:227-34.
- Briceno L, Mosca W. Defective production of interleukin 2 in patients with Chagas' disease. Purified IL-2 augments in vitro response in patients with chagasic cardiomyopathy. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1996;91:601-7.
- Laucella SA, Rottenberg ME, de Titto EH. Role of cytokines in resistance and pathology in *Trypanosoma cruzi* infection. Rev Argent Microbiol. 1996;28:99-109.
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest. 2003;111:1805-12.
- Medrano NM, Luz MR, Cabello PH, Tapia GT, Van Leuven F, Araujo-Jorge TC. Acute Chagas' disease: plasma levels of alpha-2-macroglobulin and C-reactive protein in children under 13 years in a high endemic area of Bolivia. J Trop Pediatr. 1996;42:68-74.
- Medrano-Mercado N, Luz MR, Torrico F, Tapia G, Van Leuven F, Araujo-Jorge TC. Acute-phase proteins and serologic profiles of chagasic children from an endemic area in Bolivia. Am J Trop Med Hyg. 1996;54:154-61.
- Cetron MS, Basilio FP, Moraes AP, Sousa AQ, Paes JN, Kahn SJ, et al. Humoral and cellular immune response of adults from northeastern Brazil with chronic *Trypanosoma cruzi* infection: depressed cellular immune response to *T. cruzi* antigen among Chagas' disease patients with symptomatic versus indeterminate infection. Am J Trop Med Hyg. 1993;49:370-82.
- Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. Jpn Heart J. 2004;45:183-93.
- Gao W, Pereira MA. Interleukin-6 is required for parasite specific response and host resistance to *Trypanosoma cruzi*. Int J Parasitol. 2002;32:167-70.
- Truyens C, Angelo-Barrios A, Torrico F, Van Damme J, Heremans H, Carlier Y. Interleukin-6 (IL-6) production in mice infected with *Trypanosoma cruzi*: effect of its paradoxical increase by anti-IL-6 monoclonal antibody treatment on infection and acute-phase and humoral immune responses. Infect Immun. 1994;62: 692-6.
- Saavedra E, Herrera M, Gao W, Uemura H, Pereira MA. The *Trypanosoma cruzi* trans-sialidase, through its COOH-terminal tandem repeat, upregulates interleukin 6 secretion in normal human intestinal microvascular endothelial cells and peripheral blood mononuclear cells. J Exp Med. 1999;190:1825-36.
- Añez N, González N, Crisante G, Rojas A, Premoli G, Ramírez JL, et al. Curso Taller: Pruebas confirmatorias en el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. XVIII Jornadas José Witremundo Torrealba. San Carlos, Venezuela, 1999.
- Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Durán D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. Int J Cardiol. 1994;43:27-38.
- Basquiera AL, Sembaj A, Aguerri AM, Omelianiuk M, Guzmán S, Moreno Barral J, et al. Risk progression to chronic Chagas cardiomyopathy: influence of male sex and of parasitaemia detected by polymerase chain reaction. Heart. 2003;89:1186-90.
- Acquatella H, Cataliotti F, Gómez-Mancebo JR, Davalos V, Villalobos L. Long-term control of Chagas disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities and clinical outcome. Circulation. 1987;76:556-62.
- Milei J, Stornino R, Jorg M, Chiale P, Schetjman D, Sterin-Borda E, et al. Patogenia. En: Storino R, Milei J, editores. Enfermedad de Chagas. Buenos Aires: Editorial Doyma Argentina S.A.; 1994. p. 103-28.
- Cunha-Neto E, Kalil J. Autoimmunity in Chagas' heart disease. Sao Paulo Med J. 1995;113:757-66.
- Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. Am Heart J. 1990;120:233-6.
- Sato Y, Takatsu Y, Kataoka K, Yamada T, Taniguchi R, Sasayama S, et al. Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation. Clin Cardiol. 1999;22:811-3.
- Petretta M, Condorelli GL, Spinelli L, Scopacasa F, De Caterina M, Leosco D, et al. Circulating levels of cytokines and their site of production in patients with mild to severe chronic heart failure. Am Heart J. 2000;140:E28.