

## Determinación de la concentración plasmática de proteína C reactiva en pacientes con diferentes formas clínicas de la enfermedad de Chagas

Conceição Aparecida da Silva, André Fattori, Aglécio L. Sousa, Sílvia B. Mazon, Sarah Monte Alegre, Eros A. Almeida y Maria E. Guariento

Servicio de Medicina Interna. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Estatal de Campinas-UNICAMP. Grupo de estudio de la enfermedad del Chagas (GEDoCh). Hospital Universitario de UNICAMP. São Paulo. Brasil.

La enfermedad de Chagas (EC) es una infección causada por *Trypanosoma cruzi* que aún hoy constituye un problema de salud en los países en desarrollo de Sudamérica y causa trastornos de la conducción e insuficiencia cardíaca crónica. En este trabajo, el Grupo de Estudios de Enfermedad de Chagas del Hospital de la Universidad Estatal de Campinas ha analizado a 136 individuos para investigar la relación entre insuficiencia cardíaca crónica y concentración sérica de proteína C reactiva (PCR).

La PCR estratificada según diferentes apariciones clínicas de la EC reveló que los pacientes con cardiopatía grave y cardiopatía no chagásica tenían estadísticamente concentraciones de PCR mayores que los otros grupos de control y cardiopatía leve ( $p < 0,05$ ), incluso estratificando por edad ( $< 40$  y  $\geq 40$  años). Hubo una correlación lineal positiva entre edad y PCR, de manera que cuanto mayores los individuos, más altos los valores de PCR.

Estos datos refuerzan la asociación entre inflamación crónica y aparición de insuficiencia cardíaca. Aunque la elevaciones de PCR no están exclusivamente relacionadas con la EC, serían un marcador asequible de la evolución de la EC hacia fases avanzadas.

**Palabras clave:** Enfermedad de Chagas. Inflamación. Proteína C reactiva. Insuficiencia cardíaca.

### Determining the C-Reactive Protein Level in Patients With Different Clinical Forms of Chagas Disease

Chagas disease is caused by *Trypanosoma cruzi* and remains a health problem in the developing countries of South America. The condition leads to cardiac conduction disturbances and chronic heart failure. In this study, 136 individuals were evaluated by the Chagas Disease Study Group of the Hospital de la Universidad Estatal de Campinas in Brazil to determine the relationship between chronic heart failure and the serum C-reactive protein (CRP) level. When patients were stratified according to the different clinical presentations of Chagas disease, it was found that the CRP levels in those with severe heart disease and non-Chagasic cardiopathy were significantly higher than in controls or those with mild heart disease ( $P < .05$ ), even when participants were stratified by age (i.e.  $< 40$  and  $\geq 40$  years). There was a direct linear correlation between age and CRP level, such that the older the individual, the higher the CRP level. These data provide further evidence for an association between chronic inflammation and the development of heart failure. Although CRP elevations are not exclusively related to Chagas disease, the CRP level may be a useful marker for the progression of Chagas disease to a more advanced phase.

**Key words:** Chagas disease. Inflammation. C-reactive protein. Heart failure.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas (EC) es una infección causada por *Trypanosoma cruzi*, caracterizada por una fase crónica con manifestaciones cardíacas y/o gástricas que ocurren aproximadamente en un 30%

de los individuos infectados<sup>1,2</sup>. En la primera semana de la etapa de infección ocurre la activación policlonal de las células B, y los parásitos inducen un aumento de la cantidad de citocinas producidas por los macrófagos<sup>3</sup>. Esta intensa respuesta en la producción de citocinas, factor de necrosis tumoral (TNF) alfa e interleucina (IL) 12 origina la activación de células T CD4+ y CD8+ capaces de producir interferón (INF) gamma y, en consecuencia, la destrucción de los protozoos por el óxido nítrico secretado por los macrófagos<sup>4</sup>. Aunque las quimioquinas y citocinas tienen una función clave en la activación del proceso inflamatorio, necesario para el control parasitario, una inflamación excesiva o in-

Correspondencia: Prof. Dr. A. Fattori.  
Departamento de Clínica Médica.  
Rua Alexander Fleming, 40. Caixa Postal 6111. (13083-970) Campinas.  
São Paulo. Brasil.  
Correo electrónico: [afattori@fcm.unicamp.br](mailto:afattori@fcm.unicamp.br); [afattori@unicamp.br](mailto:afattori@unicamp.br)

Recibido el 25 de noviembre de 2008.  
Aceptado para su publicación el 22 de septiembre de 2009.

**TABLA 1. Distribución de los grupos de la población estudiada por sexo y edad**

	CT (n = 29)	IND (n = 30)	CL (n = 30)	CG (n = 28)	CNC (n = 21)
Sexo, n (%)					
Mujeres	15 (51,7)	11 (36,7)	12 (40)	9 (32,1)	9 (42,8)
Varones	14 (48,3)	19 (63,3)	18 (60)	19 (67,9)	12 (57,2)
Edad (años), media ± DE (intervalo)					
Mujeres	34,93 ± 7,97 (26-41)	36,1 ± 7,31 (32-38)	43,42 ± 11,73 (32-51)	53,11 ± 6,70* (51-56)	40,13 ± 3,98 (37-43)
Varones	37,93 ± 12,85 (26-49)	40,26 ± 12,21 (28-55)	44,22 ± 9,86 (39-51)	48,63 ± 10,86 (40-57)	46,27 ± 10,99 (36-57)

CG: cardiopatía grave; CL: cardiopatía leve; CNC: cardiopatía no chagásica; CT: control; DE: desviación estándar; IND: indeterminado.

\*Prueba de Kruskal-Wallis (CG frente a CT, CG frente a IND y CG frente a CNC),  $p < 0,001$ .

controlable puede estar asociada a formas graves y crónicas de la EC<sup>1,5</sup>.

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda sintetizada por el hígado y regulada por la IL-6<sup>6</sup>. Se considera que la asociación de la PCR en eventos cardiovasculares, a través de su contribución al desarrollo de lesiones ateroscleróticas, deriva de varias vías biológicas, tales como la activación del complemento<sup>7</sup>, el aumento de adhesión celular<sup>7</sup>, el aumento de la actividad procoagulante<sup>8</sup> o la regulación de la apoptosis a través de la vía clásica del complemento y depósito de lipoproteínas en las placas ateroscleróticas<sup>9</sup>. Aunque un número creciente de estudios corrobora la participación directa de la PCR en la formación de placas ateroscleróticas, pocos datos correlacionan esta molécula de fase aguda con el desarrollo de la insuficiencia cardíaca y, más específicamente, EC.

El objetivo de este estudio es establecer la posible relación de la concentración de PCR y la progresión de la EC y proponer un marcador de gravedad clínica para las manifestaciones cardíacas en estos pacientes.

## MÉTODOS

En este trabajo, el Grupo de Estudios de la Enfermedad de Chagas del Hospital Universitario de la UNICAMP evaluó a 136 individuos. Todos los pacientes tenían entre 20 y 60 años, con dos resultados serológicos positivos como mínimo. Se formaron grupos de control con donantes de sangre saludables (CT) y pacientes cardiopatas con pruebas serológicas negativas para EC (CNC), ambos grupos con edades similares. El electrocardiograma convencional se realizó con doce derivaciones, y el ecocardiograma, en un equipo Toshiba Xario<sup>®</sup>, con un transductor de 3,5 mHz según las las indicaciones de las guías de práctica clínica del ACC/AHA para aplicación clínica de la ecocardiografía. Se realizaron búsquedas sistemáticas de esofagopatías y colonopatías a través de diagnósticos radiográficos con medio de contraste baritado.

En primer lugar, se estratificó a los pacientes por patrones de EC cardíaca e indeterminada, y los criterios para clasificación de EC indeterminada fueron: *a*) serología positiva para EC; *b*) pacientes asintomáticos; *c*) radiografía de tórax normal; *d*) electrocardiografía normal, y *e*) esófago y colon sin anomalías.

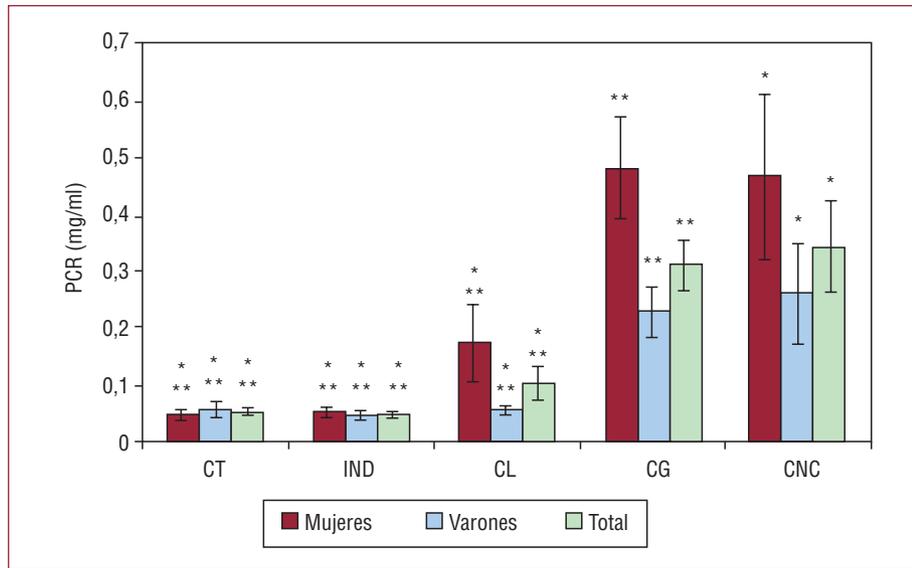
A continuación, se dividió a los pacientes con cardiopatía chagásica en dos grupos: cardiopatía leve (CL) (grados 1 y 2) y cardiopatía grave (CG) (grados 3 y 4), criterios adaptados de la OMS/Asociación Panamericana de Salud<sup>10</sup>.

Se recolectaron muestras de sangre de todos los individuos, el suero se mantuvo a una temperatura de  $-20^{\circ}$ , y la PCR se cuantificó por el método de inmunonefelometría, utilizando pruebas altamente sensibles (Dade Behring, Alemania).

## RESULTADOS

Las características de la población estudiada se presentan en la tabla 1. Los valores medios de PCR en mujeres ( $0,24 \pm 0,36$  mg/dl) fueron más elevados que los observados en los varones ( $0,12 \pm 0,18$  mg/dl), pero sin significación estadística ( $p > 0,05$ ) debido a la variabilidad de los valores. El análisis de cuantificación PCR en el suero, cuando se lo estratificó por las diferentes presentaciones clínicas de la EC, mostró que los grupos de CG y CNC tienen valores significativamente más altos de PCR que otros grupos ( $p < 0,05$ ). A partir de este dato, fue posible verificar la tendencia al aumento de PCR a medida que la EC empeora, y en las dos cardiopatías más intensas (CG y CNC) el PCR alcanzó cifras más altas que en los grupos CT, IND y CL (fig. 1). Se obtuvieron estos mismos resultados también al estratificar el grupo por sexos (prueba de Mann-Whitney).

La PCR presentó valores promedio superiores (prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ ) entre los grupos CG y CNC en comparación con los grupos CT, IND y CL, incluso estratificando la muestra por edades ( $< 40$  y  $\geq 40$  años). El coeficiente de co-



**Fig. 1.** Análisis cuantitativo de PCR (media y desviación estándar), estratificado por sexo y patrón clínico de enfermedad de Chagas. Se registraron valores medios de PCR superiores (prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ ) en los grupos de CG y CNC que en los grupos CT, IND y CL. CG: cardiopatía grave; CL: cardiopatía leve; CNC: cardiopatía no chagásica; CT: control; IND: indeterminado; PCR: proteína C reactiva.

relación de Spearman no demostró correlación de la PCR con los distintos grupos de la EC cardiaca.

El análisis de covarianza (ANCOVA) se llevó a cabo comparando las variables en grupos ajustados por sexo y edad (variables categóricas), y los valores de PCR fueron más altos entre los grupos de CG y CNC que en los de CT, IND y CL ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en los valores de PCR entre los pacientes con CNC y con CG (tabla 2).

## DISCUSIÓN

Muchas citocinas inflamatorias están implicadas en el desarrollo de la insuficiencia cardiaca crónica, como  $TNF\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-2<sup>1,8,11</sup>. Se ha demostrado que la PCR participa al comienzo del proceso de aterogénesis reclutando monocitos, activando la vía clásica del complemento y por la opsonización por C1q. Como aumenta la expresión de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidada 1 (LOX-1) similares a la lectina, la PCR promueve un mayor grado de adhesión de las LOX-1 en los receptores de superficie celular endotelial<sup>12</sup>. También se ha demostrado que la PCR inhibe la fibrinólisis mediante el aumento de la expresión y la actividad del inhibidor activado del plasminógeno 1 (PAI-1) y modula la sobreexpresión de las moléculas de adhesión como ICAM-1, VCAM-1 y selectina E en las células endoteliales<sup>6,7,9</sup>. Todos estos mecanismos contribuyen a un fenotipo de células endoteliales que es procoagulante, prooxidante y aterogénico, lo que puede explicar la asociación de PCR a enfermedad cardiovascular<sup>9</sup>.

La cuantificación de PCR en suero mostró cifras más altas en los grupos de CG y CNC que en los otros grupos clínicos. La elevación de PCR en los

**TABLA 2. Distribución de los sujetos reclutados según franja de edad, grupos clínicos y valores medios de proteína C reactiva**

	< 40 años	≥ 40 años
CT	18 <sup>a</sup> (0,04 ± 1,76)	11 (0,07 ± 0,06)
IND	18 <sup>a</sup> (0,05 ± 1,54)	12 (0,04 ± 0,08)
CL	9 (0,08 ± 1,91)	21 <sup>a</sup> (0,11 ± 0,19)
CG	4 (0,31 ± 0,41) <sup>b</sup>	24 <sup>a</sup> (0,31 ± 0,23) <sup>b</sup>
CNC	7 (0,30 ± 1,90) <sup>b</sup>	12 (0,49 ± 0,62) <sup>b</sup>
Pacientes, n	56	80
PCR (mg/dl), media ± DE	0,10 ± 0,15	0,21 ± 0,32

CG: cardiopatía grave; CL: cardiopatía leve; CNC: cardiopatía no chagásica; CT: control; DE: desviación estándar; IND: indeterminado.

<sup>a</sup>Los sujetos con CT e IND fueron más frecuentes en la franja de edad < 40 años, mientras que en los de edad ≥ 40 predominaron los pacientes con CL y CS ( $\chi^2$ ,  $p < 0,001$ ).

<sup>b</sup>Hubo valores medios de PCR superiores (prueba de Kruskal-Wallis,  $p < 0,0001$ ) en los grupos de CG y CNC que en los grupos de CT, IND y CL en todas las franjas de edad.

casos más graves de cardiomiopatía indica que esto puede estar relacionado con la evolución de la lesión cardiaca. Cuando se estratificó a los pacientes según la edad utilizando el umbral de 40 años, se observó que los grupos de CG y CNC mantuvieron las cifras más altas de PCR en suero. De hecho, también se comprobó mediante análisis de covarianza que, incluso con ajustes por edad y sexo, la producción de PCR aumentó en los sujetos con CG y CNC.

Los datos disponibles muestran la elevación de la IL-6 circulante en el suero de pacientes con insuficiencia cardiaca. Hay incluso evidencias de que la concentración de IL-6 está relacionada con el grado de disfunción ventricular izquierda. Pese al significativo aumento de la expresión de IL-6 en la etapa aguda de la EC, cuando los parásitos alcanzan su

mayor población en el cuadro de la infección, el papel de la IL-6 en la evolución crónica hacia una cardiomiopatía chagásica aún no está bien determinado<sup>2,13</sup>. Los sujetos con elevación de la PCR tenían 2,2 veces más riesgo de progresión de la insuficiencia cardíaca, como también ocurrió en pacientes que presentaron aumento concomitante en las concentraciones de IL-6, PCR, células sanguíneas mononucleares periféricas y TNF, lo que elevó el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva crónica en 4,1 veces<sup>14</sup>. López et al<sup>13</sup> analizaron la IL-6 en pacientes con EC y observaron que los valores de IL-6 y PCR séricas aumentaron en la etapa más avanzada de la enfermedad, con lo que se estableció una correlación positiva entre un mayor índice de masa del ventrículo izquierdo y la producción de IL-6.

En conclusión, considerados en conjunto, estos datos refuerzan la asociación de la inflamación crónica en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca: la elevación de PCR no se puede asociar exclusivamente con la progresión de EC, sino que se debe considerarla parte de un papel más intrigante de la inflamación y las citocinas en la degeneración del miocardio en el contexto de insuficiencia cardíaca. Aunque la PCR no esté específicamente relacionada con la EC, se puede utilizar como un posible indicador de la evolución de la EC en etapas más avanzadas de insuficiencia cardíaca.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Chen D, Assad-Kottner C, Orrego C, Torre-Amione G. Cytokines and acute heart failure. *Crit Care Med*. 2008;36 Suppl:S9-16.
2. Dutra WO, Rocha MO, Teixeira MM. The clinical immunology of human Chagas disease. *Trends Parasitol*. 2005;21:581-7.
3. Carrasco Guerra HA, Palacios-Pru E, Dagert de Scorza C, Molina C, Inglessis G, Mendoza RV. Clinical, histochemical, and ultrastructural correlation in septal endomyocardial biopsies from chronic chagasic patients: detection of early myocardial damage. *Am Heart J*. 1987;113:716-24.
4. Higuchi ML, De Moraes CF, Pereira Barreto AC, Lopes EA, Stolf N, Bellotti G, et al. The role of active myocarditis in the development of heart failure in chronic Chagas' disease: a study based on endomyocardial biopsies. *Clin Cardiol*. 1987;10:665-70.
5. 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.
6. Khreiss T, Jozsef L, Potempa LA, Filep JG. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells. *Circulation*. 2004;109:2016-22.
7. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805-12.
8. Lip GY, Blann AD, Farooqi IS, Zarifis J, Sagar G, Beevers DG. Sequential alterations in haemorrhology, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis following acute stroke: The West Birmingham Stroke Project. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002;13:339-47.
9. Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *Int J Cardiol*. 2006;106:291-7.
10. OMS/OPAS. Aspectos clínicos de la enfermedad de Chagas. Informe de una reunión conjunta OMS/OPAS de investigadores. *Boletín de la oficina Sanitaria Panamericana*. 1974;76:141-58.
11. D'Angelo-Mendoza E, Rodríguez-Bonfante C, Camacho I, Martínez J, Perdomo T, Cabrera A, et al. Pacientes con cardiomiopatía dilatada chagásica y cardiopatía no chagásica presentan niveles elevados del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . *Invest Clin*. 2005;46:229-40.
12. Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, Renier G. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. *Circ Res*. 2004;95:877-83.
13. López L, Arai K, Giménez E, Jiménez M, Pascuzo C, Rodríguez-Bonfante C, et al. 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. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:50-6.
14. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:1486-91.