

Depleción neuronal en la enfermedad de Chagas: todo debería reverse

LINO ROSSI*, RUBEN STORINO**, JOSE MILEI**, LUIGI MATTURRI*

* Instituto di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Milano

** Centro de Enfermedad de Chagas, Hospital "Juan A. Fernández", Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 7/93. Aceptado: 11/93

Dirección para separatas: Dr. José Milei, Cardiopsis, Tucumán 2163, 4º "B", (1050) Buenos Aires, Argentina

Este estudio se realizó con fondos del Proyecto CNR (Consiglio Nazionale delle Ricerche), "FATMA", "Patologia de las arritmias y de la muerte súbita cardíaca" (Contrato Nº 41.15.11523) y bajo el auspicio del Convenio de Colaboración Científica entre las Universidades de Milán (Instituto di Anatomia Patologica) y Buenos Aires (Centro de Enfermedad de Chagas, Hospital Fernández)

Antecedentes

Después de veinte años se revisa la discusión sobre la presencia e importancia de la pérdida difusa de las neuronas vegetativas en la miocardiopatía chagásica crónica considerada erróneamente como un signo cardinal. Por un error conceptual, se llega a diagnosticar la desaparición patológica, o sea la depleción neuronal en los ganglios neurovegetativos cardíacos normales que contienen un número menor de neuronas, en comparación con los que contienen el número máximo de neuronas. Más aún, se describe y se ilustra un entrecruzamiento de nervios del plexo como si fuera un cuadro clásico de depleción neuronal. En cambio, la degeneración neuronal se acompaña de una proliferación excéntrica de las células satélites capsulares que reducen el espacio perineuronal y progresivamente sustituyen a las neuronas, formando el nódulo satelitósico de Terplan. Este es el único criterio válido para el diagnóstico histopatológico de la depleción neuronal.

Conclusiones

Nuestros hallazgos muestran un compromiso de la red nerviosa intracardíaca por un infiltrado mononuclear en aurículas y en ventrículos. Estas lesiones constituyen una perineuritis, y en grado menor una endoneuritis. Por lo tanto, el tratamiento con gangliósidos quizás actuaría sobre la neuritis, ya que nada puede regenerar una neurona perdida. *Rev Arg Cardiol* 1994; 62 (3): 239-246.

Palabras clave Chagas - Neurona - Nódulo satelitósico - Infiltrado mononuclear.

La importancia de la inervación cardíaca tanto en salud como en enfermedad es ahora bien conocida, pero es necesario recordar que quien por primera vez señaló su importancia fue Leonardo da Vinci, hace casi 500 años, en el Hospital de Milán (1) (Fig. 1A).

En la primera mitad de este siglo los estudios de la escuela alemana sentaron las bases anatómicas de la interpretación moderna de la patología del sistema nervioso neurovegetativo (2, 9) (Fig. 1B). Sin embargo, dichos estudios no fueron suficientemente valorados en todo su significado.

Después de muchos años se repite la discusión sobre la presencia e importancia de la pérdida difusa de las neuronas vegetativas en la miocardiopatía chagásica crónica (MChCr). Este

cuadro ha sido considerado como un signo cardinal tanto desde el punto de vista histopatológico como clínico. (10-13)

En esta revisión no pretendemos poner en duda que algunas formas de MChCr pueden presentar alteraciones neurovegetativas, sino que deseamos repasar las bases histopatológicas de las manifestaciones del compromiso neurovegetativo cardíaco en dicha enfermedad.

ANTECEDENTES SOBRE EL TEMA

Durante la fase aguda existe una infiltración inflamatoria semejante a la miocárdica, pudiendo hallarse parasitismo en cualquier tipo celular, aunque raramente fue descrito en las neuronas. Margarinos Torres en 1948 mencionó el hallazgo de neuritis y perineuritis en autop-

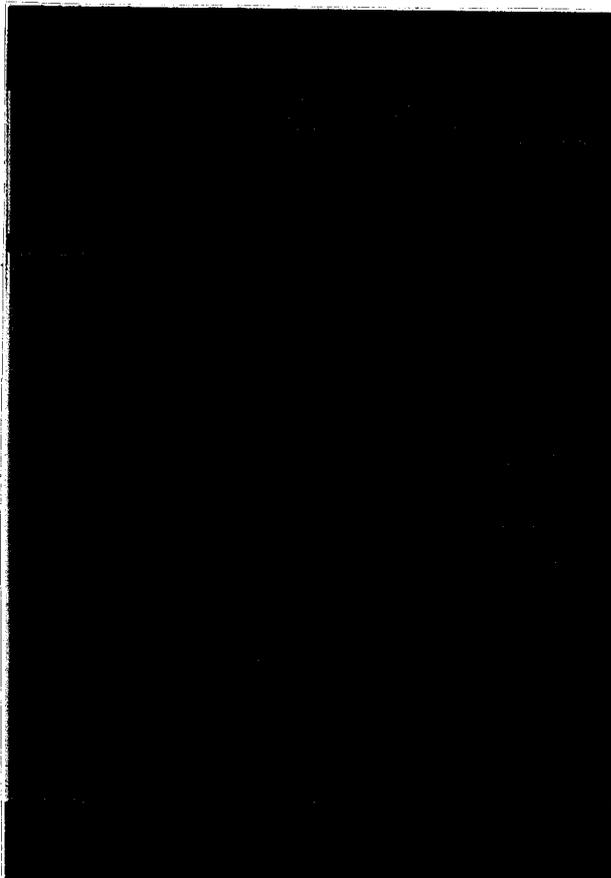


Fig. 1A. Leonardo Da Vinci en el actual Policlínico de Milán. Alrededor del 1500, por primera vez estableció la importancia anatómico-funcional de la innervación cardíaca.

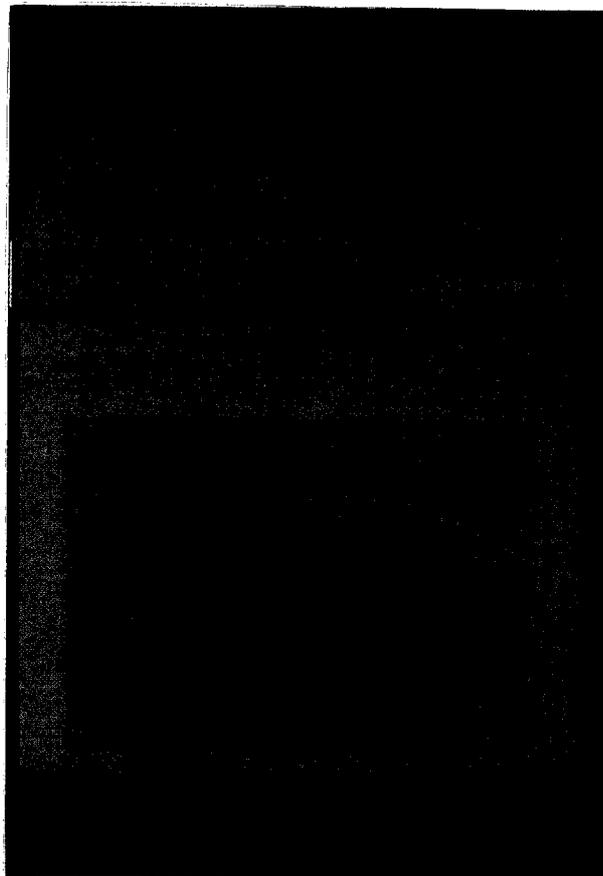


Fig. 1B. La interpretación moderna de la patología de los ganglios neurovegetativos aparentemente olvidada en los trabajos sobre el sistema nervioso autónomo de la enfermedad de Chagas.

sias con MChCr, así como infiltración inflamatoria periférica en los ganglios autonómicos cardíacos. (14).

En la fase indeterminada y crónica se observan ocasionalmente acúmulos aislados de escaso número de linfocitos entre las células ganglionares o en el tejido que rodea algún fascículo nervioso. (15, 16).

En la MChCr los cambios histopatológicos fueron ampliamente estudiados desde que Köberle postuló la teoría de que todas las modificaciones observadas, como la dilatación de las cámaras, la atrofia y la desaparición de las fibras miocárdicas, podrían deberse a los trastornos que produciría la denervación cardíaca y que la presencia e intensidad de la MChCr podría depender de la intensidad del despoblamiento neuronal. (17) Esta teoría generó la producción de numerosos trabajos. (18-30)

Los hallazgos de este estadio corresponden a una infiltración inflamatoria de los ganglios de intensidad variable, alteraciones neuronales sugestivas de lesión celular, fibrosis e infiltra-

ción inflamatoria, también variable, de los fascículos nerviosos.

En un trabajo sobre 12 autopsias, Mott y Hastrom concluyeron que existen lesiones patológicas en el sistema nervioso autónomo en la MChCr. (18) Sin embargo, salvo una interesante bibliografía de 169 citas, el trabajo es impreciso por la metodología utilizada. En cambio, Suárez estimó que las lesiones halladas fueron poco extensas y secundarias al proceso inflamatorio miocárdico para considerarles un factor importante en la patogénesis de la MChCr. (19).

Amorim y Olsen ratificaron la pérdida neuronal basados en estudios cuantitativos. (20) Asimismo compararon dichos hallazgos con los de otras miocardiopatías dilatadas, donde también hallaron despoblamiento neuronal, aunque en menor grado que en la MChCr. Utilizaron como controles corazones de individuos no cardiopatas fallecidos en accidentes de tránsito.

En 1985, Olivera concluyó, luego de una extensa revisión, que cualquiera sea el método

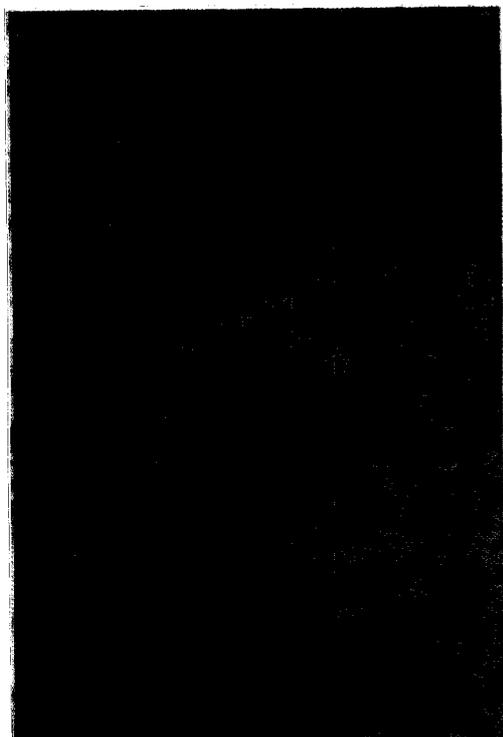


Figura 2A



Figura 2B

Fig. 2A y 2B. Neuronas normales en la MChCr. Técnica de Bielschowsky x 150.



Figura 2C

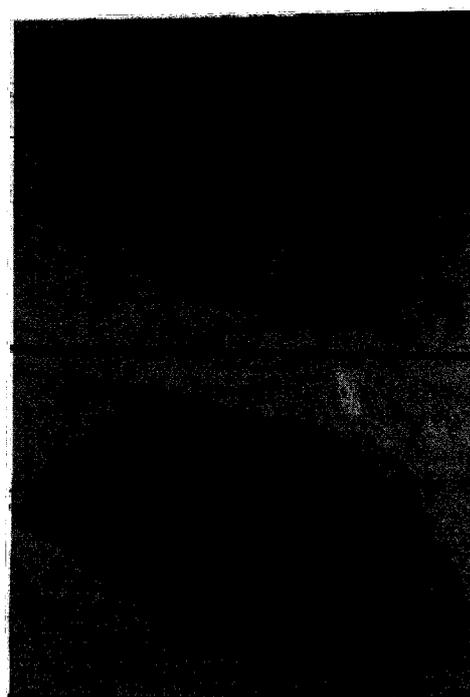


Figura 2D

Figs. 2C y 2D. Nódulos de Terplan y depleción neuronal verdadera en ganglios cardíacos. H-E y técnica de azan x 150, x 400 y x 1.000.

empleado, se detecta siempre una denervación parasimpática en la MChCr. (22) Posteriormente a este trabajo diversos estudios brasileños enfatizaron la importancia de las lesiones. En efecto, las alteraciones inflamatorias y la despoblación neuronal que observaron Almeida y colaboradores en los ganglios auriculares en autopsias de MChCr confirmaron los hallazgos de Köberle, López y estudios anteriores del mismo laboratorio. (15-17, 25, 26). En general, los chagásicos con insuficiencia cardíaca tendrían mayor despoblación neuronal que los chagásicos sin insuficiencia cardíaca. El estudio, además de demostrar que la denervación parasimpática no guardó relación con la hipertrofia miocárdica ni con la insuficiencia cardíaca, mostró una importante denervación (51% de reducción) del ganglio estrellado (simpático cervicotorácico) en chagásicos crónicos con insuficiencia cardíaca, sugiriendo que la despoblación neuronal no es exclusiva del parasimpático.

A pesar de todas estas referencias a la inflamación de los ganglios y a los fenómenos degenerativos de las neuronas, algunos puntos permanecen controvertidos: a) para López la ganglionitis y la periganglionitis serían secundarias a la epicarditis; b) en cambio, Almeida y colaboradores sugieren un compromiso primario y electivo de los ganglios nerviosos, aunque admiten que las lesiones de los filetes nerviosos podrían tener alguna participación en dichas lesiones. (31, 32) Estos autores estudiaron en forma seriada el tercio superior del tabique interauricular en la MChCr y observaron degeneración hidrópica y destrucción neuronal en el 100% de los casos, mientras que sólo el 20% presentaba degeneración de fibras nerviosas. Concluyeron que el proceso inflamatorio que aparece en la periferia de los ganglios nerviosos auriculares es selectivo y no secundario a epicarditis, y no parece ser responsable de la degeneración y destrucción neuronal. Los autores sugieren que la desaparición neuronal por reducción progresiva del volumen celular, acompañada por la proliferación de las células satélites y la formación del "nódulo de Terplan", se debe a deficiente estimulación por factores neurotróficos. Esto podría ser debido a deficiente producción o a excesiva inactivación de esos factores o de sus receptores neuronales por mecanismos inmunitarios derivados de antigenicidad cruzada entre el *T. cruzi* y las neuronas o por la absorción del parásito a las células nerviosas. (26)

UN ERROR FUNDAMENTAL EN EL CRITERIO DIAGNOSTICO

Los plexos ganglionares subepicárdicos del corazón (*coarse plexus* de Botar) son particularmente ricos en las aurículas y especialmente abundantes en el tracto de tejido miocárdico ubicado entre la desembocadura de ambas venas cavas en la aurícula derecha, en la vecindad del nódulo sinusal, así como en las cercanías del inicio de las arterias coronarias. (5, 9)

Además, se hallan fascículos nerviosos importantes siguiendo las coronarias y filetes menores distribuidos difusamente. Los ganglios tienen estrecha relación con ambos nódulos excitoconductores y existen filetes nerviosos que acompañan el sistema de conducción. (18)

Es sabido que este plexo es mayoritariamente pero no exclusivamente parasimpático. (4, 9) Sin embargo, también se sabe que los plexos cardíacos en el hombre presentan una gran variabilidad individual. Esta variabilidad se refiere no sólo al número de ganglios que forman el plexo, sino también al número absoluto de neuronas que contiene cada ganglio y no puede ser aplicada a los nervios entrelazados en diversas direcciones, los cuales contienen algunos cuerpos neuronales más o menos aislados. (2, 9) De esto se desprende que es extremadamente difícil y/o arbitrario establecer el número medio de neuronas presentes en el tracto intercavas, es decir la "población neuronal normal", como base para la comparación estadística (Figs. 2A y 2B).

Como prueba de este criterio equivocado en el diagnóstico de la depleción neuronal cardíaca en la MChCr se puede observar la imagen tomada por Olsen en su muy difundido atlas de patología cardíaca (pág. 90, figura 9.20), que muestra un ganglio cardíaco muy rico en neuronas, evidentemente seleccionado entre los innumerables, por otra parte también normales, que contienen menos neuronas. (33)

Con este tipo de razonamiento se llega a diagnosticar la desaparición patológica, o sea la depleción neuronal en todos estos últimos ganglios normales, que contienen un número menor de neuronas, en comparación con los que contienen el número máximo de neuronas. Más aún, se describe y se ilustra un entrecruzamiento de nervios del plexo con presencia de escasas neuronas como si fuera un cuadro clásico de depleción neuronal (pág. 61, figura 8.21). En la misma sección histológica, reproducida como ejemplo, y en la que los nervios se cruzan en ángulo recto, los núcleos de las células de Schwann cortados perpendicularmente a su pro-



Figura 3A



Figura 3B

Figs. 3A, 3B y 3C. Neuritis chagásica. A nivel ventricular H-E x 150, x 600 y x 1.500.

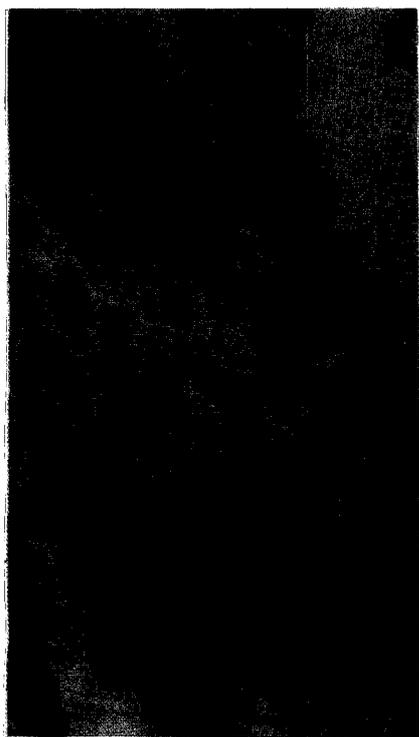


Figura 3C



Figura 3D

Fig. 3D. Engrosamiento del perionervio de un nervio auricular derecho. Coloración de azan x 150.

pio eje y presentando forma redondeada, son confundidos con linfocitos. Asimismo, los núcleos ovales de dichas células, cortados paralelamente a sus ejes, son interpretados como si fueran fibrocitos. Sobre estas bases anatómicas se efectuó el diagnóstico de ganglio de lo que en realidad era un nervio, sede de una "depleción neuronal" que no era tal y de inflamación y fibrosis que no estaban presentes.

Sin llegar a estos extremos y habiendo tenido la oportunidad de observar material iconográfico de ganglios estudiados previamente por Köberle, los autores tenemos la sospecha fundada de que los mismos criterios fueron adoptados en otros importantes trabajos sobre el tema. (11, 12, 34)

Dejando de lado toda polémica inútil, en un contexto científico, los autores se preguntan: ¿cómo pueden desaparecer las neuronas cardíacas neurovegetativas sin dejar ningún rastro del proceso patológico desencadenante? Esto revela la falta de consideración de las alteraciones descritas en la histopatología de ganglios y neuronas neurovegetativas. En efecto, los trabajos fundamentales sobre el tema, que desgraciadamente no se citan en las bibliografías, enseñan que muy frecuentemente el sufrimiento y/o la degeneración neuronal se acompaña de una proliferación excéntrica de las células satélites capsulares que reducen el espacio perineuronal y debido a un aparente proceso de neurofagia, sustituyen progresivamente a las neuronas formando un nódulo símil-glomerular satelitósico, bien conocido como nódulo de Terplan (2-9) (Figs. 2C y 2D).

Por lo tanto, dicho nódulo constituye la "cicatriz" de la "neurona perdida" y como consecuencia es el único criterio válido para el diagnóstico histopatológico de depleción neuronal.

Es importante enfatizar que los ganglios neurovegetativos con pocas neuronas y sin nódulos de Terplan son ganglios normales. Se debe destacar, además, que la presencia de cualquier imagen satelitósica nodular tipo Terplan es un hallazgo común, índice de un cierto sufrimiento en corazones seniles y/o corazones con diversas patologías, incluida la MChCr, de la cual no puede considerarse patognomónica. (6)

NEURITIS CHAGASICA

En el mismo sentido, debemos enfatizar algunos de nuestros hallazgos, que muestran un compromiso de la red nerviosa intracardíaca por un infiltrado mononuclear, tanto en las aurículas como en los ventrículos (Fig. 3). Estas lesiones

constituyen una perineuritis y en grado menor una endoneuritis, cuya cronicidad se manifiesta por el engrosamiento fibroso de la vaina perineural de algunos fascículos con esporádica fibrosis endoneural. En este contexto deberían interpretarse las bases morfológicas principales, aunque no exclusivas, de la disautonomía de un porcentaje y no de la totalidad de los pacientes con MChCr. (35, 36)

IMPLICANCIAS CLINICAS

Todo lo que se ha expresado hasta ahora podría quedar en el ámbito de una controversia sobre la patología de la MChCr; pero quisiéramos poner en duda la existencia de una depleción neuronal que puede llevar a implicancias erróneas en el pronóstico, tratamiento y en la interpretación clínica en general de los pacientes que presentan disautonomía en la enfermedad de Chagas.

Un trabajo reciente ha enfatizado que el tratamiento de los chagásicos crónicos con disautonomía mejora sustancialmente las pruebas anormales relacionadas con el sistema nervioso autónomo. (37) El tratamiento instituido durante 4 a 8 semanas obtuvo una mejoría de las pruebas en dicho período. Este trabajo demuestra empíricamente que en ninguno de estos casos de disautonomía las pruebas anormales se debieron a depleción neuronal; habida cuenta de que ningún grupo de investigación ha demostrado hasta el momento que las "neuronas perdidas" puedan regenerarse, ¡menos aún en un lapso tan breve!

Por otro lado, recientemente Dávila y colaboradores afirman que las anomalías cardíacas parasimpáticas estarían precedidas por el daño miocárdico y la dilatación ventricular. (39, 40)

Es verosímil que si el beneficio del tratamiento con gangliósidos existe, es sobre la neuritis, sobre las vainas de las células de Schwann y las fibras nerviosas, ya que nada puede hacer renacer un cuerpo neuronal. Esto no está de acuerdo con el trabajo de Iosa y colaboradores, en el que se atribuye al tratamiento con gangliósidos la capacidad de inducir la regeneración de neuronas en una treintena de días. (37) Sugerimos, pues, que no solamente los gangliósidos, sino otros fármacos utilizados para el tratamiento de los trastornos neurovegetativos de la MChCr, sean estudiados de acuerdo con la principal lesión histológica nerviosa considerada en esta revisión.

SUMMARY

NEURONAL DEPLETION IN CHAGAS' DISEASE: EVERYTHING MUST BE REVISED

Background

After twenty years the discussion about the presence and importance of the diffuse loss of neurovegetative neurons in the chronic chagasic cardiomyopathy is discussed. This lesion was wrongly considered as a cardinal sign of the disease. Due to a conceptual mistake, the neuronal diminution of the normal cardiac neurovegetative ganglia that contain a less number of neurons, as compared to those containing a maximal number of neurons, was wrongly diagnosed as a classic neuronal depletion. A more attentive approach to the basic features of the purported neuronal depletion now reveal that the histological diagnostic criteria adopted for assessing a neuronal depletion are patently insufficient and unreliable. The statistical comparison between normal cardiac ganglia and supposedly neuron-depleted ones has been based on arbitrary terms, in so far as it does not take into consideration the remarkable variations in number of right atrial ganglia, and their richness in nerve cells, among normal subjects. Data in the literature concerning autonomic nervous system pathology clearly demonstrate that any "neuronal loss" in peripheral autonomic ganglia is counter-signed by an accompanying nodular proliferation of the satellite capsular cells; these provide a sort of "neuronal scar" by the final replacement of the dead ganglion cell body with the so-called Terplan nodule. Instead, illustrations of pretended classic features of neuron-depleted ganglia in chagasic hearts fail to exhibit any evidence of Terplan nodules while stating the loss of neurons, leaving no trace of their former presence, whatsoever.

Conclusions

The dysautonomic symptoms manifested by a minority of chagasic cardiac patients could rather be mainly ascribed to the histopathological evidence of chronic neuritis (peri and endoneuritis) often observed in chagasic hearts. The treatment with gangliosides would be effective, perhaps only in cases of neuritis, because nothing can regenerate a "lost neuron".

BIBLIOGRAFIA

- Da Vinci L. *En: Quad Anatomia*. Windsor. Castle Lib, 1500: 2 (7).
- Terplan K. Zur Frage histo-pathologische Veränderungen in sympathischen Ganglien und deren Bedeutung. *Virchow's Arch* 1926; 262: 431-498.
- Feyrter F. *En: Über die Pathologie der vegetativen nervösen Peripherie und ihrer ganglionären Regulationsstätten*. Wien, Maudrich, 1951: 139.
- Stör P Jr. Pathologische Anatomie der vegetativen Nervensystem, IV. *En: Möllendorf W, Gargmann (eds), Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen Nervensystem*. Berlin, Springer, 1957: 179-213.
- Botar J. *En: The autonomic nervous system*. Budapest, Academizi Kádá, 1966: 291.
- Rossi L. Neuroanatomopathology of the cardiovascular system. *En: Kulbertus HE, Franck G (eds), Neurocardiology*. Mount Kisco (NY), Futura, 1988: 25-55.
- Rossi L, Maturri L. *En: Clinicopathological approach to cardiac arrhythmias*. Torino, Centro Torinese Scientifico, 1990: 60.
- Rossi L: The conduction system and its innervation. *Proc Kon Ned Akadv Wetensch* 1990; 93: 441-449.
- Rossi L. Histology of cardiac vagal innervation in man. *En: Schwarz PJ, Levy MN (eds), The vagal control of the heart*, Mount Kisco (NY), Futura, 1993 (in press).
- Oliveira JSM. A natural model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiopathy. *Am Heart J* 1985; 110: 1092-1098.
- Köberle F. Chagas' disease and Chagas' syndrome: the pathology of American trypanosomiasis. *En: Dawes B (ed), Advances in parasitology*, New York, Academic Press Inc, 1968: vol 6, 63.
- Köberle F. Die Chagaskrankheit-ihre Pathogenese und ihre Bedeutung als Volksseuch. *Z Tropenmed Parasitenkd* 1959; 10: 236-251.
- Amorim DS, Manço JC, Gallo L, Marin Neto JA. Chagas' heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. *Mayo Clin Proc* 1982; 57 (Suppl): 48-60.
- Magarinos Torres CM, Duarte E; Miocardite na forma aguda da doença. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1948; 46: 759-793.
- Lopes ER, Chapadeiro E, Almeida HO, Rocha A: Contribuição do estudo da anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente. *Rev Soc Bras Med Trop* 1975; 9: 269-282.
- Lopes ER, Chapadeiro E, Andrade ZA, Almeida HO, Rocha A. Anatomia patológica de corações de chagásicos assintomáticos falecidos de modo violento. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1981; 78: 189-171.
- Köberle F. Über das Neurotoxin des *Trypanosoma cruzi*. *Zbl Allg Path Anat* 1956; 95: 468-483.
- Mott KE, Hagstrom J. The pathologic lesions of the cardiac autonomic nervous system in chronic Chagas' Myocarditis. *Circulation* 1965; 31: 273-286.
- Suárez JA. Los ganglios neurovegetativos intracardíacos en la patogenia de la miocarditis chagásica. Estudio histopatológico humano y experimental. *Gaz Med Bahia* 1969; 69: 73-104.
- Amorim DS, Olsen EGJ. Assessment of heart neurons in dilated (congestive) cardiomyopathy. *Br Heart J* 1982; 47: 11-18.
- Köberle F. Quantitative pathologie des vegetativen Nervensystems. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1962; 9: 144-151.
- Gomes de Alcântara R. Sistema neuro-vegetativo do coração na molestia de Chagas experimental. *Rev Goiana Med* 1961; 7: 111-126.
- Tafuri WL. Pathogenesis of lesions of the autonomic nervous system of the mouse in experimental acute Chagas' disease. Light and electron microscope studies. *Amer J Trop Med Hyg* 1970; 19: 405-417.
- Almeida HO, Gobbi H, Reis de Moraes MG, Teixeira UPA. Híbridos de ganglio e paraganglio em coração de chagásico crônico hipertenso. Relato de caso. *Arq Bras Cardiol* 1986; 46: 61-64.
- Almeida HO, Da Costa Brandao M, Dos Reis MA, Gobbi H, Teixeira UPA. Denervação e cardiopatia no chagásico crônico. *Arq Bras Cardiol* 1987; 48: 43-47.
- Almeida HO, Teixeira UPA, Araujo MBM. Estudo comparativo das lesões dos ganglios e nervos atriais em chagásicos crônicos. *Arq Bras Cardiol* 1988; 50: 159-162.
- Manço JC, Gallo L Jr, Godoy RA, Fernández RG, Amorim DS. Degeneration of the cardiac nerves in Chagas' disease. Further studies. *Circulation* 1969; 40: 879-885.
- Vieira CB. A forma nervosa crônica da doença de Chagas

- vista pelo clinico general. *Rev Goiana Med* 1966; 12: 31-48.
29. Tafuri WL, Lima Pereira FE, Bogliolo L, Raso P. Lesoes do sistema nervoso autonomo e do tecido muscular estriado esquelético na fase cronica da tripanosomiose cruzi experimental. Estudos ao microscopio optico e electronico. *Rev Goiana Med* 1979; 26: 61-67.
 30. Köberle F. The causation and importance of nervous lesions in american trypanosomiasis. *Bull WHO* 1970; 42: 739-743.
 31. Lopes ER, Tafuri WL. Involvement of the autonomic nervous system in Chagas heart disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 1983; 16: 20-29.
 32. Almeida HO, Teixeira UPA, Araujo WP, Gobbi H. Alterações do sistema nervoso autonomo intracardiaco em chagásicos com e sem megas. *Rev Goiana Med* 1983; 29: 147-154.
 33. Olsen EGJ. *En: Atlas of cardiovascular pathology*. Lancaster, MTP Press Limited, 1987: 81-90.
 34. Ferreira AL, Rossi MA. Denervação na cardiopatia chagásica demonstrada através da fixação com o tetroxido de osmio-iodeto de zinco. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1971; 13: 391-398.
 35. Milei J, Storino RA, Beigelman R, Fernández Alonso G, Matturri L, Rossi L. Specialized and ordinary myocardium in chronic Chagas myocardopathy: A morphometric study of infiltrates and fibrosis. *Cardiologia* 1991; 36: 107-115.
 36. Andrade Z. Pathology of the autonomic nervous lesions in chagasic cardioneuropathy. *Bol Of Sanit Panam* 1993 (in press).
 37. Iosa D, Massari DC, Dorsey FC. Chagas cardioneuropathy: Effects of ganglioside treatment in chronic dysautonomic patients. A randomized double-blind, parallel, placebo-controlled study. *Am Heart J* 1991; 122: 775-785.
 38. Dávila DF, Donis JH, Navas M, Fuenmayor AJ, Torres A, Gottberg CF. Responses of heart rate response to atropine and left ventricular function in Chagas' disease. *Int J Cardiol* 1988; 21: 143-150.
 39. Fuenmayor AJ, Rodríguez L, Torres A, Donis JH, Navas M, Fuenmayor AM y col. Valsalva maneuver: a test of the functional state of cardiac innervation in chagasic myocarditis. *Int J Cardiol* 1988; 18: 351-357.
 40. Dávila DF, Rossell RO, Donis JH. Cardiac parasympathetic abnormalities in Chagas' heart disease. *Parasitol Today* 1989; 5: 327-332.