

# Anticuerpos antirreceptores autonómicos, alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y arritmias en sujetos con enfermedad de Chagas

LUISA GIMENEZ<sup>1</sup>, JORGE MITELMAN<sup>2</sup>, CLAUDIO GONZALEZ<sup>3</sup>, ENRI BORDA<sup>3</sup>, LEONOR STERIN BORDA<sup>3</sup>

## RESUMEN

### Objetivos

Estudiar la asociación entre enfermedad de Chagas (con cardiopatía o no) y la presencia de anticuerpos antirreceptores autonómicos (IgG anti-RA), de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y de arritmias ventriculares graves (AV).

### Material y métodos

La muestra comprende 107 individuos; de ellos, 47 pacientes chagásicos en período indeterminado, 35 con cardiopatía del grupo A (clasificación del Consejo de Enfermedad de Chagas y Miocardiopatías Infecciosas Dr. Salvador Mazza) y 25 controles no chagásicos. La infección se detectó con tres reacciones serológicas positivas, la presencia de IgG anti-RA se determinó con el método ELISA y las alteraciones de la VFC y las arritmias con Holter de 24 horas. Estadística: chi cuadrado, correlación de Spearman, regresión logística múltiple (máxima verosimilitud; cuasi-Newton).

### Resultados

La presencia de IgG anti-RA fue más frecuente en los pacientes chagásicos con cardiopatía del grupo A (80,0%) que en los chagásicos en período indeterminado (59,5%) y que en los controles normales (8,0%;  $p < 0,001$ ). Asimismo, la presencia de AV fue más frecuente en cardiopatas del grupo A (34,3% versus 6,4% y 4,0%, respectivamente;  $p < 0,001$ ); se hallaron alteraciones de la VFC en el 28,6% de los cardiopatas del grupo A, en el 25,5% de los chagásicos en período indeterminado y en el 4,0% de los controles ( $p = 0,04$ ). En la correlación de Spearman, la presencia de arritmias se asoció con IgG anti-RA en forma limítrofe ( $rS = 0,17$ ;  $p = 0,07$ ). En el análisis multivariado, la presencia de IgG anti-RA se asoció significativamente con el estadio de la enfermedad de Chagas; no se verificó asociación con la VFC ni con AV.

### Conclusiones

La presencia de IgG anti-RA y de alteraciones de la VFC fue más frecuente en chagásicos con cardiopatía o no. Las AV, en cambio, se verificaron especialmente en cardiopatas. La asociación entre IgG anti-RA y cardiopatía resultó significativa; la relación de IgG anti-RA y alteraciones del ritmo o VFC deberá explorarse con estudios de mayor potencia.

REV ARGENT CARDIOL 2003; 71: 109-113.

Recibido: 04/2002

Aceptado: 11/2002

Dirección para separatas: Luisa Giménez - Av. Belgrano 2124 - 6° Piso, Dpto. A (1094) Buenos Aires, Argentina

## Palabras clave

> Enfermedad de Chagas - Variabilidad de la frecuencia cardíaca - Anticuerpos antirreceptores autonómicos

## INTRODUCCION

La enfermedad de Chagas es un proceso extraordinariamente complejo con consecuencias fisiopatológicas aun hoy mal conocidas. Se calcula que el 30% de las personas en fase indeterminada sufrirán lesiones cardíacas, digestivas o neurológicas de 10 a 20 años des-

pués de haber contraído la infección, y los restantes nunca presentarán afección orgánica manifiesta. (1, 2) *Trypanosoma cruzi* posee una neuraminidasa que actuaría sobre los grupos de ácido siálico de los glicoesfingolípidos de las membranas de las fibras de conducción, del sistema autonómico y de las células endoteliales del miocardio y los vasos sanguíneos. (3-

7) Es evidente que en la génesis y progresión de la enfermedad intervendrían condiciones aún no identificadas que precipitarían las diferentes alteraciones en la fibra miocárdica y en el sistema de conducción. (8, 9) La enfermedad en su evolución presenta arritmias severas que pueden desencadenar incluso la muerte súbita. (10-16) Estas arritmias pueden relacionarse con la miocardiopatía en sí o con la disautonomía secundaria al compromiso del sistema nervioso autónomo. (17-22) Esta última alcanza al 30% de los enfermos con enfermedad de Chagas crónica cuando se la evalúa con la alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (23, 24) y podría estar vinculada con la actividad inmunológica presente en la miocardiopatía chagásica. (25-28) La presencia de anticuerpos antirreceptores autonómicos (betaadrenérgicos y colinérgicos muscarínicos) podría ser un marcador de miocardiopatía chagásica y de disautonomía y podría asociarse con arritmias y alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

El presente trabajo se llevó a cabo con el propósito de estudiar la asociación entre enfermedad de Chagas (período indeterminado y con cardiopatía del grupo A) y la presencia de anticuerpos antirreceptores autonómicos (anti-RA), alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y arritmias ventriculares graves (AV).

## MATERIAL Y METODOS

### Población

En un estudio transversal se incorporaron 107 individuos, 47 chagásicos en período indeterminado (clínicamente normales, sin alteraciones del electrocardiograma ni de la radiografía de tórax), 32 mujeres, 15 hombres, edad 37 a 45, promedio 41,4  $\pm$  2,3 años; 35 con cardiopatía del grupo A (clasificación del Consejo de Enfermedad de Chagas y Miocardiopatías Infecciosas "Dr. Salvador Mazza" SAC), 25 mujeres, 10 hombres, edad 38 a 46, promedio 42,5  $\pm$  2,3 años, con serología positiva para Chagas (2 a 3 reacciones), según criterios del Instituto Nacional de Parasitología Dr. Mario Fatala Chabén (reacción de hemaglutinación indirecta positiva con títulos > 1/32, método de ELISA positivo y prueba de inmunofluorescencia positiva con títulos > 1/32). Como grupo control se incluyeron 25 sujetos sanos, 13 mujeres, 12 hombres; edad 37 a 50, promedio 46,6  $\pm$  3,2 años. Se excluyeron del estudio los individuos que presentaron factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, 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, estudio de Holter de 24 horas, variabilidad de la frecuencia cardíaca y dosaje de anticuerpos antirreceptores autonómicos (betaadrenérgicos y muscarínicos colinérgicos).

### Descripción de los procedimientos diagnósticos

**Holter:** se registró durante 24 horas mediante un grabador de estado sólido de tres canales, marca Galix modelo GBI-3 con tarjeta de memoria. Para las arritmias se utilizó la clasificación de Lown (arritmias simples grados I y II y ventriculares complejas grados III, IVA, IVB y V).

## ABREVIATURAS

anti-RA	Antirreceptores autonómicos
AV	Arritmias ventriculares
IgG	Inmunoglobulina G
VFC	Variabilidad de la frecuencia cardíaca

**Variabilidad de la frecuencia cardíaca:** se registró durante 24 horas mediante el mismo grabador Holter. Las mediciones se efectuaron en dominio de tiempo y en dominio de frecuencia, de acuerdo con las recomendaciones de la Fuerza de Tareas del Comité de Electrocardiografía y Electrofisiología. (30, 31)

En dominio de tiempo se obtuvieron el valor medio del intervalo RR, el desvío estándar del total de los intervalos RR (SDNN; VN: 141  $\pm$  39 mseg), el desvío estándar de la media de los intervalos RR registrados cada 5 minutos (SDANN; VN: 127  $\pm$  35 mseg), la raíz cuadrada media de la diferencia de intervalos R-R consecutiva (RMSSD; VN: 27  $\pm$  12) y la diferencia porcentual entre intervalos RR consecutivos mayores de 50 mseg (pNN50; VN: > 15% como alta variabilidad y < 4% como baja variabilidad).

En dominio de frecuencia se realizó el análisis espectral y del poder espectral de cada una de las frecuencias: muy baja (VLF debajo 0,04 Hz), baja (LF 0,04-0,40 Hz) y alta (HF 0,15-0,40 Hz).

Para la relación LF/HF se consideró VN: 1,5-2,0.

Para la detección de anticuerpos antirreceptores se utilizó el método de inmunoensayo ELISA (como antígeno se utilizó un péptido sintético cuya secuencia aminoacídica es idéntica al receptor muscarínico colinérgico y betaadrenérgico), cuyos resultados se miden en longitud de onda.

### Métodos estadísticos

El análisis univariado de las tablas de contingencia de 2 x 2 se efectuó con la técnica de chi cuadrado. El análisis de datos cuantitativos de más de dos grupos de efectuó con ANOVA de una vía. A efectos de analizar asociaciones univariadas, se empleó la técnica de correlación no paramétrica de Spearman. El estudio multivariado incluyó las técnicas de análisis de la función discriminante (como variable dependiente se tomó la presencia de anticuerpos antirreceptores autonómicos) y de regresión múltiple (método cuasi-Newton; máxima verosimilitud). En todos los casos se consideró significativo todo valor de  $p < 0,05$ , a dos colas. Se emplearon los *softwares* CSS/STATISCA 1993 y EpiInfo.

En el presente trabajo se han resguardado los requisitos éticos y legales contemplados en la declaración de Helsinki y su actualización de Tokio en 1975. Se obtuvo el consentimiento escrito, libre e informado de los pacientes. El protocolo fue revisado y aprobado por comités de docencia, investigación y ética independientes (Instituto Universitario de Ciencias de la Salud - Facultad de Medicina, Fundación Barceló).

## RESULTADOS

Las características generales de la muestra se exponen en la Tabla 1. En ella puede observarse que el grupo control presentó mayor edad que los grupos integrados por pacientes chagásicos. La positividad para IgG anti-RA fue significativamente más frecuente en chagásicos; si bien la tasa de positividad fue mayor en los chagásicos con cardiopatía tipo A, también los pacientes

Tabla 1  
Características generales de la muestra

	Chagásicos con cardiopatía A (n = 35)	Chagásicos indeterminados (n = 47)	Controles (n = 25)	p
Edad (años)	42,5 ± 2,3	41,4 ± 2,3	46,6 ± 3,2	< 0,01
Sexo (F/M)	25/10	32/15	13/12	0,260
IgG AR positividad (%)	80,0%	59,5%	8,0%	< 0,001
Presencia de AV (%)	34,3%	6,4%	4,0%	< 0,001
Presencia de alteración de VFC (%)	28,6%	25,5%	4,0%	0,04

en período indeterminado mostraron una frecuencia elevada de títulos positivos (59,5%). Tomando como variable dependiente la presencia de IgG anti-RA positividad, pudo comprobarse una tendencia lineal positiva en el modelo de chi cuadrado para tendencias (*chi square for trends*) con los siguientes *odds ratios*: 1,0 para los controles, 16,9 para los chagásicos en período indeterminado y 46,0 para los cardiopatas tipo A (*chi cuadrado* = 28,6;  $p < 0,0001$ ).

La presencia de arritmias ventriculares complejas de grados III, IVA, IVB y V fue significativamente más frecuente en cardiopatas tipo A (34,3%); los chagásicos en período indeterminado mostraron una tasa de arritmias ventriculares similar a la de los controles, grados I y II (6,4% y 4%, respectivamente).

La prueba de tendencias (*chi square for trends*), tomando como variable dependiente la presencia de arritmias ventriculares, mostró los siguientes *odds ratios*: 1,0 para el grupo control, 1,6 para los chagásicos en período indeterminado y 12,5 para los cardiopatas (*chi cuadrado* = 11,9;  $p > 0,0001$ ). La frecuencia de alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca fue similar entre chagásicos con cardiopatía tipo A e indeterminados y mayor en ellos que en controles.

En la muestra total, la positividad IgG anti-RA se asoció con la presencia de arritmia ventricular con una sensibilidad del 76,5% y una especificidad del 51,1% (*likelihood ratio* positiva = 1,56) con un valor de  $p = 0,067$ . También en la muestra total se encontró asociación significativa entre la condición chagásica y positividad IgG anti-RA ( $rS = 0,51$ ;  $p > 0,001$ ), presencia de arritmia ventricular ( $rS = 0,34$ ;  $p = 0,03$ ); sin embargo, la asociación entre IgG anti-RA y arritmia ventricular se observó en el límite de significación ( $rS = 0,17$ ;  $p = 0,071$ ).

Con el empleo del modelo logístico como función discriminante (Tabla 2) pudo observarse una asociación significativa entre positividad IgG anti-RA y la condición chagásica ( $p = 0,000012$ ).

No se encontró asociación con la presencia de arritmia ventricular o alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Tabla 2  
Inmunoglobulinas antirreceptores autonómicos y Chagas.  
Regresión logística múltiple (máxima verosimilitud, cuasi-Newton). Variable dependiente = Ac anti-RA

Covariado	b	ES	p
Chagas (Sí/No)	1,311	0,285	0,000012
Alteración de la VFC (Sí/No)	-0,634	0,544	0,245
Arritmia ventricular(Sí/No)	0,098	0,720	0,891

## DISCUSION

Después del período agudo, la tripanosomiasis americana puede cursar sin complicaciones viscerales, que constituye la etapa indeterminada de la enfermedad, o bien con el desarrollo de miocardiopatía crónica.

En el ámbito clínico subsisten dudas e incógnitas sobre los mecanismos que intervienen en la evolución de la enfermedad, como por qué algunos presentan manifestaciones severas como arritmias graves (10) y aun muerte súbita (32) y otros no. (9, 33) Esta situación ha llevado al desarrollo y la evaluación de marcadores de pronóstico de la fase indeterminada con resultados disímiles. Son numerosos los estudios que evidencian que esta etapa no es totalmente muda. (34-36)

La etapa crónica no presenta igual evolución en todos los sujetos; existen formas que evolucionan tórpidamente y otras que entran en una fase de congelamiento (permanentemente estacionaria). (1) Las arritmias graves que se producen en esta enfermedad tendrían su origen en las lesiones multifocales, diseminadas, que originarían múltiples mecanismos de reentrada, compromiso del sistema de conducción, así como en la disautonomía originada en la afectación parasimpática-simpática. En la patogenia de las lesiones nerviosas de la enfermedad Chagas intervendrían diferentes factores que alterarían el sistema nervioso autónomo. Carlos Chagas y otros autores ya habían observado en el año 1922 estos trastornos y Köberle (17-19) señaló exhaustivamente este compromiso. En nuestro país, Daniel Iosa (23) acuñó el término cardioneuropatía para describir la afectación autonó-

mica y fue adoptado por otros autores que estudiaron el tráfico simpático-parasimpático en esta enfermedad. (37)

Estudios previos nuestros (35, 36) ya habían evidenciado una alta prevalencia de alteraciones en la VFC, así como otros autores han comunicado una incidencia elevada de arritmias en pacientes con variabilidad alterada en el período crónico de la enfermedad. (21)

Sin embargo, nosotros no hemos podido determinar que dicho hallazgo esté vinculado al origen de las arritmias, como ocurre en la cardiopatía isquémica, (38) pero sí que su presencia es más frecuente en chagásicos indeterminados y con cardiopatía tipo A. En 1976, Sterin Borda y colaboradores (28, 29) comunicaron que los sueros y las IgG de pacientes con enfermedad de Chagas estimulaban los receptores betaadrenérgicos en la aurícula de rata, lo cual producía aumento de la frecuencia de contracción. Durante la última década estos investigadores han estudiado el papel de anticuerpos y linfocitos en la patogenia de la miocarditis, basándose en la hipótesis de que interacciones célula-célula y anticuerpo-célula mediadas por receptores a neurotransmisores de fibras miocárdicas y células inmunocompetentes determinarían la aparición y la evolución de la miocardio-patía. La cuestión esencial es la intervención de la actividad betaadrenérgica y colinérgica muscarínica en el papel patogénico de los anticuerpos en la lesión cardíaca chagásica. La región inmunogénica principal de los receptores está localizada en la segunda asa extracelular. Este hecho permitió reconocer los anticuerpos por inmunoensayo. La presencia de anticuerpos betaadrenérgicos y colinérgicos muscarínicos en la fracción IgG podría llegar a explicar las arritmias graves, complejas y la enfermedad del nódulo sinusal. La IgG en la enfermedad de Chagas se comportaría como un agonista betaadrenérgico parcial por activación de los receptores betaadrenérgicos y reducción de su actividad a la noradrenalina exógena. (39) Otra alteración producida por la IgG es la inhibición de la enzima Na/K/ATPasa, que provocaría aumento de la concentración de  $Ca^{++}$ , reducción del potasio, lo cual alteraría la contractilidad y la conducción, así como la generación de los potenciales de acción. La inhibición irreversible de la enzima por mecanismos autoinmunes llevaría a la lesión celular. La participación predominantemente inhibitoria del sistema colinérgico muscarínico en la actividad de la IgG en la enfermedad de Chagas hace posible la alteración de la función cardíaca por desensibilización del receptor. Los anticuerpos podrían servir como marcadores tempranos de la disfunción autonómica del corazón. (26-28) Si bien muchos investigadores han apoyado el mecanismo autoinmune, también es cierto que muchos otros cuestionan esta única causa como origen y posterior evolución de la cardiopatía chagásica, al sostener que hay pocos ejemplos en seres humanos en los cuales la similitud molecular sea causa de patología

cardíaca; ello sólo parecería que puede ser relevante para los trastornos del ritmo cardíaco, ya que la presencia de anticuerpos no tendría relación con el grado de patología. (40) Nuestros resultados evidencian por el contrario que la presencia de IgG antirreceptores se asoció significativamente con el estadio de la enfermedad y en forma limítrofe con la arritmia. Esto último podría explicarse por el número de pacientes incluidos y seguramente deberá explorarse en estudios de mayor potencia. Son innumerables las publicaciones que demuestran la asociación de las IgG antirreceptores y las arritmias. De nuestro estudio surge que los mecanismos de carácter inmunopatogénicos mediados por anticuerpos favorecen o facilitan las lesiones cardíacas y que es necesario continuar en la búsqueda e identificación de factores asociados con el desarrollo de la enfermedad para mejorar la comprensión de su historia natural.

## SUMMARY

### Anti-autonomic receptor antibodies, heart rate variability and arrhythmias in patients with chagas disease

#### Objectives

Associations between Chagas disease (with or without cardiomyopathy) and the presence of anti-autonomic receptor antibodies (IgG anti-RA), heart rate variability (HRV) and severe ventricular arrhythmias (VA).

#### Materials and methods

One hundred and seven patients were enrolled. Eighty-two of them were chagasic patients, 47 in an undetermined phase of the disease, 35 with heart disease group A (according to the classification of the Consejo de Enfermedad de Chagas y Miocardiopatías Infecciosas Dr. Salvador Mazza) and the remaining 25 were non chagasic subjects (control group). *Tripanosoma cruzi* infection was detected by three positive standard serology reactions; anti-autonomic receptor antibodies were demonstrated by an ELISA essay. The HRV and VA were determined by a 24 hour Holter procedure. All data were submitted to statistical analysis. Chi square test and multiple logistic regression analysis, and Spearman correlation procedure were performed.

#### Results

the presence of anti-RA IgG was more frequent in chagasic patients with heart disease –group A (80.0%)– than in those in an undetermined phase of the disease (59.5%) and healthy subjects (8.0%;  $p < 0.001$ ). Moreover, VA were also more frequent in chagasic patients with heart disease –group A– (34.3% vs. 6.4% and 4.0%;  $p < 0.001$ ); and HRV alterations were found in 28.6% of chagasic patients with heart disease –group A–, 25.5% of chagasic patients in an undetermined phase and 4.0% of healthy subjects ( $p = 0.04$ ). According to Spearman correlation, the association between the presence of arrhythmias and anti-RA IgG levels was borderline ( $rS = 0.17$ ;  $P = 0.07$ ). In the multivariate analyses, the association between the presence of anti-RA IgG and Chagas disease stage was significant; on the contrary, no significant association was detected between IgG levels and VHRV or VA.

#### Conclusions

The presence of anti-RA IgG and heart rate variability were more frequent in chagasic patients with or without

cardiomyopathy. Otherwise, ventricular arrhythmias have been seen especially in chagasic patients with cardiomyopathy. The association found between anti-RA IgG and cardiomyopathy has been significant; the association between anti-RA IgG and heart rate variability requires further investigation.

**Key words:** Chagas disease - Heart rate variability - Antiautonomic receptor antibodies.

## BIBLIOGRAFIA

1. Elizari MV. Chagasic myocardopathy: historical perspective. *Medicina (Buenos Aires)* 1999;59:25-40.
2. Rosebaum M. Chagasic myocardopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 1964;7:199-225.
3. Libby P, Alroy J, Pereyra ME. A neuraminidase from *Trypanozoma cruzi* removes sialic acid from the surface of mammalian myocardial and endothelial cells. *J Clin Invest* 1986;77:127-35.
4. Frank JS, Langer GA, Nudd LM, Seraydarian K. The myocardial cell surface, its histochemistry, and the effect of sialic acid and calcium removal on its structure and cellular ionic exchange. *Circ Res* 1977;41:702-14.
5. Pereyra ME, Hoff R. Heterogeneous distribution of neuraminidase activity in strains and clones of *Trypanozoma cruzi* and its possible association with parasite myotropism. *Mol Biochem Parasitol* 1986;20:183-9.
6. Chaves LB, Briones MR, Schenkman S. Trans-sialidase from *Trypanozoma cruzi* epimastigotes is expressed at the stationary phase and is different from the enzyme expressed in trypomastigotes. *Mol Biochem Parasitol* 1993;61:97-106.
7. De Titto EH, Araujo FG. Serum neuraminidase activity and hematological alteration in acute human Chagas' disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1988;46:157-61.
8. Laguens RP, Cabeza Meckert PM, Vigliano CA. Pathogenesis of human chronic chagasic myocarditis. *Medicina (Buenos Aires)* 1999;59:63-8.
9. Rossi MA, Mengel JO. The pathogenesis of chronic Chagas myocarditis: the role of autoimmune and microvascular factors. *Rev Ins Med Tropical Sao Paulo* 1992;34:539-99.
10. González Zuelgaray J. Arritmias ventriculares en la enfermedad de Chagas. *Rev Col Arg Cardiol* 2001;5:14.
11. Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ, Przybylski J, Tambussi AM, Lazzari JO, et al. Malignant ventricular arrhythmias in chronic chagasic myocarditis. *Pacing Clin Electrophysiol* 1982;5:162-72.
12. Castagnino H, Cicco J, Thompson A. Causas de muerte en la miocardiopatía chagásica crónica. *Sem Méd Arg* 1978;152:165.
13. Bestetti RB, Dalbo CM, Arruda CA, Correia Filho D, Freitas OC. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. *Cardiology* 1996;87:481-7.
14. Mendoza I, Camardo J, Moleiro F, Castellanos A, Medina V, Gómez J, et al. Sustained ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis: electrophysiologic and pharmacologic characteristics. *Am J Cardiol* 1986;57:423-7.
15. Elizari MV, Chiale PA. Cardiac arrhythmias in Chagas' heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:596-608.
16. Fuenmayor AJ, Fuenmayor AM. Sudden death in patient with chagasic myocarditis. *Arch Ins Cardiol Mex* 1996;2:157-61.
17. Köberle F. Aspectos neurológicos da moléstia de Chagas. *Arch Neuro Siquiatr* 1967;25:159-80.
18. Köberle F. Patogenia da moléstia de Chagas. *Rev Goiana Med* 1957;3:155-80.
19. Köberle F. El mal de Chagas: la enfermedad del sistema nervioso. *Rev Med Córdoba* 1959;47:105-33.
20. Rossi L, Storino R, Milei J. Depleción neuronal en la enfermedad de Chagas: todo debería reverse. *Rev Argent Cardiol* 1994;62:240-5.
21. Palmero H, Caeiro TF, Iosa DJ. Disfunción del sistema nervioso autónomo en la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Argent Cardiol* 1979;47:152-6.
22. Iosa D. Cardioneuropatía chagásica crónica. Patogenia y tratamiento. La enfermedad de Chagas y el sistema nervioso. *Pub Cient OPS* 547 1994;6:109-59.
23. Arribas Jiménez A, Martín Luengo C, Pérez Méndez A, Castano Bazo L, Nieto Ballesteros F, Pabon Osuna P, et al. Study of heart rate variability in acute myocardial infarction and its relationship with ventricular function and other clinical variables. *Rev Esp Cardiol* 1996;49:29-34.
24. Silveira Moraes Filho R, Ferlin EL. Variabilidad de la frecuencia cardíaca: utilidad del análisis espectral para evaluar el sistema nervioso autónomo. *Rev Argent Cardiol* 1992;60:77-80.
25. Szarfman A, Cossio PM, Diez C, Arana RM, Sadum E. Antibodies against endocardium, vascular structures and striated muscle that cross-react with *T. cruzi* and *T. rhodesiense*. *J Parasitol* 1972;50:1024-30.
26. Cossio PM, Diez C, Szarfman A, Kreutzer E, Candiolo B, Arana RM. Chagasic cardiopathy. Demonstration of a serum gamma globulin factor which reacts with endocardium and vascular structures. *Circulation* 1974;49:13-21.
27. Sterin Borda L, Cantore M, Pascual J, Borda E, Cossio P, Arana R, et al. Chagasic IgG binds and interacts with cardiac beta adrenoceptor-coupled adenylate cyclase system. *Int J Immunopharmacol* 1986; 8:581-8.
28. Borda E, Pascual J, Cossio P, De La Vega M, Arana R, Sterin Borda L. A circulating IgG in Chagas' disease which binds to beta-adrenoceptors of myocardium and modulates their activity. *Clin Exp Immunol* 1984;57:679-86.
29. Consejo de Enfermedad de Chagas y Miocardiopatías Infecciosas Dr. Salvador Mazza. Jornadas de actualización de la clasificación clínica de la enfermedad de Chagas. *Rev Col Argent Cardiol* 1998;3:26-27.
30. No authors listed. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043-65.
31. No authors listed. Assessment: clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996;46:873-80.
32. Junqueira Jr. Possible role of autonomic heart dysfunction in sudden death associated with Chagas' disease. *Arch Bras Cardiol* 1991;6:429-34.
33. Laguens RP, Cabeza Meckert PM, Vigliano CA. Pathogenesis of human chronic chagasic myocarditis. *Medicina (Buenos Aires)* 1999;59:63-8.
34. Mitelman J, Giménez L, Manzullo E, Romero Villanueva H. Variabilidad de la frecuencia cardíaca en el período indeterminado de la enfermedad de Chagas. *Rev Argent Cardiol* 1999;69:37.
35. Mitelman J, Giménez L, Manzullo E, Aparicio N, Romero Villanueva H y col. Utilización de métodos diagnósticos incruentos para la detección de lesiones miocárdicas en el período indeterminado de la infección chagásica crónica. *Rev Argent Cardiol* 2000;6:797-802.
36. Mitelman J, Giménez L, Díaz A, Cambiasso S, González C. Asociación entre disfunción endotelial por prueba de isquemia con eco-Doppler braquial y factor de von Willebrand en la enfermedad de Chagas. *Rev Argent Cardiol* 2001;69:274-80.
37. Morillo CA. Papel de la disfunción autonómica en la cardiopatía chagásica. *Rev Col Arg Cardiol* 2001;5:15.
38. Vetulli MH. La estratificación no invasiva del riesgo de muerte súbita arritmica. En: Elizari VM, Chiale AP. *Arritmias cardíacas*. Buenos Aires: Propulsora Literaria SRL; 1998. p. 144-57.
39. Mosca W, Plaja J, Hubsch. Longitudinal study of immune response in human Chagas' disease. *J Clin Microbiol* 1985;22:22
40. Chiale PA, Ferrari I, Mahler E, Vallazza M, Levin M, Elizari M y col. Prevalencia y efectos funcionales y bioquímicos de los anticuerpos antirreceptores autonómicos y cardíacos en pacientes con arritmias ventriculares y disfunción sinusal. *Rev Argent Cardiol* 2000;68:399-413.