

DISAUTONOMIA EN LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

Fundamentación

La disautonomía, el desbalance entre los sistemas simpático y parasimpático, siempre fue enunciada entre los cuatro mecanismos participantes en la fisiopatología de la enfermedad de Chagas, en conjunción o siendo el factor predominante en la génesis de la misma, al lado de la disfunción endotelial, los mecanismos autoinmunes y el rol directo del parásito.

Un metaanálisis que analizó 7 estudios incluyendo 396 pacientes chagásicos sin cardiopatía demostrada por los métodos usuales de evaluación, consideró la simple maniobra de Valsalva alterada como indicador precoz de disfunción vagal. (1)

Esta publicación viene a refrendar un viejo conocimiento establecido desde antaño en el estudio de la enfermedad. Fue el investigador brasileño F. Köeberle quien introdujo el concepto de denervación parasimpática (2) y en comunicaciones previas de la década del 50'.

Y desde entonces, en 1968 y hasta la actualidad este concepto se reitera y adquiere relevancia, en función de las nuevas técnicas que permiten su evaluación más refinada.

Así, en 1968 Amorin publica en *Circulation* los efectos de la elevación aguda de la TA como estímulo bradicardizante y la inyección de atropina, como bloqueador de dicho efecto para concluir que en los pacientes chagásicos, no se observa una respuesta opuesta de la atropina, como sería de esperar, y concluye que en los mismos este fenómeno puede atribuirse a la denervación parasimpática(3).

Los mismos autores publican al año siguiente su hipótesis de la degeneración de los nervios cardíacos en la enfermedad. (4) y en 1970 cómo realizar la evaluación clínica del sistema nervioso parasimpático del corazón, (5) y en sucesivos trabajos, cómo realizar el estudio funcional de estos pacientes. (6, 7)

Años más tarde, enfocados en los efectos del SN autónomo sobre el corazón de estos pacientes, en estadios precoces de la enfermedad, utilizan la ergometría para terminar afirmando que sus resultados son acordes con los postulados de la denervación neuronal y el deterioro autonómico, al encontrar una respuesta al ejercicio pobre en cuanto al incremento de la FC y una respuesta anormal al bloqueo farmacológico y en la que categorizan como "resistencia vascular sistémica" (8). Idénticas afirmaciones en cuanto al compromiso nervioso autónomo extraen utilizando la prueba del tilt test. (9, 10)

En nuestro país, el grupo cordobés de Caeiro, Palmero e Iosa, aportan sus hallazgos confluyentes con los del grupo brasileño (11, 12), al punto que años más tarde, Iosa propone utilizar el término de "cardioneuromiopatía" sintetizando que la disautonomía sería el principal responsable de la progresión de la enfermedad, medible por un progresivo bloqueo del receptor alfa. (13)

Estos investigadores argentinos, sin embargo, llegan a conclusiones opuestas a

las del grupo brasilero, ya que utilizando también el tilt test, concluyen que la vía alterada sería la simpática y no la parasimpática. (14)

Esta es tan solo una aparente contradicción. La relación simpático – parasimpático es muy compleja, como para afirmar con un único test dónde localizar la disautonomía, sobre todo si se presta atención a diferentes actores, cuáles podrían ser la FC (nódulo sinusal) y la respuesta presora (reflejo baroreceptor). Muy posiblemente ambas conclusiones son válidas y requieren una reflexión meticulosa que permita dar cuenta de tal aparente contradicción. Es posible, al analizar el rol de los anticuerpos antimuscarínicos y la distinta distribución de los receptores M2 en aurículas y ventrículos, se avance en la comprensión de este intrincado fenómeno, que por ahora nos permite afirmar, que la disautonomía compromete a ambas ramas del SN autónomo: la simpática y la parasimpática.

El grupo venezolano de Carrasco y cols, estudiando la función del nódulo sinusal y la conducción A-V en 143 pacientes chagásicos cursando distintos estadios de la enfermedad (desde aquéllos sin manifestaciones clínicas, hemodinámicas y angiográficas, hasta aquellos otros con avanzado daño) encuentran evidencias crecientes de daño en la inervación autonómica, desde el 3 al 33% respectivamente) (15)

Todos estos hallazgos llevan a Amorim y cols a afirmar ya en 1982, que la enfermedad de Chagas es un modelo de denervación espontánea que puede ser usado para evaluar el control autonómico de la función cardíaca en el hombre. (16)

Pereira y cols postulan que la anormal respuesta cronotrópica ante el ejercicio, como manifestación precoz de disautonomía, podría ser un indicador indirecto de la presencia de Enfermedad de Chagas en sujetos provenientes de area endémica. (17)

Una vez más, el grupo de Amorim postula el uso de la sensibilización del reflejo baroreceptor mediante la infusión de fenilefrina y nitritos para evaluar la presencia de disautonomía parasimpática cuando los test convencionales (maniobra de Valsalva u otros) no los ponen en evidencia, postulando entonces la existencia de una disautonomía latente. (18)

En 1985, Oliveira y cols proponen un modelo post-mortem para evaluar la capacidad del árbol coronario mediante inyección estandarizada de un compuesto de bario gelatinoso en corazones normales, cardiopatías chagásicas y corazones hipertróficos, observando que los correspondientes a los pacientes chagásicos presentaban un significativo incremento de la capacidad del árbol coronario que atribuyen a predominio simpático por denervación parasimpática. (19)

Pires y Pereira inyectando isoproterenol en ratas previamente infectadas con *T. Cruzi*, observan que al cabo de 180 días, cuando ya se estaría cursando un estadio crónico de la infección, una hiperreactividad producto de aquella inyección que hablaría, según postulan los autores de un cambio cuantitativo o cualitativo en los receptores beta auriculares inducidos por el parásito. (20)

Sousa y cols, del grupo de Amorim, estudian el efecto del ejercicio isométrico (handgrip) en pacientes portadores de la forma digestiva de la enfermedad y observan que la respuesta cronotrópica es significativamente menor que en el grupo control lo cual es interpretado una vez más como manifestación de disautonomía a nivel cardíaco en pacientes sin manifestaciones visibles de daño en el corazón. (21, 22)

Relación entre la disautonomía y la Muerte Súbita

La década del 90' se inicia en este campo con una publicación de Junqueira Jr. que muestra en su trabajo como variados grados de disautonomía pueden ser evaluados mediante la maniobra de Valsalva, midiendo las variaciones del intervalo R-R; una vez más el autor subraya la denervación parasimpática como responsable de estos hallazgos. (23)

Este mismo autor, llama la atención por primera vez en la literatura referente a enfermedad de Chagas, sobre la relación entre la disautonomía y la Muerte Súbita. (24)

Dávila, por el contrario, no deja de hallar manifestaciones de denervación por destrucción de las sinapsis postganglionares vagales, aunque atribuye estos hallazgos como mecanismo compensador que aparecería posteriormente a la instauración de las más tempranas manifestaciones de dilatación ventricular izquierda. (25)

Chapadeiro y cols, en un estudio experimental en ratas, encuentra ganglionitis, aunque no significativa reducción en el número de neuronas parasimpáticas. (26)

En 1991, desde la Universidad de Milán, Italia, Mallani y cols llaman la atención sobre la importancia de evaluar el control neurogénico sobre la función cardíaca, observando la variabilidad tanto de la FC como de la TA subrayando que los componentes de baja frecuencia serían marcadores de modulación simpática, mientras que los de alta frecuencia lo serían de la modulación vagal, e incluyen en su serie de entidades donde estos preceptos deberían ser aplicados, a la diabetes, los corazones transplantados y la Enfermedad de Chagas. (27)

Marin Neto, en 1992, por primera vez **relaciona el anormal control parasimpático con las alteraciones de la microcirculación**, en un estudio de perfusión miocárdica utilizando Talio 201 en 23 pacientes chagásicos portadores de dolor precordial. (28)

Junqueira Jr, también en 1992, muestra por primera vez en un modelo experimental en ratas infectadas cursando la fase crónica de la enfermedad, la disautonomía manifestada por disminución de la bradicardia baroreceptora refleja, similar a lo observado en los pacientes chagásicos, lo cual se debió a un compromiso de la rama eferente vagal por lesión neuroganglionar intrínseca. (29)

Incluso la denervación parasimpática del iris fue sugerida por Idiaquez al observar una exagerada respuesta dilatadora a la pilocarpina en 45 pacientes

chagásicos. (30)

Davila, pregunta, si no correspondería la utilización de drogas “simpaticolíticas” al inferir un predominio simpatico secundario a la denervación parasimpática.

(31)

Entre 1994 y 1997, Sterin-Borda y Borda y cols publican varios trabajos donde ponen de manifiesto el rol que juegan anticuerpos contra receptores ya sea beta adrenérgicos o M2, antimuscarínicos, con capacidad, aún en sujetos parasitados sin manifestaciones de enfermedad de bloquear los receptores específicos de los linfocitos y de las células miocárdicas, con propiedades farmacodinámicas, que en el caso de los anticuerpos anti M2 tendrían un efecto similar al que produce la infusión de acetilcolina y son bloqueados por la inyección de atropina. (32-35). Estos autores, en 1999 señalan la relación entre la detección de anticuerpos anti M2 con la presencia de bradicardia y otras manifestaciones disautonómicas. Plantean una relación lineal entre fenómenos de autoinmunidad y la patogenia de la que –tomando el término propuesto por losa- llaman cardioneuromiocardopatía chagásica. (36) Y además, dejan entrever, que la “denervación simpatico y parasimpática” sería un fenómeno inmunológico de bloqueo de los correspondientes receptores por anticuerpos antireceptor beta y muscarínico respectivamente. (37)

Baroldi y cols presentan en 1997 sus interesantes hallazgos de anatomía patológica de los corazones de 34 sujetos chagásicos fallecidos en forma súbita sin que previamente manifestaran manifestaciones de enfermedad, es decir, tomado la propia denominación usada por los autores, en la fase “silente” de la enfermedad. El análisis cuantitativo de estos corazones mostró extensos infiltrados linfocíticos y daño miocárdico típico de cardiotoxicidad catecolaminérgica. Los autores explican estos hallazgos como debidos a una denervación parasimpática focal, con asinergia regional y consecutiva respuesta hiperadrenérgica compensadora, con miotoxicidad y desencadenamiento de arritmias malignas. (38)

Simões y cols, utilizando yodo-123 (I-123) metayodobencilguanidina (MIBG) y talio-201, en estudios de perfusión Spect concluyen de acuerdo a los hallazgos encontrados tanto en grupos de pacientes chagásicos sin y con signos de cardiopatía manifiesta, una asociación significativa entre la perfusión, la innervación autonómica y anomalías de la movilidad parietal. (39)

Estudiando la relación espiración – inspiración en relación a la arritmia sinusal respiratoria y la variabilidad de la frecuencia cardíaca mediante Holter de 24 horas, en pacientes chagásicos sin disfunción ventricular izquierda, comparados con sujetos normales, Ribeiro y cols concluyen que la disautonomía parasimpático demostrada en el grupo chagásico **es un fenómeno precoz que precede a la disfunción ventricular.** (40)

En 2003, este mismo autor propone utilizar el análisis de la **turbulencia de la frecuencia cardíaca** para evaluar la función autonómica concluyendo que el inicio de la turbulencia (Turbulence onset, TO) se halla alterado en todos los grupos de pacientes incluídos en su investigación. (41) La utilidad de esta

evaluación en la Enfermedad de Chagas también es propuesta por Bauer y Schmidt, Francis y cols y el grupo italiano de Tundo y cols. (42-44)

Cunha y cols, estudiaron los niveles de norepinefrina circulante y la variabilidad de la frecuencia cardíaca evaluada por Holter concluyendo que dichos niveles en los pacientes portadores de Enfermedad de Chagas en un estadio avanzado de la afección cardíaca (grupo III) no se incrementaron tanto como acontece en los pacientes cardiopatas de otras etiologías con un grado similar de afectación cardíaca, lo que podría interpretarse como un deterioro del sistema nervioso simpático, pero simultáneamente el aumento en los niveles en los grupos IA y IB (estadios precoces) puede ser interpretado como un deterioro temprano del sistema nervioso autónomo (simpático). **La VFC se redujo en los pacientes, pero el índice que refleja la actividad parasimpática (pNN50 y rMSSD) se preservaron en casi todos los pacientes. Sin embargo, el índice pNN50 se redujo en el grupo IA, lo que sugiere que la disautonomía parasimpática puede ser un fenómeno temprano y puede preceder a disfunción sistólica ventricular izquierda.** (45)

El mismo autor, presenta una review del conocimiento sobre la disfunción autonómica hasta el año 2003 en la misma publicación, sintetizando los aportes, no todas las veces concordantes de las escuelas brasilera, argentina y venezolana. (46)

Utilizando variados test para evaluar el SNA, como la VFC, la hiperventilación, el test de frío sobre la cara y el puño, la maniobra de Valsalva y el reflejo baroreceptor sensibilizado con inyección de nitroprusiato y fenilefrina, Villar y cols concluyen que es posible detectar precoces manifestaciones de disautonomía vagal en los pacientes chagásicos y proponen estas evaluaciones para la detección de lo que denominan “enfermedad subclínica”. (47)

También midiendo los cambios producidos en el ECG durante el test de ortostatismo, Ribeiro y cols concluyen que en los pacientes chagásicos con FV preservada hay una significativa reducción en los índices vagales. (48)

Molina y cols, en 2006, estudian la relación entre la VFC medida por Holter e índices de FV derecha e izquierda en un grupo de pacientes “indeterminados” y llegan a la conclusión que los pacientes estudiados presentan alterada la VFC y muestran signos precoces de disfunción diastólica del VI, pero no del VD, siendo para ellos, estos hallazgos independientes entre sí. (49)

La función cronotrópica fue evaluada en un protocolo que incluyó pacientes chagásicos ambulatorios en los que se descartó la disfunción ventricular izquierda por la medición del péptido natriurético cerebral (BNP). El estudio incluyó la realización de test ergométrico, ecocardiograma Doppler, evaluación de la VFC mediante Holter. En todos los pacientes chagásicos se detectó un déficit cronotrópico, más importante en los pacientes con formas clínicas más avanzadas, interpretándose los hallazgos como una temprana manifestación de disfunción autonómica. (50)

Una vez más, Ribeiro y cols aportan al estudio de la disfunción autonómica realizando una correlación entre el hallazgo de anticuerpos antireceptor M2 y la

VFC. Al finalizar su estudio, concluyen que existe una fuerte correlación negativa entre ambos factores, lo cual es altamente sugestivo de un efecto inhibitor de los anticuerpos sobre la función parasimpático. (51)

La frondosa bibliografía que es citada, muestra la reiterada evidencia de presencia de **disfunción autonómica**, que como es conocido puede ser el **sustrato de arritmias ventriculares malignas y MS** en pacientes hasta ahora catalogados como “portadores sanos” o denominaciones sinónimas.

Análisis de los fenómenos no lineales asociados a la VFC

Asimismo, existe abundante evidencia científica (52-58) que indica que la propagación del impulso eléctrico a través del músculo cardiaco es un fenómeno no-lineal que tiene lugar en un medio extendido de características excitables. Se acepta que la interacción o acoplamiento de este sistema autónomo con otros sistemas de control (hormonal, neuronal, etc) subyace como causa de la alta complejidad que presenta la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC). Una manifestación inmediata de tal complejidad puede verse en el espectro de potencias de la VFC, $S(f)$, que exhibe propiedades de escala expresadas como:

$$S(f) \propto f^{-\beta}$$

(ver Gráfico 1). El parámetro β se ha utilizado para caracterizar las propiedades de escala de la VFC, encontrándose variaciones significativas en ciertas patologías como Insuficiencia Cardíaca, Miocardipatía Chagásica, etc .

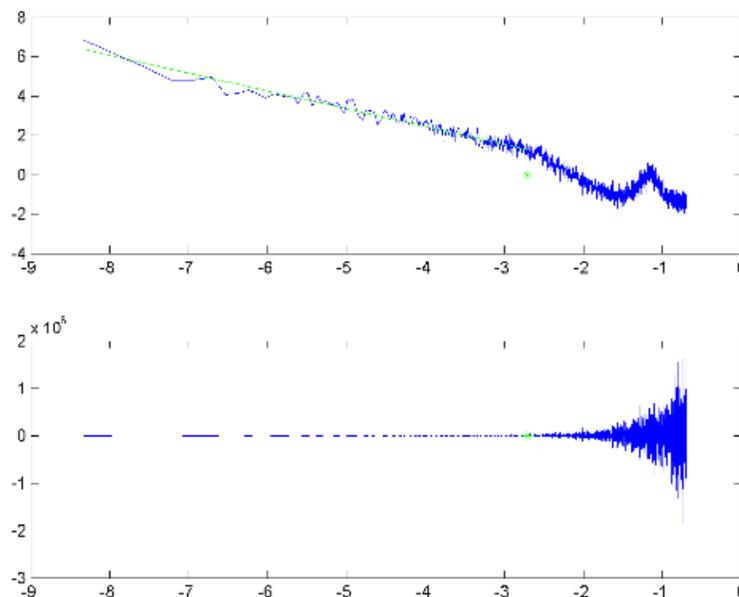


Gráfico 1: Arriba: Comportamiento de Ley de escala del espectro de potencias de la VFC de un individuo sano. Abajo: Método para determinar β .

El Grupo de Sistemas Complejos del Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas realiza desde hace más de 10 años investigaciones relacionadas con el estudio de las propiedades complejas de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca. Se ha demostrado una relación entre el número de extrasístoles ventriculares y la dimensión de encaje (EDIM) de la VFC, una magnitud que refleja el grado de aleatoriedad de la señal electrocardiográfica. La dimensión de encaje está alterada también en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva. En base a estos resultados se ha desarrollado un indicador de disautonomía, el FNNF10, obtenido a partir del monitoreo Holter. El índice FNNF10 ha sido testeado en pacientes con insuficiencia cardíaca, extrasistolia ventricular y extrasistolia supraventricular (ver Gráfico 2)

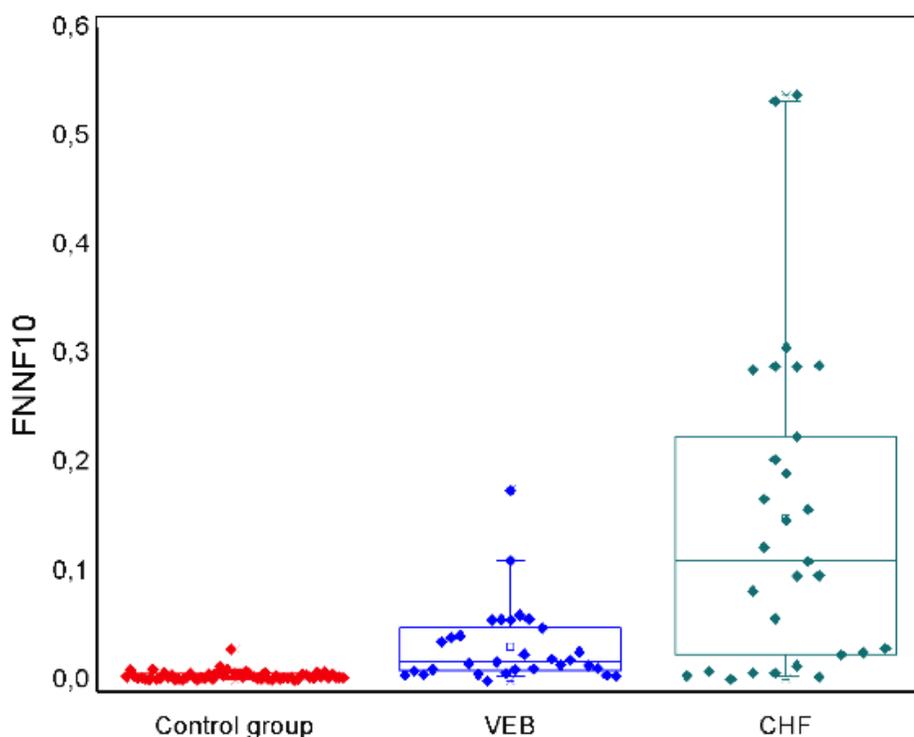


Gráfico 2: Comportamiento del índice FNNF10 para individuos con arritmia ventricular e individuos con Insuficiencia Cardíaca Congestiva.

En Chagas se ha encontrado que el índice FNNF10 muestra una progresión con el avance de la enfermedad (Gráfico 3).

Estos hallazgos, así como investigaciones en curso sobre población pediátrica permiten postular que el índice FNNF10 es sensible a desbalances autonómicos. Y que particularmente podría utilizarse como indicador precoz de disautonomía chagásica.

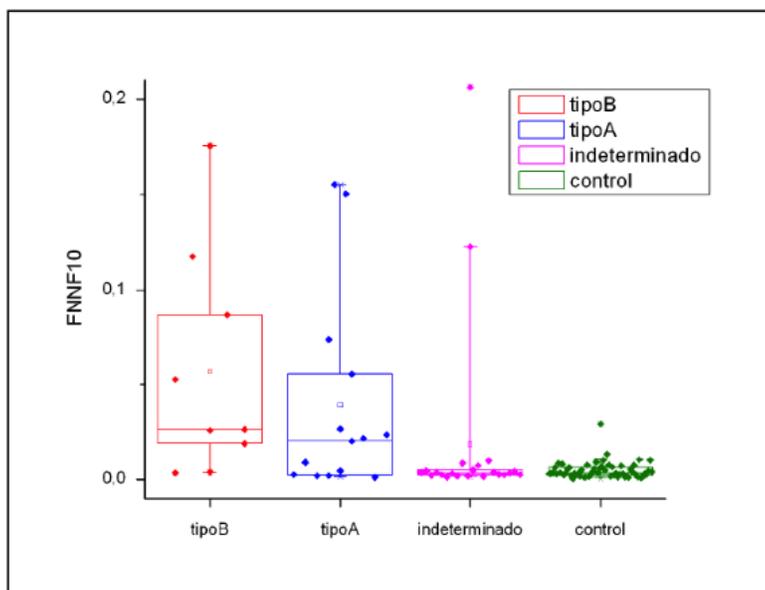


Gráfico 3: Comportamiento del índice FNNF10 para individuos chagásicos cursando la fase crónica sin evidencias de patología demostrada (ex fase indeterminada) y con patología demostrada definidas como Tipo A (alteraciones eléctricas) y tipo B (alteraciones estructurales)

El cálculo de las características Complejas de la VFC puede realizarse en forma robusta sobre registros electrocardiográficos dinámicos (Holter) en intervalos de 24 horas. Los registros deben satisfacer controles de calidad previamente establecidos que incluyen criterios de calidad del material y equipamiento utilizados, análisis de los registros y calidad final de la serie temporal utilizada, criterios de calidad del software utilizado en el cálculo, etc.

BIBLIOGRAFIA

1. [Ribeiro AL, Campos MS, Baptista LM, de Sousa MR. The Valsalva maneuver in Chagas disease patients without cardiopathy. Clin Auton Res. 2010 Apr;20\(2\):79-83. Epub 2009 Nov 26.](#)
2. Köberle F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. Adv Parasitol. 1968;6:63-116.
3. Amorim DS, Godoy RA, Manço JC, Tanaka A, Gallo L Jr. Effects of acute elevation in blood pressure and of atropine on heart rate in Chagas' disease. A preliminary report. Circulation. 1968 Aug;38(2):289-94.
4. Manço JC, Gallo L Jr, Godoy RA, Fernandes RG, Amorim DS. Degeneration of the cardiac nerves in Chagas' disease. Further studies. Circulation. 1969 Dec;40(6):879-85.
5. Manço JC, Gallo L Jr, Amorim DS Clinical evaluation of the parasympathetic nervous system in chronic Chagasic heart disease. Arq Bras Cardiol. 1970 Apr;23(2):79-84.
6. Amorim DS, Manço JC, Gallo L Jr. Functional study of the circulation in chronic Chagas' heart disease. I. Arq Bras Cardiol. 1971 Feb;24(1):43-53
7. Amorim DS, Manço JC, Gallo L Jr. Functional study of the circulation in chronic Chagas' heart disease. 3. Arq Bras Cardiol. 1971 Jun;24(3):53-75.
8. Gallo L Jr, Neto JA, Manço JC, Rassi A, Amorim DS. Abnormal heart rate responses during

- exercise in patients with Chagas' disease. *Cardiology*. 1975;60(3):147-62.
9. Neto JA, Gallo L Jr, Manço JC, Rassi A, Amorim DS. Postural reflexes in chronic Chagas's heart disease. Heart rate and arterial pressure responses. *Cardiology*. 1975;60(6):343-57.
 10. Marin Neto JA, Gallo L Jr, Manco JC, Rassi A, Amorim DS. Mechanisms of tachycardia on standing: studies in normal individuals and in chronic Chagas' heart patients. *Cardiovasc Res*. 1980 Sep;14(9):541-50.
 11. Caeiro TF, Palmero HA, Iosa D. Baroreceptor reflex in Chagas disease. *Medicina (B Aires)*. 1980;40 Suppl 1:27-32.
 12. Palmero HA, Caeiro TF, Iosa DJ. Distinctive features of the cardiomyopathy in Chagas disease. *Medicina (B Aires)*. 1980;40 Suppl 1:234-6.
 13. Iosa D, DeQuattro V, Lee DD, Elkayam U, Palmero H. Plasma norepinephrine in Chagas' cardioneuromyopathy: a marker of progressive dysautonomia. *Am Heart J*. 1989 Apr;117(4):882-7.
 14. Palmero HA, Caeiro TF, Josa DJ. Distinctive abnormal responses to tilting test in chronic Chagas' disease. *Klin Wochenschr*. 1980 Dec 1;58(23):1307-11
 15. Carrasco HA, Mora R, Inglessis G, Contreras JM, Marval J, Fuenmayor A. Study of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with chagas disease. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1982 May-Jun;52(3):245-51.
 16. Amorim DS, Manço JC, Gallo L Jr, Marin Neto JA. Chagas' heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. *Mayo Clin Proc*. 1982 Jul;57 Suppl:48-60.
 17. Pereira MH, Brito FS, Ambrose JA, Pereira CB, Levi GC, Neto VA, Martinez EE. Exercise testing in the latent phase of Chagas' disease. *Clin Cardiol*. 1984 May;7(5):261-5.
 18. Junqueira Júnior LF, Gallo Júnior L, Manço JC, Marin-Neto JA, Amorim DS. Subtle cardiac autonomic impairment in Chagas' disease detected by baroreflex sensitivity testing. *Braz J Med Biol Res*. 1985;18(2):171-8.
 19. Oliveira JS, dos Santos JC, Muccillo G, Ferreira AL. Increased capacity of the coronary arteries in chronic Chagas' heart disease: further support for the neurogenic pathogenesis concept. *Am Heart J*. 1985 Feb;109(2):304-8.
 20. Pires JG, Pereira FE. *Trypanosoma cruzi* (CL strain) infection in mice changes the chronotropic effect of isoproterenol in vitro. *Braz J Med Biol Res*. 1987;20(3-4):445-7.
 21. Sousa AC, Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo Júnior L, Barreto-Martins LE, Amorim DS. Use of isometric exercise to demonstrate cardiac parasympathetic impairment in the digestive form of Chagas' disease. *Braz J Med Biol Res*. 1987;20(6):781-3.
 22. Sousa AC, Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo L Jr, Amorim DS. Cardiac parasympathetic impairment in gastrointestinal Chagas' disease. *Lancet*. 1987 Apr 25;1(8539):985.
 23. Junqueira Júnior LF. Ambulatory assessment of cardiac autonomic function in Chagas' heart disease patients based on indexes of R-R interval variation in the Valsalva maneuver. *Braz J Med Biol Res*. 1990;23(11):1091-1102.
 24. Junqueira Júnior LF. Possible role of autonomic heart dysfunction in sudden death associated with Chagas disease. *Arq Bras Cardiol*. 1991 Jun;56(6):429-34.
 25. Davila DF, Donis JH, Torres A, Gottberg CF, Rossell O. Cardiac parasympathetic innervation in Chagas' heart disease. *Med Hypotheses*. 1991 Jun;35(2):80-4.
 26. Chapadeiro E, Florêncio RF, Afonso PC, Beraldo PS, de Jesus PC, Junqueira Júnior LF. Neuronal counting and parasympathetic dysfunction in the hearts of chronically *Trypanosoma cruzi*-infected rats. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1991 Sep-Oct;33(5):337-41.
 27. Malliani A, Pagani M, Lombardi F. Neurovegetative regulation and cardiovascular diseases. *Ann Ital Med Int*. 1991 Oct-Dec;6(4 Pt 2):460-9.
 28. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo Júnior L, Maciel BC, Bellina CR, L'Abbate A. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol*. 1992 Mar 15;69(8):780-4.
 29. Junqueira Júnior LF, Beraldo PS, Chapadeiro E, Jesus PC. Cardiac autonomic dysfunction and neuroganglionitis in a rat model of chronic Chagas' disease. *Cardiovasc Res*. 1992 Apr;26(4):324-9.

30. Idiaquez J. Parasympathetic denervation of the iris in Chagas' disease. *Clin Auton Res*. 1992 Aug;2(4):277-9.
31. Davila DF, Bellabarbra G, Donis JH, Torres A, Rossell OJ, Figueroa O, Amaro M, Vasquez CJ. Cardiac autonomic control mechanisms in Chagas' heart disease. Therapeutic implications. *Med Hypotheses*. 1993 Jan;40(1):33-7.
32. Sterin-Borda LJ, Borda ES. Participation of autonomic nervous system in the pathogenesis of Chagas disease. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam*. 1994;44(4):109-23.
33. Goin JC, Pérez Leirós C, Borda E, Sterin-Borda L. Interaction of chagasic autoantibodies with the third extracellular domain of the human heart muscarinic receptor. Functional and pathological implications. *Medicina (B Aires)*. 1996;56(6):699-704.
34. Borda ES, Sterin-Borda L. Antiadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1996 May;54(2):149-56.
35. Goin JC, Leiros CP, Borda E, Sterin-Borda L. Interaction of human chagasic IgG with the second extracellular loop of the human heart muscarinic acetylcholine receptor: functional and pathological implications. *FASEB J*. 1997 Jan;11(1):77-83.
36. Goin JC, Borda ES, Auger S, Storino R, Sterin-Borda L. Cardiac M(2) muscarinic cholinoceptor activation by human chagasic autoantibodies: association with bradycardia. *Heart*. 1999 Sep;82(3):273-8.
37. Sterin-Borda L, Borda E. Overview of molecular mechanisms in chagasic cardioneuromyopathy and achalasia. *Medicina (B Aires)*. 1999;59 Suppl 2:75-83.
38. Baroldi G, Oliveira SJ, Silver MD. Sudden and unexpected death in clinically 'silent' Chagas' disease. A hypothesis. *Int J Cardiol*. 1997 Feb;58(3):263-8.
39. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, Maciel BC, Marin-Neto JA. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000 Nov 1;86(9):975-81.
40. Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, Rocha MO. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J*. 2001 Feb;141(2):260-5.
41. Ribeiro AL, Schmidt G, Sousa MR, Lombardi F, Gomes ME, Perez AA, Barros MV, Machado FS, Rocha MO. Heart rate turbulence in Chagas disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 Jan;26(1 Pt 2):406-10.
42. Bauer A, Schmidt G. Heart rate turbulence. *J Electrocardiol*. 2003;36 Suppl:89-93.
43. Francis J, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a new predictor for risk of sudden cardiac death. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005 Jan;10(1):102-9.
44. Tundo F, Lombardi F, Rocha MC, Botoni F, Schmidt G, Barros VC, Muzzi B, Gomes M, Pinto A, Ribeiro AL. Heart rate turbulence and left ventricular ejection fraction in Chagas disease. *Europace*. 2005 May;7(3):197-203.
45. Cunha AB, Cunha DM, Pedrosa RC, Flammini F, Silva AJ, Saad EA, Kopiler DA. Norepinephrine and heart rate variability: a marker of dysautonomia in chronic Chagas cardiopathy. *Rev Port Cardiol*. 2003 Jan;22(1):29-52.
46. da Cunha AB. Chagas' disease and the involvement of the autonomic nervous system. *Rev Port Cardiol*. 2003 Jun;22(6):813-24.
47. Villar JC, León H, Morillo CA. Cardiovascular autonomic function testing in asymptomatic *T. cruzi* carriers: a sensitive method to identify subclinical Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 2004 Feb;93(2-3):189-95.
48. Ribeiro AL, Ferreira LM, Oliveira E, Cruzeiro PC, Torres RM, Rocha MO. Active orthostatic stress and respiratory sinus arrhythmia in patients with Chagas' disease with preserved left ventricular global systolic function. *Arq Bras Cardiol*. 2004 Jul;83(1):40-4; 35-9. Epub 2004 Aug 18.
49. Molina RB, Matsubara BB, Hueb JC, Zanati SG, Meira DA, Cassolato JL, Paiva SA, Zornoff LA. Dysautonomia and ventricular dysfunction in the indeterminate form of Chagas disease. *Int J Cardiol*. 2006 Nov 10;113(2):188-93. Epub 2006 Jan 10.

50. Rocha AL, Lombardi F, da Costa Rocha MO, Barros MV, Val Barros Vda C, Reis AM, Ribeiro AL. Chronotropic incompetence and abnormal autonomic modulation in ambulatory Chagas disease patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2006 Jan;11(1):3-11.
51. Ribeiro AL, Giménez LE, Hernández CC, de Carvalho AC, Teixeira MM, Guedes VC, Barros MV, Lombardi F, Rocha MO. Early occurrence of anti-muscarinic autoantibodies and abnormal vagal modulation in Chagas disease. *Int J Cardiol.* 2007 Apr 12;117(1):59-63. Epub 2006 Jul 21.
52. Detecting subclinical alterations in early stages of Chaga's Disease through Holter. D S Andrés, I M Irurzun, M M Defeo, E E Mola, J Mitelman, L Gimenez, G Ranchilio, P Velazco, J Amentano. *Circulation.* 2008. Vol.117 19 (Suppl) DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189874.
53. Increase in the embedding dimension in electrocardiograms of adult and pediatric patients with ventricular arrhythmia and congestive heart failure. D S Andrés, I M Irurzun, M M Defeo, J Bleiz, E E Mola, D Perez Casal, J Paul. *Circulation.* 2008. Vol.117 19 (Suppl) DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189874.
54. A non-linear HRV index used as an indirect measure of left ventricular function. D S Andrés, I M Irurzun, M M Defeo, E E Mola, J Mitelman, L Gimenez, C DE Luca, M Marcia, P Velazco. *Circulation.* 2008. Vol.117 19 (Suppl) DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189874.
55. A novel mechanism of arrhythmia development. I. M. Irurzun, D. S. Andrés, M. M. Defeo, E. E. Mola. En preparación, 2008.
56. Increase in the embedding dimension in the Heart Rate Variability Associated with Left Ventricular Abnormalities. D. S. Andrés, I. M. Irurzun, E. E. Mola, J. Mitelman. *Applied Physics Letters*, 89, 2006, 144111-1-144111-3..
57. Análisis de la fracción de la variabilidad del ritmo cardíaco en el diagnóstico precoz de la disautonomía chagásica. D. Andrés, J. Mitelman, I. M. Irurzun, M. Defeo, L. Giménez, L. Costa, E. E. Mola. *Revista Brasileña y Latinoamericana de Marcapasos y Arritmias. (REBLAMPA)*, 19(1), 2006, 14-19.
58. Non Linear Properties of R-R Distributions as a Measure of Cardiac Heart Rate Variability. I.M Irurzun, P.Bergero, M. Defeo, C.Cordero, E.E.Mola, J.L.Vicente. *Chaos, Solitons and Fractals.* 16, 2003, 699-708.