

Muerte súbita en la enfermedad de Chagas

Dr. Edgardo Schapachnik (*)

(*) División Cardiología. Hospital General de Agudos “Dr. Cosme Argerich”, Buenos Aires.

Introducción

La historia misma del conocimiento de la enfermedad de Chagas ha signado de alguna manera su abordaje por parte de investigadores de diferentes disciplinas. De hecho, el propio Carlos Chagas descubrió hace más de un siglo primeramente al parásito, luego a los pacientes afectados (tanto en el estadio agudo como en la fase crónica, y finalmente al vector.¹⁻⁶ Así, se estableció desde el principio una suerte de sesgo en el sentido de centrarse en el *Tripanosoma*, con una visión predominantemente “parasitológica” y en los triatomas, con un abordaje “sanitarista-epidemiológico”. Esto tuvo su expresión en las propuestas de abordar la lucha contra la afección centrada primordialmente en la eliminación del parásito y en las campañas de desinsectación y mejora de viviendas, lo que no necesariamente es incorrecto.

En otras afecciones fue diferente el devenir del conocimiento ya que el descubrimiento del agente causal fue tardío con respecto en relación con otros aspectos. Por ejemplo, en el caso de la úlcera gastroduodenal se logró una comprensión integral de los aspectos fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos.⁷

Esta introducción busca orientar el pensamiento acerca de la enfermedad de Chagas, y particularmente en relación con uno de los eventos más dramáticos que suelen interrumpir su evolución natural –como es la muerte súbita (MS)- más allá de los aspectos etiológicos, para incluir la fisiopatogenia desde los estadios más precoces. Precisamente, en estos estadios una búsqueda exhaustiva que permita identificar y, en consecuencia, tratar las alteraciones existentes podría modificar el curso de la afección.

Está claro que el riesgo de MS aumenta cuanto mayor es el deterioro causado por la enfermedad. Así, en una serie de 24 pacientes chagásicos que murieron en forma súbita, Bestetti y col. observaron que el 80% se encontraba en estadios avanzados. Sin embargo, los 5 pacientes restantes eran asintomáticos y presentaban nulas o mínimas manifestaciones de daño cardíaco.⁸

Más recientemente, Rassi y col. reportaron una mortalidad a 10 años del 6,5% en una población de pacientes de bajo riesgo, que incluyó a individuos sin los factores de riesgo que se enumeran en las figuras 1 y 2.⁹ Cabe señalar que la MS fue la forma más frecuente de muerte en dicha población (fig. 3).

Implicancias epidemiológicas

Si se extrapola lo anteriormente expuesto a nuestro país, sobre dos millones de individuos con serología positiva, el 70% sin cardiopatía manifiesta reportado por Rassi y col. representaría 1.400.000 pacientes con una mortalidad a 10 años levemente superior al 6% (lo que arroja una cifra de 84.000 pacientes, es decir, 8.400 pacientes por año, de los cuales 5.000 –de acuerdo con la experiencia de Rassi y col.- sufrirían una MS).

Por lo tanto, es de fundamental importancia identificar quiénes son los individuos infectados que a la vez son candidatos a padecer una MS aun en ausencia de evidencias de cardiopatía. En este punto, cabe introducir tres conceptos que estarían íntimamente relacionados: la disautonomía, la presencia de anticuerpos antimuscarínicos y la disfunción endotelial (como expresión del compromiso de la microcirculación coronaria). Si su participación fuera decisiva en la génesis de la MS, en ellos debería concentrarse la terapéutica.

Disautonomía

El desbalance entre los sistemas simpático y parasimpático ha sido siempre considerado uno de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, junto con la disfunción endotelial, los mecanismos autoinmunes y el rol directo del parásito. En un metaanálisis reciente de 7 estudios que incluyeron a 396 pacientes chagásicos sin cardiopatía demostrable por los métodos usuales de evaluación, se consideró que la *maniobra de Valsalva anormal* constituye un indicador precoz de disfunción vagal,¹⁰ lo que actualiza los conceptos introducidos por Köeberle hace más de medio siglo.¹¹

Este aspecto fue cobrando renovado interés con la introducción de nuevas técnicas que permiten una mejor evaluación. Así, Amorin y col. analizaron los efectos de la elevación aguda de la presión arterial -como estímulo bradicardizante- y de la inyección de atropina (como antagonista de dicho efecto). Observaron que en los pacientes chagásicos no se observa dicho antagonismo, como sería de esperar, y concluyeron que esto podría atribuirse a la denervación parasimpática.¹² El mismo grupo publicó su hipótesis acerca de la degeneración de los nervios cardíacos en la enfermedad,¹³ además de proponer una metodología para evaluar la inervación parasimpática cardíaca en la clínica,¹⁴ y para realizar un estudio funcional en estos pacientes.^{15, 16}

Más tarde, también con el foco en los efectos del sistema nervioso autónomo en los estadios precoces de la enfermedad, los mencionados autores observaron una respuesta cronotrópica insuficiente y una respuesta anormal al bloqueo farmacológico en la ergometría, lo que atribuyeron a la denervación neuronal autónoma,¹⁷ lo que se extendió a los resultados del Tilt test.^{18, 19}

En nuestro país, el grupo de Caeiro, Palmero e Iosa aportó hallazgos coincidentes con los de los investigadores brasileños^{20, 21} e inclusive Iosa propuso el término de “cardioneuromiopatía” (expresada en sus estudios con un bloqueo progresivo de los alfa-receptores) como reflejo del rol de la disautonomía en la evolución de la enfermedad.²² Sin embargo, el grupo argentino llegó a conclusiones opuestas a las reportadas desde Brasil ya que de acuerdo con sus resultados frente al Tilt test concluyeron que la afectación sería simpática en lugar de vagal.²³

En nuestra opinión, esta aparente contradicción debe tomarse con cautela ya que la interrelación simpático-parasimpático es muy compleja para que un único test tenga un valor concluyente, en especial si se analizan parámetros como la frecuencia cardíaca y el reflejo barorreceptor. Es probable que al analizar el papel de los anticuerpos antimuscarínicos y la distinta distribución de los receptores M2 en aurículas y ventrículos, avancemos en la comprensión de tan intrincado fenómeno, que por ahora nos permite sugerir que la disautonomía podría ser tanto simpática como parasimpática.

Carrasco y col. estudiaron la función del nódulo sinusal y la conducción A-V en 143 pacientes chagásicos en distintos estadios de la enfermedad (desde ausencia de manifestaciones clínicas, hemodinámicas y angiográficas, hasta extenso daño), y encontraron evidencias crecientes de daño en la inervación autónoma, desde el 3 al 33% respectivamente.²⁴

La suma de estos hallazgos llevó a Amorim y col. a afirmar hace casi tres décadas que la enfermedad de Chagas es un modelo de denervación espontánea que puede ser utilizado para evaluar el control autónomo de la función cardíaca en el hombre.²⁵ Por su parte, Pereira y col. postularon que la respuesta cronotrópica anormal durante el ejercicio sería una manifestación precoz de disautonomía y se convertiría en un indicador indirecto de la presencia de la enfermedad en sujetos provenientes de áreas endémicas.²⁶

Una vez más, el grupo de Amorim postuló la sensibilización del reflejo barorreceptor mediante la infusión de fenilefrina y nitritos para evaluar la presencia de disautonomía parasimpática cuando los tests convencionales (maniobra de Valsalva u otros) no los ponen en evidencia, como expresión de una disautonomía latente.²⁷

Oliveira y col., en un modelo post-mortem consistente en la inyección estandarizada de un compuesto de bario gelatinoso en corazones normales, en corazones de pacientes chagásicos y en corazones hipertróficos, observaron que las piezas provenientes de pacientes chagásicos presentaban un significativo incremento de la capacitancia del árbol coronario que atribuyeron a predominio simpático como consecuencia de la denervación vagal.²⁸

Pires y Pereira, a través de la inyección de isoproterenol en ratas previamente infectadas con T. Cruzi, observaron al cabo de 180 días (en un estadio crónico de la infección) una hiperreactividad producto de la inyección, lo que hablaría de un cambio cuali o cuantitativo inducido por el parásito en los receptores beta-adrenérgicos auriculares.²⁹

Sousa y col. estudiaron el efecto del ejercicio isométrico (“handgrip”) en pacientes portadores de la forma digestiva de la enfermedad y observaron una respuesta cronotrópica significativamente menor que en los controles, lo que interpretaron como manifestación de disautonomía en pacientes sin manifestaciones visibles de daño cardíaco.^{30, 31} Junqueira y col. encontraron también diferentes grados de denervación vagal a través del análisis de los intervalos R-R durante la maniobra de Valsalva,³² y por primera vez en la literatura referente a la enfermedad de Chagas, postularon una vinculación entre la disautonomía y la MS.³³

En cambio, Dávila y col. confirmaron la existencia de manifestaciones de denervación por destrucción de las sinapsis vagales posganglionares, pero atribuyeron los hallazgos a un mecanismo compensador frente a la disfunción y dilatación del ventrículo izquierdo.³⁴ Por su parte, en un estudio en el modelo rata, Chapadeiro y col. observaron ganglionitis sin significativa reducción en el número de neuronas parasimpáticas.³⁵

Mallani y col. llamaron la atención acerca de la importancia de evaluar el control neurogénico sobre la función cardíaca a través del análisis de las variaciones en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial e incluyeron entre las entidades en las que estos conceptos serían relevantes a la diabetes, los corazones trasplantados y la enfermedad de Chagas.³⁶

Marin Neto y col. relacionaron al tono parasimpático anormal con las alteraciones de la microcirculación, en un estudio de perfusión miocárdica con talio que incluyó a 23 pacientes chagásicos con dolor precordial.³⁷

Junqueira Jr. y col., en un modelo experimental con ratas infectadas que cursaban la fase crónica de la enfermedad, reportaron disautonomía manifestada por disminución de la bradicardia barorreceptora refleja, en forma similar a lo observado en los pacientes chagásicos, lo que vincularon con el

compromiso de la rama eferente vagal por lesión neuroganglionar intrínseca.³⁸ Inclusive, Idiaquez comunicó una midriasis exagerada en respuesta a la pilocarpina en 45 pacientes chagásicos,³⁹ y en esta línea de pensamiento, Davila y col. sugirieron la posibilidad de administrar drogas “simpaticolíticas” para antagonizar un predominio simpático secundario a la denervación vagal.⁴⁰

En diferentes estudios, el grupo de Borda y Sterin-Borda mostraron el rol de los anticuerpos contra receptores tanto beta-adrenérgicos como muscarínicos, con capacidad -aun en sujetos parasitados sin manifestaciones clínicas- de bloquear los receptores específicos de los linfocitos y de las células miocárdicas.⁴¹⁻⁴⁴ Estos autores señalaron la relación entre la detección de anticuerpos anti-M2 y la presencia de bradicardia y otras manifestaciones de disautonomía y plantearon una relación lineal entre los fenómenos de autoinmunidad y la patogenia de lo que (tomando el término propuesto por Iosa) llaman “cardioneuropatía chagásica”.⁴⁵ Además, dejan entrever que la “denervación simpática y parasimpática” sería consecuencia de un fenómeno inmune de bloqueo por anticuerpos antirreceptores beta y muscarínicos, respectivamente.⁴⁶

Baroldi y col. presentaron sus interesantes hallazgos en los corazones de 34 sujetos chagásicos fallecidos en forma súbita sin que previamente tuvieran manifestaciones de enfermedad, es decir, según la denominación empleada por los autores, en la fase “silente” de la enfermedad. El análisis de estos corazones mostró extensos infiltrados linfocíticos y daño miocárdico típico de cardiotoxicidad catecolaminérgica, lo que atribuyeron a denervación parasimpática focal, con asinergia regional y respuesta hiperadrenérgica compensadora, miotoxicidad y eventual desencadenamiento de arritmias malignas.⁴⁷

Con metaiodobencilguanidina (MIBG) y talio-201 en estudios de perfusión Spect en pacientes chagásicos con y sin signos de cardiopatía, Simões y col. observaron relación entre la perfusión, la innervación autonómica y las anomalías de la motilidad parietal.⁴⁸

A través del análisis del comportamiento de la frecuencia sinusal durante las fases de inspiración y espiración y de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el Holter de 24 horas en pacientes chagásicos sin disfunción ventricular izquierda que fueron comparados con sujetos normales, Ribeiro y col. concluyeron que la disautonomía parasimpática es un fenómeno precoz que precede a la disfunción ventricular en la enfermedad de Chagas.⁴⁹

El mismo grupo propuso emplear el análisis de la turbulencia de la frecuencia cardíaca para evaluar la función autonómica y observó que el inicio de la turbulencia (“Turbulence onset”) se hallaba alterado en los pacientes estudiados.⁵⁰ La utilización de esta prueba en la enfermedad de Chagas también fue

propuesta por otros autores.⁵¹⁻⁵³

Cunha y col. estudiaron los niveles de norepinefrina circulante y la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el monitoreo Holter y concluyeron que los hallazgos en los pacientes chagásicos que se hallaban en estadios avanzados de afectación cardíaca (grupo III) diferían de lo hallado en pacientes con un grado similar de deterioro por otras etiologías, lo que podría corresponder a deterioro del sistema nervioso simpático y se extiende a los grupos IA y IB (estadios precoces). Aunque la variabilidad de la frecuencia cardíaca se redujo en todos los pacientes, la actividad parasimpática (señales de alta frecuencia) se redujo específicamente en el grupo IA, lo que sugiere que la disautonomía vagal puede ser un fenómeno temprano y preceder a la disfunción sistólica ventricular izquierda.^{54, 55}

Utilizando variados tests para evaluar el sistema nervioso autónomo, como la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la hiperventilación, el test de frío, la maniobra de Valsalva y el reflejo barorreceptor sensibilizado con nitroprusiato y fenilefrina, Villar y col. concluyeron que es posible detectar manifestaciones precoces de disautonomía vagal en los pacientes chagásicos y proponen estas evaluaciones para la detección de lo que denominan “enfermedad subclínica”.⁵⁶

Igualmente, a través de la observación de los cambios en el ECG durante el ortostatismo, Ribeiro y col. concluyeron que en los pacientes chagásicos con función ventricular preservada hay una significativa reducción en los índices que reflejan la actividad vagal.⁵⁷

Molina y col. estudiaron la relación entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca analizada en el estudio Holter y los índices de función ventricular derecha e izquierda en un grupo de pacientes “indeterminados”, y observaron alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y signos precoces de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo pero no del ventrículo derecho, con independencia entre ambos hallazgos.⁵⁸

El cronotropismo fue evaluado en un protocolo que incluyó a pacientes chagásicos ambulatorios en quienes se descartó la existencia de disfunción ventricular izquierda a través de la medición del péptido natriurético cerebral (BNP). El estudio incluyó la realización de ergometría, ecocardiograma Doppler y análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el Holter. En todos los casos se observó insuficiencia cronotrópica como manifestación de disfunción autonómica, lo que fue más marcado en quienes tenían formas clínicas más avanzadas.⁵⁹

Ribeiro y col. analizaron la correlación entre el hallazgo de anticuerpos antirreceptor M2 y la variabilidad de la frecuencia cardíaca, y observaron una

notable correlación negativa entre ambos, lo que sugiere un efecto inhibidor de los anticuerpos sobre la función vagal.⁶⁰

En síntesis, hay reiteradas evidencias a favor de la presencia de *disfunción autonómica*, que como es sabido favorece la ocurrencia de arritmias ventriculares malignas y MS inclusive en pacientes considerados libres de cardiopatía chagásica y, por lo tanto, “portadores sanos”, término éste que decidió eliminar el último consenso Internacional sobre Fase Indeterminada de la FAC.

Importancia del intervalo QT

Salles y col. reportaron que la dispersión del QT (dQT) tiene una sensibilidad del 71% y una especificidad del 90% en relación con la disfunción ventricular izquierda en la enfermedad de Chagas,⁶¹ y en un seguimiento de 738 pacientes que se hallaban cursando la fase crónica de la enfermedad (en los que hubo 40 episodios de MS), los mejores predictores de dicho evento fueron la dQT y el diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo.⁶²

En 2007, Medel y col. analizaron la relación entre la heterogeneidad de la repolarización, la detección de anticuerpos antimuscarínicos y la presencia de MS, y concluyeron que los pacientes con anticuerpos M2 circulantes presentan mayores alteraciones en la dQT, y luego de un seguimiento de 10 años hallan una fuerte relación con el riesgo de presentar un episodio de MS.⁶³

En un estudio de prevalencia de reactores positivos en un área rural de Brasil, Williams-Blangero y col. encontraron, entre otros hallazgos, un intervalo QT más prolongado en los pacientes serológicamente positivos en comparación con los no reactivos.⁶⁴

Por otro lado, en un trabajo experimental en conejos Medei y col. observaron que el acortamiento del intervalo QT y de la duración del potencial de acción en las células M miocárdicas y el incremento de los canales IKs e ICa inducidos por la infusión de IgG-beta (anticuerpos antirreceptor beta) de pacientes chagásicos podría contribuir a cambios en la repolarización que pueden desencadenar arritmias ventriculares malignas en pacientes con miocardiopatía chagásica crónica o idiopática.⁶⁵

Un interesante aporte experimental que podría establecer la relación entre la isquemia observada en la disfunción endotelial presente -como se indicó- desde los estadios más precoces y la presencia de arritmias malignas parte del conocimiento acerca de la liberación de adenosina en estas situaciones. Así, fueron estudiadas ratas normales y ratas con miocardiopatía chagásica cuyos corazones aislados fueron perfundidos con adenosina, y se observó en el 50%

taquicardia ventricular tipo “torsade des pointes” asociadas a intervalo QT prolongado en tanto esto ocurrió sólo en el 7% en los corazones de ratas sanas.⁶⁶

Alteraciones en la microcirculación, disfunción endotelial e isquemia

Ya en los estudios iniciales en necropsias de corazones de pacientes fallecidos por la enfermedad de Chagas se mencionaba el hallazgo de alteraciones en los pequeños vasos coronarios, y Jörg describía una “capilaritis universal”. En épocas recientes, la descripción del anticuerpo EVI (endotelio, vasos e intersticio) por el recordado Patricio Cossio y sus colaboradores, se asoció al hallazgo de lesiones compatibles con hipoxia celular.⁶⁷⁻⁷⁰

El grupo de Tanowitz subrayó hace ya más de tres décadas la precocidad del hallazgo de alteraciones en la microcirculación tanto en modelos experimentales como en cultivos de células endoteliales de pacientes parasitados.^{71, 72} Más recientemente, Rossi señalaba a las *alteraciones microvasculares* como causa principal del desarrollo de la miocardiopatía chagásica⁷³⁻⁷⁴ en un proceso evolutivo prolongado, al que interesantemente relacionó con un *deterioro en el balance autonómico*.⁷⁵

Tanowitz y col. llamaron la atención sobre el espasmo y la trombosis en la microcirculación ya desde la etapa aguda,^{76,77} en tanto Marin-Neto y col. han realizado significativos aportes que muestran el papel de la microcirculación en la evolución de la enfermedad de Chagas crónica, con especial énfasis en la patología microvascular como principal determinante de las lesiones que caracterizan a los estadios avanzados junto a las alteraciones del sistema nervioso autónomo.^{78, 79} El mismo grupo mostró recientemente que los pacientes sin manifestaciones de compromiso orgánico en quienes se observó disfunción endotelial, presentaban tras 5 años de seguimiento una caída significativa en la fracción de eyección en comparación con aquellos sin evidencias de disfunción endotelial.⁸⁰

En pacientes chagásicos con coronarias angiográficamente normales que referían dolor precordial e incluso tenían signos electrocardiográficos de infarto o aneurismas ventriculares, Torres y col. reportaron una reacción paradójica a la inyección intracoronaria de acetilcolina como evidencia indiscutible de disfunción endotelial en el territorio microvascular.⁸¹

En el terreno molecular, Laucella y col.⁸² y, en forma similar, Sunnemark y col.⁸³ llamaron la atención acerca del rol de las interleuquinas 1 y 6 en el daño a las células del endotelio, con la consiguiente influencia sobre la progresión de la enfermedad.

Asimismo, se postula el papel de la endotelina 1 en la vasoconstricción que acompaña a estos fenómenos.^{84, 85} Andrade mostró el sustrato anatómico de estos fenómenos de microangiopatía presentes en las fases aguda, en la (mal llamada) indeterminada y en los estadios avanzados.⁸⁶

El compromiso de la microcirculación es difuso y afecta a otros órganos y tejidos. Así, Pinto y col. atribuyen a una inhibición de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS, por su abreviatura en inglés) el espasmo vascular a nivel cerebral, con el consiguiente accidente cerebrovascular.⁸⁷

Por su parte, Nabel y col.⁸⁸ y Zeiher y col.⁸⁹ demostraron que el test presor al frío es similar al test de acetilcolina para evaluar la respuesta vasodilatadora coronaria mediada por la estimulación simpática y la liberación de óxido nítrico.

En nuestro medio, el grupo de Pérez Baliño y Masoli han realizado importantes contribuciones al estudio de la disfunción endotelial en pacientes chagásicos. Sólo 15% de 34 pacientes estudiados con perfusión planar y test de frío no mostraron signos de disfunción endotelial.⁹⁰ En dicho estudio llamó la atención el predominio de defectos de perfusión en el territorio de la descendente anterior, con 64% de defectos reversibles y 36% de defectos fijos (estos hallazgos fueron independientes del estadio clínico en el que se hallaban los pacientes).

Los mismos autores, utilizando perfusión Spect en 25 pacientes chagásicos con función ventricular normal, hallaron predominio de disfunción endotelial mediante un “score” que cuantifica los segmentos involucrados.⁹¹

Conclusiones

- 1) Hay evidencias de disautonomía (con su conocido efecto modulador en la génesis de arritmias malignas) que han sido obtenidas mediante diversos métodos: maniobra de Valsalva, prueba ergométrica, Tilt test, sensibilidad barorrefleja, “handgrip” y variabilidad de la frecuencia cardíaca, entre otros.
- 2) Diferentes estudios muestran la presencia de anticuerpos antiadrenérgicos y antimuscarínicos aun en sujetos parasitados sin manifestaciones clínicas, con un rol que debe ser exhaustivamente analizado en la patogenia de la “cardioneuropatía chagásica”.
- 3) Es menester continuar con importantes estudios que permitan analizar las implicancias fisiopatológicas y terapéuticas de los aspectos inmunes, así como de la disfunción endotelial y las alteraciones microvasculares en el desarrollo de la cardiopatía chagásica y de la MS, que constituye uno de sus desenlaces más temidos.

Referencias

1. Chagas C. Neue Trypanosomen: Vorläufige mitteilung. Archiv fur Schiffs-und Tropen-Hygiene 1909; 13:120-122.
2. Chagas C. Nouvelle espèce de trypanosomiase humaine. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique 1909; 2:304-307.
3. Chagas C. Nova espécie mórbida do homem, produzida por um Trypanozoma (Trypanozoma cruzi): Nota prévia. Brasil Médico 1909; 23:161.
4. Chagas C. Nova tripanossomiase humana: Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do Schizotrypanum cruzi n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 1909; 1:159-218.
5. Chagas C. Trabalho do Instituto de Manguinhos sobre uma nova tripanossomiase humana, pelo dr. Carlos Chagas, assistente do Instituto. Anais da Academia de Medicina do Rio de Janeiro 1909; 75:188-190.
6. Chagas C. Über eine neue trypanosomiasis des menschen. Archiv fur Schiffs – und Tropen-Hygiene 1909; 13:351-353.
7. Tytgat GN, Rauws EA. Significance of Campylobacter pylori. Aliment Pharmacol Ther 1987; 1 Suppl 1:527S-539S.
8. Bestetti RB, Freitas OC, Muccillo G, Oliveira JS. Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with Chagas' disease. Eur Heart J 1993; 14:1610-4.
9. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, Rassi GG, Hasslocher-Moreno A, Sousa AS, Scanavacca MI. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. N Engl J Med. 2006; 355:799-808.
10. Ribeiro AL, Campos MS, Baptista LM, de Sousa MR. The Valsalva maneuver in Chagas disease patients without cardiopathy. Clin Auton Res 2010; 20:79-83.
11. Köberle F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. Adv Parasitol 1968; 6:63-116.
12. 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; 38:289-94.
13. Manço JC, Gallo L Jr, Godoy RA, Fernandes RG, Amorim DS. Degeneration of the cardiac nerves in Chagas' disease. Further studies. Circulation 1969; 40:879-85.
14. Manço JC, Gallo L Jr, Amorim DS. Clinical evaluation of the parasympathetic nervous system in chronic Chagasic heart disease. Arq Bras Cardiol 1970; 23:79-84.
15. Amorim DS, Manço JC, Gallo L Jr. Functional study of the circulation in chronic Chagas' heart disease. I. Arq Bras Cardiol 1971; 24:43-53.
16. Amorim DS, Manço JC, Gallo L Jr. Functional study of the circulation in chronic Chagas' heart disease. 3. Arq Bras Cardiol 1971; 24:53-75.
17. Gallo L Jr, Neto JA, Manço JC, Rassi A, Amorim DS. Abnormal heart rate responses during exercise in patients with Chagas' disease. Cardiology 1975; 60:147-62.
18. Neto JA, Gallo L Jr, Manço JC, Rassi A, Amorim DS. Postural reflexes in chronic Chagas' heart disease. Heart rate and arterial pressure responses. Cardiology 1975; 60:343-57.
19. 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; 14:541-50.
20. Caeiro TF, Palmero HA, Iosa D. Baroreceptor reflex in Chagas disease. Medicina (Buenos Aires) 1980; 40:27-32.
21. Palmero HA, Caeiro TF, Iosa DJ. Distinctive features of the cardiomyopathy in Chagas disease. Medicina (Buenos Aires) 1980; 40:234-6.
22. Iosa D, DeQuattro V, Lee DD, Elkayam U, Palmero H. Plasma norepinephrine in Chagas' cardioneuromyopathy: a marker of progressive dysautonomia. Am Heart J 1989; 117:882-7.
23. Palmero HA, Caeiro TF, Iosa DJ. Distinctive abnormal responses to tilting test in chronic

Chagas' disease. *Klin Wochenschr* 1980; 58:1307-11

24. 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; 52:245-51.
25. 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; 57:48-60.
26. 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; 7:261-5.
27. 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; 18:171-8.
28. 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; 109:304-8.
29. 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; 20:445-7.
30. 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; 20:781-3.
31. Sousa AC, Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo L Jr, Amorim DS. Cardiac parasympathetic impairment in gastrointestinal Chagas' disease. *Lancet* 1987; 1(8539):985.
32. 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; 23:1091-1102.
33. Junqueira Junior LF. Possible role of autonomic heart dysfunction in sudden death associated with Chagas disease. *Arq Bras Cardiol* 1991; 56:429-34.
34. Davila DF, Donis JH, Torres A, Gottberg CF, Rossell O. Cardiac parasympathetic innervation in Chagas' heart disease. *Med Hypotheses* 1991; 35:80-4.
35. Chapadeiro E, Florêncio RF, Afonso PC, Beraldo PS, de Jesus PC, Junqueira Junior LF. Neuronal counting and parasympathetic dysfunction in the hearts of chronically *Trypanosoma cruzi*-infected rats. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1991; 33:337-41.
36. Malliani A, Pagani M, Lombardi F. Neurovegetative regulation and cardiovascular diseases. *Ann Ital Med Int* 1991; 6:460-9.
37. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo Junior 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; 69:780-4.
38. Junqueira Junior LF, Beraldo PS, Chapadeiro E, Jesus PC. Cardiac autonomic dysfunction and neuroganglionitis in a rat model of chronic Chagas' disease. *Cardiovasc Res* 1992; 26:324-9.
39. Idiaquez J. Parasympathetic denervation of the iris in Chagas' disease. *Clin Auton Res* 1992; 2:277-9.
40. 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; 40:33-7.
41. Sterin-Borda LJ, Borda ES. Participation of autonomic nervous system in the pathogenesis of Chagas disease. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* 1994; 44:109-23.
42. 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 (Buenos Aires)* 1996; 56:699-704.
43. Borda ES, Sterin-Borda L. Antiadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996; 54:149-56.
44. 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; 11:77-83.

45. Goin JC, Borda ES, Auger S, Storino R, Sterin-Borda L. Cardiac M(2) muscarinic cholinergic activation by human chagasic autoantibodies: association with bradycardia. *Heart* 1999; 82:273-8.
46. Sterin-Borda L, Borda E. Overview of molecular mechanisms in chagasic cardioneuromyopathy and achalasia. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59:75-83.
47. Baroldi G, Oliveira SJ, Silver MD. Sudden and unexpected death in clinically 'silent' Chagas' disease. A hypothesis. *Int J Cardiol* 1997; 58:263-8.
48. 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; 86:975-81.
49. 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; 141:260-5.
50. 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; 26:406-10.
51. Bauer A, Schmidt G. Heart rate turbulence. *J Electrocardiol* 2003; 36:89-93.
52. Francis J, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a new predictor for risk of sudden cardiac death. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10:102-9.
53. 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; 7:197-203.
54. 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; 22:29-52.
55. da Cunha AB. Chagas' disease and the involvement of the autonomic nervous system. *Rev Port Cardiol* 2003; 22:813-24.
56. 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; 93:189-95.
57. 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; 83:40-4; 35-9.
58. 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; 113:188-93.
59. 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; 11:3-11.
60. 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; 117:59-63.
61. Salles GF, Cardoso CR, Xavier SS, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A. Electrocardiographic ventricular repolarization parameters in chronic Chagas' disease as predictors of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:1326-35.
62. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: results of a long-term follow-up study. *Circulation* 2003; 108:305-12.
63. Medei E, Pedrosa RC, Benchimol Barbosa PR, Costa PC, Hernández CC, Chaves EA, Linhares V, Masuda MO, Nascimento JH, Campos de Carvalho AC. Human antibodies with muscarinic activity modulate ventricular repolarization: basis for electrical disturbance. *Int J Cardiol* 2007; 115:373-80.
64. Williams-Blangero S, Magalhaes T, Rainwater E, Blangero J, Corrêa-Oliveira R, Vandenberg

- JL. Electrocardiographic characteristics in a population with high rates of seropositivity for *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77:495-9.
65. Medei EH, Nascimento JH, Pedrosa RC, Barcellos L, Masuda MO, Sicouri S, Elizari MV, de Carvalho AC. Antibodies with beta-adrenergic activity from chronic chagasic patients modulate the QT interval and M cell action potential duration. *Europace* 2008; 10:868-76.
66. Alvarado-Tapias E, Rivas-Coppola M, Alvarado A, Bello M, Briceño M, Rodríguez-Bonfante C, Bonfante-Cabarcas R. Adenosine induces ventricular arrhythmias in hearts with chronic chagas cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63:478-82
67. Szafrman A, Cossio PM, Schmuñis GA, Arana RM. The EVI antibody in acute Chagas' disease. *J Parasitol* 1977;63:149.
68. Szafrman A, Laranja FS, de Souza W, Galvão Quintao L, Gerecht D, Schmuñis GA. Tissue reacting antibodies in a rhesus monkey with long-term *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Trop Med Hyg* 1978; 27:832-4.
69. Schmuñis GA, Cossio PM, Szafrman A, Coarasa L, Arana RM. Tissue-reacting antibodies (EVI antibodies) in nifurtimox-treated patients with Chagas's disease. *J Infect Dis* 1978; 138:401-4.
70. Cossio PM, Laguens RP, Kreutzer E, Diez C, Segal A, Arana RM. Chagasic cardiopathy. Immunopathologic and morphologic studies in myocardial biopsies. *Am J Pathol* 1977; 86:533-44.
71. Factor SM, Cho S, Wittner M, Tanowitz H. Abnormalities of the coronary microcirculation in acute murine Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34:246-53.
72. Morris SA, Tanowitz H, Hatcher V, Bilezikian JP, Wittner M. Alterations in intracellular calcium following infection of human endothelial cells with *Trypanosoma cruzi*. *Mol Biochem Parasitol* 1988; 29:213-21.
73. Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. *Am Heart J* 1990;120:233-6.
74. Rossi MA. Pathogenesis of chronic Chagas' myocarditis. *Sao Paulo Med J* 1995;113:750-6.
75. Rossi MA, Bestetti RB. The challenge of chagasic cardiomyopathy. The pathologic roles of autonomic abnormalities, autoimmune mechanisms and microvascular changes, and therapeutic implications. *Cardiology* 1995; 86:1-7.
76. Tanowitz HB, Burns ER, Sinha AK, Kahn NN, Morris SA, Factor SM, Hatcher VB, Bilezikian JP, Baum SG, Wittner M. Enhanced platelet adherence and aggregation in Chagas' disease: a potential pathogenic mechanism for cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hyg* 1990; 43:274-81.
77. Tanowitz HB, Gumprecht JP, Spurr D, Calderon TM, Ventura MC, Raventos-Suarez C, Kellie S, Factor SM, Hatcher VB, Wittner M, et al. Cytokine gene expression of endothelial cells infected with *Trypanosoma cruzi*. *J Infect Dis* 1992; 166:598-603.
78. Marin-Neto JA, Simões MV, Ayres-Neto EM, Attab-Santos JL, Gallo L Jr, Amorim DS, Maciel BC. Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J* 1995; 113:826-34.
79. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* 2007; 115:1109-23.
80. Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2:164-72.
81. Torres FW, Acquatella H, Condado JA, Dinsmore R, Palacios IF. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. *Am Heart J* 1995; 129:995-1001.
82. Laucella SA, Rottenberg ME, de Titto EH. Role of cytokines in resistance and pathology in *Trypanosoma cruzi* infection. *Rev Argent Microbiol* 1996; 28:99-109.
83. Sunnemark D, Frostegård J, Orn A, Harris RA. Cellular and cytokine characterization of vascular inflammation in CBA/J mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. *Scand J Immunol* 1998; 48:480-4.
84. Tanowitz HB, Wittner M, Morris SA, Zhao W, Weiss LM, Hatcher VB, Braunstein VL, Huang H, Douglas SA, Valcic M, Spektor M, Christ GJ. The putative mechanistic basis for the modulatory role of endothelin-1 in the altered vascular tone induced by *Trypanosoma cruzi*.

Endothelium 1999; 6:217-30.

85. Petkova SB, Huang H, Factor SM, Pestell RG, Bouzahzah B, Jelicks LA, Weiss LM, Douglas SA, Wittner M, Tanowitz HB. The role of endothelin in the pathogenesis of Chagas' disease. *Int J Parasitol* 2001;31:499-511.

86. Andrade ZA. Immunopathology of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94:71-80.

87. Pinto NX, Torres-Hillera MA, Mendoza E, León-Sarmiento FE. Immune response, nitric oxide, autonomic dysfunction and stroke: a puzzling linkage on *Trypanosoma cruzi* infection. *Med Hypotheses* 2002; 58:374-7.

88. Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, Alexander RW, Selwyn AP. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation* 1988; 77:43-52.

89. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Saurbier B, Just H. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:1181-90.

90. Redruello M, Masoli O, Perez Baliño N y col . Perfusión Miocárdica Planar y Test de Frío en Enfermedad de Chagas (resumen). XXVIII Congreso SAC 2001.

91. Redruello M, Masoli O, Perez Baliño N y col. Análisis de la perfusión miocárdica SPECT y detección de vasoreactividad con esfuerzo y test de frío en pacientes chagásicos con función ventricular izquierda conservada (resumen). Jornadas regionales SAC, Corrientes, 2003.

LEYENDAS

Figura 1

Se puede apreciar que la mayor mortalidad se presentó entre los pacientes con un mayor número de factores de riesgo, pero hubo 10% de mortalidad en el grupo de “bajo riesgo”, lo que tiene impacto al constituir el 61% de la población en estudio. Abreviaturas: LV, ventricular izquierda; NSVT, taquicardia ventricular no sostenida (reprod. de la ref. 9, con autorización).

Figura 2

Se observa que la mortalidad a 10 años alcanzó al 6,5 y al 6,8%, respectivamente, en pacientes sin factores de riesgo (por ser mujeres) o que eran varones (como único factor de riesgo) (reprod. de la ref. 9, con autorización).

Figura 3

Distribución de las formas de muerte. Abreviaturas: CHF, insuficiencia cardíaca congestiva; CV, cardiovascular; non-CV, no cardiovascular; SCD, muerte súbita cardíaca (reprod. de la ref. 9, con autorización).

FIGURAS

Figura 1

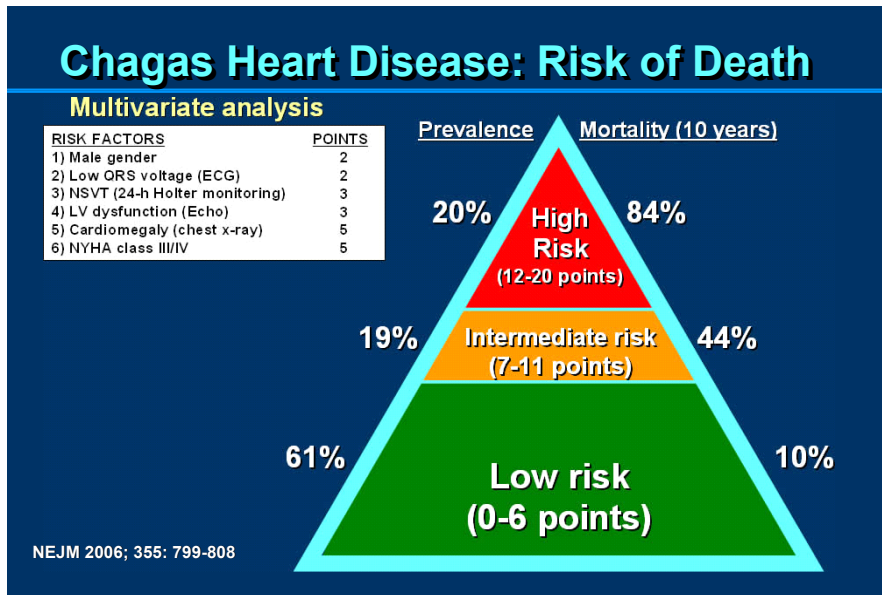


Figura 2

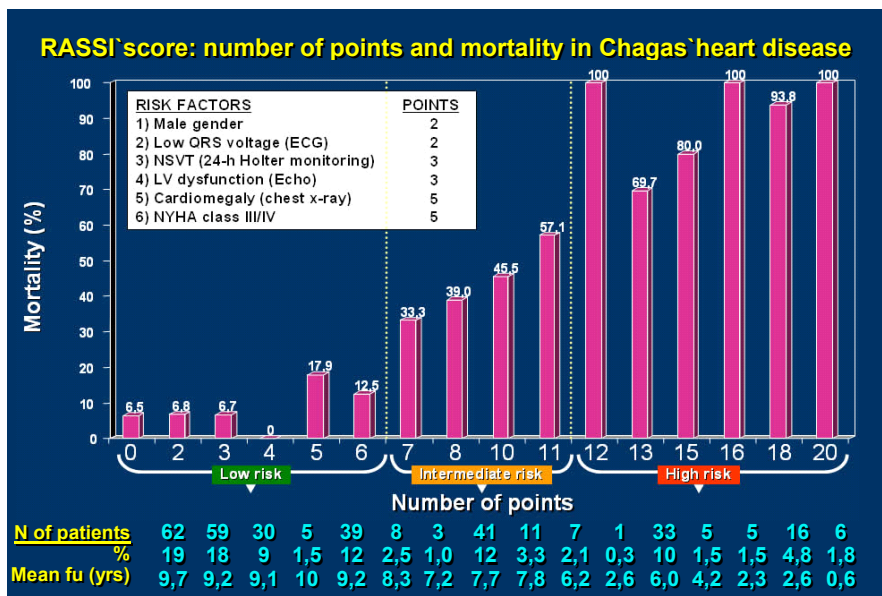


Figura 3

