

**DOI: 10.6084/m9.figshare.25792026**

**Título:**

Detección de alteraciones autonómicas subclínicas en Chagas crónico asintomático mediante la ergometría. Estudio multicéntrico.

**Title:**

Detection of subclinical autonomic alterations in asymptomatic chronic Chagas disease using ergometry. Multicenter study.

**Autores:**

Giménez, Luisa<sup>1,2</sup>; Mitelman, Jorge E.<sup>1,2</sup>; Romero Analía<sup>1</sup>; González Marcos<sup>1</sup>; Franchella, Jorge<sup>3</sup>; Linares, Nery<sup>4</sup>; Mendoza I<sup>5</sup>; Rojas José del Carmen<sup>5</sup>; Núñez, B. Aida<sup>6</sup>; Palacios, Karina<sup>7</sup>; Sabra, Ahmad<sup>8</sup>; Pérez P. Graciela<sup>9</sup>; Dorman Lorena<sup>10</sup>; Kriskovich, Jorge<sup>11</sup>; Pasetto, Raúl Ignacio<sup>11</sup>; Núñez Burgos Federico<sup>12+</sup>; Maldonado Ninoska<sup>13</sup>; Murillo Marcelo A.<sup>14</sup>; Bornancini Norberto.<sup>14</sup>; Gagliardi Juan A.<sup>15</sup>

**Centros**

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Fundación Barceló. Departamento de APS. Buenos Aires. Argentina.

<sup>2</sup>Centro Médico San Luis. Buenos Aires. Argentina.

<sup>3</sup>Hospital de Clínicas José de San Martín. Facultad de Medicina. UBA. Argentina  
Hospital General del Sur, Choluteca, Honduras.

<sup>5</sup>Instituto Medicina Tropical. Caracas, Venezuela.

<sup>6</sup>Hospital Papa Francisco. Servicio de Cardiología. Salta. Argentina.

<sup>7</sup>Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez. Servicio de Cardiología. Buenos Aires. Argentina.

<sup>8</sup>Hospital General de Agudos Donación Francisco Santojanni. Buenos Aires. Argentina.

<sup>9</sup>Hospital General de Agudos Juan A. Fernández. Buenos Aires. Argentina.

<sup>10</sup>Instituto Centenario. Buenos Aires, Argentina.

<sup>11</sup>Instituto de Cardiología de Corrientes “Juana Francisca Cabral”. Corrientes, Argentina.

<sup>12</sup> Centro de Diagnóstico Cardiovascular Dr. Núñez Burgos. Salta Argentina

<sup>13</sup>Centro Cardiológico. Bolivia.

<sup>14</sup>Hospital de Agudos Manuel Belgrano. San Martín. Prov. de Buenos Aires. Argentina.

<sup>15</sup>Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. Buenos Aires, Argentina.

Dra. Luisa Giménez – Dirección. San Luis 3294 1° C [ljugimenez@yahoo.com.ar](mailto:ljugimenez@yahoo.com.ar)

Los autores no presentan ningún conflicto de interés

**Resumen.**

**Objetivo:** detectar pacientes chagásicos asintomáticos activos, (Clasif.SSC Consejo de Enfermedad de Chagas,) mediante la utilización de la ergometría (como herramienta diagnóstica), a través de la respuesta cronotrópica de la frecuencia cardíaca, la prolongación del QTc, comportamiento de la TA sistólica y presencia de arritmias durante el transcurso de la misma.

**Metodología:** El estudio fue de carácter observacional, descriptivo, transversal, multicéntrico. Se incorporaron 604 pacientes; 402 Chagásicos crónicos asintomáticos con serología positiva para Chagas, (3 reacciones), (Reacción de hemoaglutinación indirecta positiva con títulos  $>1/32$ , método de Elisa positivo y el test de inmunofluorescencia positivo con títulos  $>1/32$ ), edad mayor de 18 años; de ambos sexos; 202 controles sanos (reacciones serológicas para Chagas negativas).

**Resultados:** El análisis estadístico sobre la variable edad, en los grupos de control y chagásicos, muestra una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ) siendo el grupo control de mayor edad. No se registró diferencia entre grupos respecto del sexo, ( $p=0,962$ )

No se registraron diferencias entre los grupos de los diferentes países y centros.

El 28 % de los pacientes asintomáticos chagasicos presentaron incompetencia cronotrópica (IC).vs controles.  $P<0,0001$ ). El incremento de la presión arterial sistólica en el esfuerzo se redujo en forma importante en el 20 % de los pacientes con respuesta cronotrópica anormal, y en el 32,1% de los pacientes que no presentaban IC mientras que solo en el 2 % de los controles ( $p<0.01$ ). En la prolongación del QTc hubo diferencia significativa ( $P<0,0001$ ) entre controles y chagasicos asintomáticos. (3,9 %vs 26%) La prolongación del intervalo  $QTc\geq 0,47$  incrementó la capacidad de la prueba ergométrica graduada para diagnosticar la presencia de alteraciones autonómicas

incipientes en chagásicos asintomáticos activos. Los pacientes de control acortaron el QTc. La presencia de arritmias en nuestro trabajo y de alteración del índice cronotrópico, así como prolongación del QTc, eran significativas en Chagas asintomático vs controles ( $p < 0.001$ ).

**Conclusiones** La presencia significativa de alteraciones de la frecuencia cardíaca, del QTc, del descenso de tensión arterial sistólica y presencia de arritmias ventriculares, constituirían un marcador confiable, precoz e indicativo de cardiopatía autonómica chagásica y probabilidad de muerte súbita. El estudio ergométrico sería una herramienta útil para el diagnóstico de Chagas asintomático ACTIVO abriendo la posibilidad de utilizar nuevas terapéuticas.

**Palabras claves:** Chagas asintomático. Prueba de esfuerzo graduado (PEG), Alteraciones autonómicas precoces. Incompetencia cronotrópica (IC), alteración del QTc, Tensión arterial sistólica (Tas). arritmias severas. Chagas asintomáticos activos

### **Summary**

**Title:** Detection of the subclinical autonomic alterations in asymptomatic Chagas disease patients through ergometric study. Multicenter study.

**Objectives:** To detect active asymptomatic patients with Chagas disease (Clinical **classification** of Chagas disease, Council on Chagas Disease SSC) through the use of ergometry (as a diagnostic tool) through the chronotropic response of heart rate, QTc prolongation, behavior of the systolic blood pressure, and presence of arrhythmias during its course.

**Methods:** An **observational descriptive cross sectional multicenter study** with 604 patients was conducted, 402 asymptomatic patients with chronic Chagas disease with

positive serological tests (3 reactions), (positive indirect reaction of hemagglutination with titers  $>1/32$ , positive Elisa and positive **immunofluorescence** assay with titers  $>1/32$ ), older than 18 years old, both sexes, 202 healthy individuals (negative serological reaction).

Results: The statistical analysis on the age variable, in control and patients with Chagas disease groups, shows a **statistically significant difference** ( $p<0.001$ ), **being the control group of eldest age. There was no difference between groups regarding sex, ( $p=0.962$ ). No differences were recorded between groups from different countries and centers. 28% of Chagas disease patients presented chronotropic incompetence vs controls ( $P<0,0001$ ). The increase in systolic blood pressure in the effort was significantly reduced in 20% of patients with and abnormal chronotropic response, and in 32.1% of patients without CI vs 2% of controls ( $p<0.01$ ). In the QTc prolongation there was a significant difference ( $P<0,0001$ ) between the control and asymptomatic patients (3,9 %vs 26%). The QTc prolongation  $\geq 0,47$  increased the ability of the graded ergometric test to diagnose the presence of incipient autonomic alterations in active asymptomatic Chagas disease patients.**

Control patients shorted the QTc. The presence of arrhythmias in this study and the alteration of the CI, as well as the QTc prolongation, were significant in asymptomatic patients with Chagas disease vs controls ( $p<0.001$ ).

Conclusion: The significant presence of alterations of the heart rate, QTc, a decrease of the systolic blood pressure and presence of ventricular arrhythmias would constitute a reliable, early and indicative marker of Chagas autonomic cardiomyopathy and the probability of sudden death. The ergometric study would be an useful tool to detect active asymptomatic Chagas disease opening the possibility to use new treatments.

**Introducción:** La enfermedad de Chagas es una enfermedad parasitaria (*Trypanosoma cruzi*), endémica en 21 países de América y consecuencia de las migraciones internas y externas se ha dispersado en distintos continentes. (1)

En el ámbito clínico, subsisten dudas e incógnitas, pocas certezas y aún controversias sobre los mecanismos que intervienen en la evolución de la enfermedad; porque algunos no la desarrollarán, y otros por el contrario evolucionan hacia formas severas de compromiso cardíaco (arritmias, fallo de bomba, e incluso muerte súbita). (2)

El compromiso autonómico en la enfermedad de Chagas ha sido objeto de continuos estudios desde Carlos Chagas, continuando posteriormente Fritz Koberle al señalar las lesiones en el año 1955. (3) En la Argentina se destacan los trabajos del Dr. Daniel Iosa utilizando múltiples técnicas de análisis; entre éstas la frecuencia cardíaca durante maniobras posturales; la maniobra de Valsalva; bloqueo autonómico, etc. (cardio neuropatía) (4)

Habría un *desequilibrio autonómico consistente en denervación parasimpática y simpática en los pacientes chagásicos*. El Consejo Enfermedad de Chagas de la SSC estableció una nueva clasificación de los enfermos crónicos asintomáticos en Inactivos y Activos. (5) La importancia clínica radicaría en la necesidad de detectar precozmente a los pacientes activos en los cuales progresarían las lesiones provocando la miocardiopatía chagásica crónica. La disautonomía corresponde a un desbalance simpático /parasimpático.

Las alteraciones del sistema nervioso autonómico son detectadas actualmente mediante maniobras posturales, estudios de variabilidad de la frecuencia, dispersión del QT y anticuerpos antirreceptores entre otros estudios. La sintomatología más común se

evidencia por bradicardia e hipotensión. La inflamación y la fibrosis serian la causa de la destrucción de las células neuronales ganglionares y de la circulación de anticuerpos antimuscarínicos que provocarían desensibilización y regulación en baja de los receptores específicos. (6,7,8,9,10,11,12).

La intolerancia al esfuerzo se manifiesta a través de la alteración de la frecuencia cardíaca y la presión arterial con el ejercicio que predispondrían al paciente a presentar síntomas severos (incluso llegando al síncope). El reconocimiento de alteraciones autonómicas precoces en pacientes asintomáticos activos mediante una herramienta de bajo costo y disponibilidad facilitaría intervenciones terapéuticas precoces

**Objetivos:** detectar las alteraciones autonómicas precoces en pacientes chagásicos asintomáticos activos mediante la ergometría a través de la respuesta cronotrópica de la frecuencia cardíaca, la prolongación del QTc, comportamiento de la TA sistólica y presencia de arritmias durante el transcurso de la misma.

#### **Material y Métodos:**

**Diseño y duración del estudio:** El estudio fue de carácter observacional, descriptivo, transversal, multicéntrico. Duración del estudio de marzo del 2021 a marzo del 2024.

**Recolección de datos:** El estudio implicó la recolección de los datos en un cuestionario simple para poder realizar la inclusión. La recolección de los mismos se realizó durante la visita de inicio y comprendían información demográfica, reacciones serológicas, comorbilidades y antecedentes de importancia, factores de riesgo cardiovascular, características clínicas y examen físico, descripción del electrocardiograma.

**Población:** en el estudio se incorporaron 604 pacientes. 402 Chagásicos crónicos asintomáticos con serología positiva para Chagas, (3 reacciones), (Reacción de hemoaglutinación indirecta positiva con títulos  $>1/32$ , método de Elisa positivo y el test

de inmunofluorescencia positivo con títulos  $>1/32$ ), edad mayor de 18 años; de ambos sexos; 202 controles (serológicamente negativos).

**Criterios de inclusión:** Pacientes ambulatorios serológicamente positivos, sin evidencia de cardiopatía. A todos ellos se les realizó examen clínico, análisis de laboratorio, electrocardiogramas, radiografías de tórax, aceptando y firmando el consentimiento informado.

**Criterios de exclusión:** los pacientes con antecedentes de factores de riesgo cardiovasculares; infarto previo ó enfermedad arterial coronaria en estudio; valvulopatías; miocardiopatías; arritmias supraventriculares y ventriculares basales; trastornos de conducción; enfermedad de la glándula tiroides; medicación y/ó patologías que afecten el automatismo, conducción y/o repolarización ventricular.

**Metodología de la prueba de esfuerzo graduada (PEG):**

La PEG se realizó con el paciente conectado a un sistema computarizado que realiza un registro electrocardiográfico a 25 mm/seg de las 12 derivaciones, graficándolo al finalizar cada minuto., tanto de la fase de ejercicio como de la recuperación, sumado al control de la frecuencia cardíaca y tensión arterial del paciente.

**Elección del ergómetro.** Se debió elegir el modelo que se adecuó al total de los centros de estudio de cada país. En ese sentido se contó cinta deslizante o Treadmil y ciclo ergómetro o bicicleta. Si bien puede considerarse que ambos ergómetros podrían tener diferencia en la determinación indirecta del VO<sub>2</sub> máximo por fórmulas, consideramos que esa no va a resultar la variable fundamental del estudio. Por ello además de poder aplicar un mismo software en todos los centros que trabajen.

**Protocolo** incremental en rampa, ya que se trataba de un protocolo donde se privilegió la conducta de la frecuencia cardíaca, además de la morfología del electrocardiograma.

En cinta deslizante: No se modificó la Pendiente durante la prueba. Se utilizó una

pendiente del 2% para que se asemeje al gesto de caminata. Warm Up: 4 minutos a 4 km/h. Velocidad coincidente con caminata activa. Comienza luego la prueba con velocidad 6 km/h. Cada 1 (un) minuto se incrementa 0.5 Km/h

La respuesta de la frecuencia cardíaca tendía a tener un coeficiente de correlación de 1. Es decir, a incrementos de la velocidad correspondieron incremento proporcional de la frecuencia cardíaca.

Se cumplió hasta alcanzar el techo aeróbico. Es decir, hasta que aumentó la producción de ácido láctico por encima de la velocidad del lavado aeróbico. Ello se manifestó por la pérdida del coeficiente de correlación 1 y siguió el incremento hasta llegar a la frecuencia máxima prevista. Cool Down: control al minuto, a los 3 y 6 minutos. La respuesta esperable fue la disminución de la Frecuencia Cardíaca (FC) de un 10% a un 15% en el primer minuto postesfuerzo, de la máxima alcanzada en el pico máximo.

En cicloergómetro, Se utilizó el protocolo para obtener un incremento similar. Warm Up: 4 minutos con 150 kgm. de carga. Manteniendo frecuencia de pedaleo en 60 ciclos por minuto. Etapa 1: 300 kgm. Incrementos de 150 kgm cada 1 minuto.

Se cumplió los mismos objetivos que en el protocolo con Cinta Deslizante. La PEG se consideró suficiente cuando durante la fase de ejercicio la frecuencia cardíaca (FC) alcanzó el 85% de la frecuencia cardíaca máxima total (FCMT) según la tabla de Robinson. Se definió como incompetencia cronotrópica cuando la frecuencia cardíaca máxima (FC Mx) durante el esfuerzo era menor del 85% de los valores preestablecidos. Como expresión de disautonomía, se evaluó el número de pacientes que presentaron FC basal  $< 60$  latidos /minuto (lat./min) ó  $\geq 100$  lat./min.

Se estimó la capacidad de ejercicio como unidades de equivalentes metabólicos, que reflejan el consumo de oxígeno máximo para una determinada carga de trabajo.

Las variables estudiadas fueron la FC en reposo, la FC máxima, el incremento de la FC máxima en reposo, durante la prueba de ejercicio, el porcentaje de la FC alcanzada según la edad, la presión arterial sistólica máxima, el doble producto. y la presencia de arritmias complejas durante el esfuerzo.

Se consideró QTc Mx.  $\geq 0,47$  seg. En la respuesta normal de la TA a la prueba de esfuerzo progresiva, la TAS aumenta y desciende a los 2 minutos del postesfuerzo un  $>15\%$ .

**+ Recursos materiales involucrados:** Electrocardiógrafo de 12 derivaciones simultaneas, Tensiómetro. Balanza. Cicloergómetro. Cardiodesfibrilador.

Computadora para base de datos. Recursos Humanos Medico cardiólogo (ergometrista)

### **Análisis Estadístico**

Las variables categóricas se expresaron como frecuencia y su porcentaje.

Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

El análisis estadístico se basó en todos los pacientes incluidos en el estudio.

La comparación entre las poblaciones cronotrópicamente competentes e incompetentes se llevó a cabo por medio de la prueba de chi cuadrado para variables categóricas y la prueba t de Student para variables continuas.

**Tabla I:** Características Generales de la Muestra

	Chagásicos	Controles	P
Edad (X $\pm$ 5)	41,5 $\pm$ 7años	46 $\pm$ 5 años	< 0,001
Sexo (M)	230	120	0.962
Frecuencia basal	65 $\pm$ 5	80 $\pm$ 5	0.035
TA sistólica	<110 $\pm$ 5	<120 $\pm$ 5	0.017

Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y el valor p, no se considera que las diferencias basales de la FC sean significativas.

### **Resultados:**

**Tabla II**

	Chagasicos N=402	Controles N=202	P

FCMx	140±5	160±10	0,001
TAMx S	160±9	175±7	0,002
FCMx<85%	112(27,9%)	3(2,9%)	0,003
ITTMx< 25000	80(19,9%)	4.4(2%)	0,001
TAS Mx<160	129(32,1%)	4(3,9%)	0,001
TAS Mx<160+IC	80(20 %)	3 (6 %)	0,002
Retardo TAS a 2' post esfuerzo	28,14 (7%)	4(8%)	0,05
Prolongación del Qtc>0,47 seg	104(25,9%)	8(3,9%)	0.001
Arritmia ventricular	60 (24%)	4 (2,2%)	0,001
Arritmia vent. Y Qtc>0,47	36(8,9%)	1(2%)	0,002

El análisis estadístico sobre la variable edad, en los grupos de control y chagásicos, muestra una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ) siendo el grupo control de mayor edad. No se registró diferencia entre grupos respecto del sexo, ( $p=0,962$ )

No se registraron diferencias entre los grupos de los diferentes países y centros.

El 28 % de los pacientes asintomáticos chagásicos presentaron incompetencia cronotrópica, Se verifica diferencia significativa en términos de IC entre controles y chagásicos asintomáticos. ( $P<0,003$ ).

El incremento de la presión arterial sistólica máxima se redujo en forma importante en el 20 % de los pacientes con respuesta cronotrópica anormal, y en el 32,1% de los pacientes que no presentaban IC, mientras que solo en el 3.9 % de los controles ( $p<0.01$ ). Pero 7% a los dos minutos de la recuperación no descendió la TAS lo esperado. En la prolongación del QTc hubo diferencias significativas ( $P<0,001$ ) entre controles y chagasicas asintomáticos. (26%) La prolongación del intervalo QTc $\geq$ 0,47 incrementó la capacidad de la prueba ergométrica graduada para diagnosticar la presencia de alteraciones autonómicas incipientes en chagásicos asintomáticos. Los pacientes de control acortaron el QTc.

En los chagasicos asintomáticos activos, la alteración autonómica fue significativamente más frecuente que en los controles.

Las arritmias estuvieron presentes, en asintomáticos activos chagasicos y más frecuentemente con incompetencia cronotópica, y con prolongación del QTc. Las arritmias que se presentaron fueron extrasístoles ventriculares frecuentes, bigeminia y duplas.

### **Discusión:**

En la compleja y multifactorial acción del parásito en el organismo, intervendrían mecanismos vasculares, inflamatorios, inmunológicos y neurológicos que posiblemente actuarían interrelacionándose para desarrollar y desencadenar la enfermedad cardiaca<sup>(13)</sup>

En la nueva clasificación del Consejo de enfermedad de Chagas de la Sociedad Sudamericana de Cardiología se incorpora el concepto de crónicos asintomáticos inactivos y activos, así como la importancia del riesgo potencial de desarrollar la miocardiopatía e incluso antes de manifestarse la misma, presentar alteraciones subclínicas que podrían desencadenar la muerte súbita. En ese Acuerdo se postuló la necesidad de incorporar la ergometría como herramienta de bajo costo para detectar pacientes con lesiones autonómicas<sup>(5)</sup>. Nuestro trabajo en coincidencia con la de otros autores mostro resultados a través de las alteraciones de la frecuencia cardiaca, el prolongamiento del QTc, las alteraciones de la tensión arterial sistólica, la presencia de arritmias complejas no detectadas en el electrocardiograma de base y asintomáticas. Se registró una diferencia significativa entre controles y chagásicos La presencia de arritmias ventriculares fue más frecuente en chagásicos (24% vs 2.2%) tal diferencia alcanzó significación estadística ( $p=0.001$ ). Es importante señalar que el estudio

permitió detectar que el 28% de los chagasicos asintomáticos presuntamente inactivos, eran activos, es decir con progresión de las lesiones subclínicas.

Amorin et al enfocados en los efectos del SN autónomo sobre el corazón en pacientes, en estadios precoces de la enfermedad, utilizaron 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.”<sup>(8)</sup>

Pereira y col 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 área endémica.<sup>(14)</sup>

Otros autores han publicado resultados similares al nuestro con anterioridad.<sup>(15,16,17,18,19,20).</sup>

Es importante señalar que no se observó diferencias entre los sexos ni entre las poblaciones de distintos países y que todos los parámetros considerados estuvieron alterados y podrían ser considerados marcadores precoces de disfunción autonómica; de evolución a la miocardiopatía y su presencia podría estar relacionada con la aparición de arritmias severas que podrían predisponer a la muerte súbita

La asociación entre alteraciones de la frecuencia cardíaca, del QTc, de la tensión arterial sistólica y arritmias ventriculares, constituirían un marcador confiable, precoz e indicativo de cardioneuropatía autonómica chagásica y probabilidad de muerte súbita lo que implicaría el seguimiento frecuente de estos pacientes con estudios disponibles.

**Conclusiones.** Existiendo muchas veces en el equipo de salud una percepción de bajo riesgo de estos pacientes en cuanto a la evolutividad o no hacia una patología severa es

imprescindible tomar medidas estratégicas preventivas adecuadas para detectar lesiones subclínicas precoces.

La alteración autonómica constituye una característica presente en pacientes chagásicos asintomáticos activos. La ergometría es un método sencillo, no invasivo, accesible, reproducible, práctico y de bajo costo para evaluar las mismas que indicarían actividad evolutiva.

### **Bibliografía**

- 1º) OPS/OMS. La enfermedad de Chagas en las Américas: análisis de la situación actual y revisión estratégica de la agenda regional. Informe final, 14-16 de marzo del 2023, Medellín (Colombia) Documento OPS/CDE/VT/23-0005 <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57882>
- 2º) León-Sarmiento FE, Prada DG, Bayona Prieto J, Valderrama V, et al. Neurotrypansomiasis americana: aspectos clínicos de un problema básico. *Biomédica* 2003;23(4):462-75. 11.
- 3º) Koberle F: Pathogenesis of Chagas Disease. *CibaFound. Symp.*1974; 137-158
- 4º) Iosa D. Cardioneuropatía chagásica crónica. Patogenia y tratamiento. La enfermedad de Chagas y el sistema nervioso. *Pub Cient OPS* 547 1994; 6:109-159. 10.
- 5º) Mitelman J Giménez L et al. Nueva clasificación Enfermedad de Chagas SSC (2023). *Evidencias en Cardiología de los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas* Editorial GEDIC año 2023 Doval H, Tajer C pág. 281 a 284. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.22303504.v>.
- 6) Morillo C Papel de la disfunción autonómica en la cardiopatía Chagásica *Rev. Col. Argent. Cardiol.*2001;5:15-19
- 7) Mitelman J. Alteración del sistema autonómico en la Enfermedad de Chagas. *Rev. Guatem. Cardiol. Vol. 23 supl 1;2013: S7-S9*
- 8) Pérez Leiros C, Sterin Borda L, Cossío PM, Borda ES. Muscarinic cholinergic antibody in experimental autoimmune myocarditis regulates cardiac function. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990; 195:356-63. 12.
- 9) Amorim DS, Marin-Neto JA. Alterações funcionais do sistema nervoso autônomo na doença de Chagas. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de Sao Paulo* 1994; 2: 106-117. 13. °) 10) Gutiérrez Sotelo O. Revisión breve. Disautonomía y enfermedad de Chagas. *Rev. Costarric. Cardiol [online]* 2018; 20 (Suppl1):16-18. 14.
- 10) Manço JC, Gallo L Jr, Amorim DS. Clinical evaluation of the parasympathetic nervous system in chronic Chagasic heart disease. *Arq. Bras Cardiol* 1970;23(2):79-84. 15.
- 11) Sterin Borda L, Gorelik G, Borda ES. Chagasic IgG binding with cardiac muscarinic cholinergic receptors modifies cholinergic unmediated cellular transmembrane signals. *Clin Immunol Immunopathology* 1991; 61: 387-397. 16.
- 12) Sterin Borda L, Borda E. Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of Chagasic peripheral dysautonomia. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917(1): 273-280.

- 13) Giménez L; Mitelman J, Sabra H, Justiniano Encina J et al, Evaluación del desbalance autonómico en el paciente con serología positiva para enfermedad de Chagas Score de diagnóstico y tratamiento. *Insuf Card.* 2021;16(2):52-59
- 14) Pereyra Brito Ambrosio Pereyra C et Al. Prueba de esfuerzo en la fase latente de la enfermedad de Chagas *Clínica Cardiol* 1984 261-5
- 15) Lunardi Rocha A; Lombardi F; Da Costa Rocha M; Lins Barros M et al Incompetencia cronotópica y modulación autonómica anormal en pacientes ambulatorios con enfermedad de Chagas *Annals of Non Invasive Electrocardiology* 2006 11(1):3-11
- 16) Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Petti M et al Indicadores clínicos de progresión de la miocarditis Chagásica crónica. *Rev. Esp.Cardiol* 2005;58 (9):1037-44
- 17) Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G et al Pruebas de esfuerzo como predictor de progresión de la enfermedad cardíaca de Chagas crónica temprana. *BMJ* 2006;92(3):403-404
- 18) Crudo Gagliardi J; Piombo A; Castelano J.et al. Hallazgos ergométricos en pacientes chagásicos asintomáticos con electrocardiograma normal y sin patología evidenciable. *Rev. Argent. Cardiol* 2012 (80) 471-477
- 19) Costa HS, Nunes MC, Souza AC, Lima MM, Carneiro RB, Sousa GR, et al et al Arritmias ventriculares inducidas por el ejercicio y disfunción vagal en pacientes con enfermedad de Chagas sin afectación cardíaca aparente. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2015; 48: 175-80.
- 20) Costa h; Nunes MC; Rocha M Arritmias ventriculares inducidas por el ejercicio y disfunción vagal en pacientes con Enfermedad de Chagas sin afectación cardíaca aparente *Rev. Sociedade Brasileira de Med*,2015
- 21) Sydo N; Sydo T; Merkely Farooq S et a La prueba de esfuerzo predice la mortalidad cardiovascular y no cardiovascular en pacientes sin enfermedad cardiovascular *Mayo Clinic proc.*2023,98(9) 1297-1309