

# *Disfunción autonómica en sujetos seropositivos para *T. cruzi* asintomáticos*

Juan C. Villar, Jorge L. Peña, Luis C. Orozco, Agustín Vega, Hernando León,  
Johana P. Contreras, Pilar M. Amado, Lina P. Pradilla

La enfermedad de Chagas crónica se caracteriza por daño cardíaco microvascular, contráctil y autonómico, sin que se comprenda completamente cuál de ellos determina el inicio de la enfermedad. Con el fin de identificar alteraciones autonómicas en sujetos asintomáticos seropositivos para *Trypanosoma cruzi*, se evaluó la función autonómica cardíaca en 18 donantes de banco seropositivos (11 "Chagas 1" con electrocardiograma normal y siete "Chagas 2" con alteraciones del ritmo o de conducción) y 24 individuos seronegativos. Se realizaron tres pruebas de eferencia parasimpática (frecuencia cardíaca máxima/mínima en

respiración profunda, frío en cara y respuesta presora al frío) y dos de eferencia simpática (respuesta cronotrópica y presora en la mesa inclinada). Durante el procedimiento se registró también el número de variaciones de la frecuencia cardíaca (VFC) utilizando un oxímetro de pulso. Se encontraron diferencias significativas ( $p < 0.033$ ) en la frecuencia cardíaca basal y en las pruebas de respiración profunda, frío en cara y la respuesta presora a la mesa inclinada. La VFC fue menor en el grupo Chagas 2 en la mayoría de las pruebas. La respuesta parasimpática fue menor para el grupo Chagas 2. La función simpática se caracterizó por aumento del tono basal en el grupo Chagas 1. Estos hallazgos sugieren disautonomía en sujetos seropositivos asintomáticos. Se requieren estudios con mejores instrumentos y mayores poblaciones, para consolidar los conocimientos en este campo.

**Introducción**  
La enfermedad de Chagas tiene una alta prevalencia en los países de Suramérica y representa el mayor costo en términos de incapacidad-persona-año en el grupo de enfermedades tropicales (1, 2). El oriente de Colombia reúne las condiciones geográficas y socioeconómicas que se han encontrado asociadas con la transmisión de la enfermedad y es la zona de mayor prevalencia en el país; se calcula que hay 900.000 personas en riesgo de adquirir la infección, lo que representa aproximadamente 30% de la población del área (3,4). A pesar de ello, el conocimiento sobre la enfermedad y los programas de prevención y control

---

Trabajo ganador del premio "Mejor trabajo presentado por residentes", XIV Congreso Colombiano de Medicina Interna, Santa Fe de Bogotá. D.C., 1996.

Dr. Juan Carlos Villar: Residente III de Medicina Interna; Dr. Jorge Leopoldo Peña: Profesor Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina (JLP) y Escuela de Enfermería (LCO); Dr. Luis Carlos Orozco: Profesor Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina (JLP) y Escuela de Enfermería (LCO); Dr. Agustín Vega: Residente I Medicina Interna; Dres.: Hernando León, Johana Paola Contreras, Pilar Maritza Amado, Lina Patricia Pradilla: Estudiantes de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga.

Trabajo financiado por el Hospital Universitario Ramón González Valencia y el Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CINTROP) de la Universidad Industrial de Santander.

son aún insuficientes. Se han hecho descripciones de la presentación clínica y electrocardiográfica de la enfermedad, encontrando un comportamiento similar al de la enfermedad cardíaca crónica en otros países del continente; sin embargo, en éstas el informe de megavisceras digestivas no es frecuente (5-8).

Un aspecto común a la afección cardíaca y digestiva en la enfermedad de Chagas es la lesión de la inervación autonómica, hecho reconocido por diversos autores (9-11) En estadios distintos de su evolución se ha informado disfunción autonómica en la cardiopatía chagásica a través de varios tipos de diseños, llegándose a presentar como un modelo de denervación autonómica (12). Se ha discutido si la neurocardiopatía chagásica puede incidir sobre otros aspectos de la función cardíaca y explica -al menos en parte- la evolución de la enfermedad hasta una falla cardíaca global, con el cuadro clínico que caracteriza a la enfermedad (13-14). No está claro actualmente cuál es la sucesión de eventos fisiopatológicos que a través de la estimulación del sistema inmune por el parásito, llevan a los daños microvasculares del sistema de conducción y de las fibras musculares cardíacas responsables de los trastornos en la perfusión, el ritmo y la contractilidad que se observan clínicamente. De acuerdo con ello se investiga cuál de estos elementos constituye el evento desencadenante, o si coexisten estas lesiones sobre los diferentes tipos de estructuras cardíacas (15, 16). Un conocimiento claro sobre esta secuencia es necesario para intentar un abordaje terapéutico más efectivo.

Con el fin de determinar la existencia de alteraciones de la función autonómica cardíaca en individuos seropositivos para *T. cruzi* sin enfermedad clínicamente manifiesta, se realiza el presente estudio, comparando el comportamiento de cinco pruebas autonómicas en estos sujetos y en un grupo de individuos seronegativos.

### Material y método

El estudio se realizó durante los meses de julio de 1995 a febrero de 1996, con una prueba piloto durante los primeros tres meses. Se realizó un estudio clínico experimental en un grupo de individuos seropositivos y otro de seronegativos a *T. cruzi*, mediante una serie de intervenciones controladas, cuya respuesta refleja la función autonómica. El protocolo fue aprobado por la División de Investigaciones de la Facultad y su Comité de Ética. El grupo de donantes seropositivos entre 18 y 50 años, fue seleccionado por llamado telefónico y entrevista personal. No fueron llamados los donantes seropositivos para *T. cruzi* que fuesen a la vez seropositivos para otros agentes evaluados en la detección rutinaria de anticuerpos en los bancos de sangre. A los seleccionados se les dio a conocer el protocolo y se les pidió su aceptación escrita. Luego fueron remitidos a una consulta para pacientes con enfermedad de Chagas, creada para llevar a cabo el estudio. Allí se les realizó historia clínica, examen físico, evaluación de glicemia, creatinina, electrocardiograma y radiografía del tórax. Todas las radiografías fueron informadas por escrito por un médico radiólogo, que no conocía los propósitos del estudio.

Se realizaron al menos dos pruebas serológicas adicionales confirmatorias en el centro de referencia (ELISA, hemaglutinación indirecta o aglutinación en partículas de látex) siendo una de ellas ELISA en todos los seropositivos. Con esta información se aplicarían los criterios de selección y exclusión (Tabla 1). Los seropositivos fueron divididos en dos grupos: Chagas 1, con electrocardiograma normal y Chagas 2, con algún trastorno del ritmo o de la conducción. El grupo de seronegativos fue seleccionado aleatoriamente del listado de la nómina de trabajadores del hospital y se siguió el mismo proceso de selección.

A todos los sujetos incluidos se les realizaron las siguientes pruebas de función autonómica: frecuencia cardíaca (FC) en reposo por cinco minutos, relación FC máxima / FC mínima durante la respiración profunda controlada (seis ciclos por minuto de 10 segundos de duración durante un minuto); descenso porcentual de la FC durante la prueba de frío en cara (*cold face test*) aplicando hielo sobre la rama oftálmica del trigémino durante un minuto y dejando luego un minuto de recuperación; descenso porcentual de la FC durante la prueba presora al frío (*cold pressor test*) sumergiendo la mano en agua helada (4 a 8°) hasta el nivel de la muñeca durante un minuto y luego dejando un minuto de recuperación; aumento porcentual de la FC durante la prueba de la mesa inclinada (*tilt table test*) y aumento porcentual de la presión arterial diastólica (PAD) durante la misma prueba. La prueba de la mesa inclinada se realizó con tres minutos de re-

## Disfunción autonómica

1. Discrepancia en los resultados de las pruebas serológicas.
2. Edad <18 a >50 años.
3. Síncope en los últimos cinco años.
4. Edema de miembros inferiores grado II o III. Fenómeno de Raynaud.
5. Angina de pecho.
6. Arritmias con inestabilidad hemodinámica
7. Diabetes Mellitus.
8. Hipertensión arterial.
9. Insuficiencia renal.
10. Enfermedad neurológica o mental.
11. Cirugía neurológica, cardíaca o de la columna vertebral.
12. Antecedente de tabaquismo (mayor de 8 años-paquetes). Fumar más de 5 cigarrillos por día.
13. Ingesta de alcohol mayor de 100 ml de bebidas alcohólicas por día o embriaguez con frecuencia $\geq$ a cada dos semanas.
14. Manejo de plaguicidas con frecuencia $\geq$ a cuatro veces al año. La última utilización de plaguicidas debe ser anterior a tres meses antes de la realización de las pruebas.
15. Consumir diariamente medicamentos de acción cardiovascular al menos en los últimos tres meses.
16. Índice de masa corporal (IMC) $> 32$ .
17. Fiebre o enfermedad aguda (en el momento de la realización de las pruebas).
18. FC $> 100$ por minuto en reposo.
19. Frecuencia respiratoria $> 28$ por minuto en reposo.
20. Ingurgitación yugular grado II o III a 30° de inclinación en la camilla.

Tabla 1. Exclusiones para los grupos de estudio.

poso en posición supina, durante los cuales se medían la FC, la presión arterial sistólica (PAS) y la PAD en reposo y luego inclinando al sujeto a 60° por 30 minutos, con registros de PAS, PAD y FC cada tres minutos. Se utilizó para el registro durante la prueba de la mesa inclinada un tensiómetro digital y durante las otras pruebas un oxímetro de pulso, llevándose la secuencia descrita arriba en todos los sujetos en estudio.

Después de las pruebas que utilizaron frío se dejó un periodo de recuperación de cinco minutos, manteniendo la posición supina. Las pruebas de respiración controlada, frío en la cara y presora, fueron repetidas dos veces. Estas pruebas fueron realizadas por investigadores que no conocían el grupo al cual pertenecía el sujeto en estudio. Todas las pruebas fueron realizadas entre las 8 h y las 17 h y a una temperatura ambiente de 22 a 26°C en horas del día. Los sujetos se encontraban en un estado postabortivo mayor de una y menor de tres horas. Todos los sujetos debían sentirse "bien" antes de iniciarse el protocolo. Se consideraron pruebas de eferencia simpática el ascenso porcentual de la FC y de la PAD durante la prueba de la mesa inclinada y pruebas de eferencia parasimpática a la relación FC máxima / FC mínima durante la respiración profunda controlada y al descenso porcentual de la FC durante la prueba de frío en la cara y la prueba presora al frío. Durante las pruebas de reposo, respiración controlada, frío en la cara y presora al frío, se midió el número de variaciones de la FC (VFC) arrojadas por el oxímetro durante el período de

registro. Así, por ejemplo, en un registro de FC del oxímetro: 64, 65, 66, 65, 69, 68. VFC = 5.

### Análisis estadístico

En las pruebas que se realizaron en dos ocasiones se escogió al azar (utilizando una moneda) una de ellas, para incluirla en la tabulación de los datos. Una vez obtenidos se procesaron las variables mencionadas como continuas haciendo comparación entre los grupos mediante la utilización de pruebas no paramétricas. Se realizó el ajuste de Bonferroni para la comparación entre los tres grupos, considerando una diferencia significativa  $p < 0.033$ . Cuando se comparó un grupo en reposo consigo mismo durante alguna de las intervenciones realizadas, se utilizó una prueba T y se consideró significativa una diferencia  $p < 0.05$ . Para la presentación de los resultados se utilizó un programa estadístico para computador personal (STATA versión 195). Se calcularon la mediana y los percentiles 25-75 y 2.5-97.5 de las series de datos. Estas se presentaron en gráficas de "caja" ("Box plot"). También se presentaron gráficas de las diferentes intervenciones relacionando el cambio observado en la variable respectiva durante ellas (vg: % de aumento de la FC durante la prueba de la mesa inclinada) contra el valor de esa variable antes de la intervención (vg: FC basal). En estas gráficas un punto corresponde a cada sujeto en estudio. Para los sujetos seronegativos se presentaron tres líneas de referencia que representaban la media de los datos y un límite superior e inferior dado por dos desviaciones estándar hacia arriba o hacia abajo de la media.

Estas líneas de referencia se mantenían para la gráfica de los otros dos grupos para facilitar la comparación con los seropositivos. Las variables se midieron así: FC en latidos por minuto; PAS y PAD en mm de Hg y porcentaje de cambio de la FC y la PAD respecto a la basal en números enteros.

Las variables independientes que no eran de interés y requerían mayor control previo al análisis de los datos eran la edad y el índice de masa corporal (IMC). Con esta consideración, una vez se terminó el proceso de adquisición de datos, se evaluaron las distribuciones de estas variables. Se encontró coincidencia en los rangos del IMC, pero no en la edad (32 a 50 años para los seropositivos y 19 a 50 años para los seronegativos), por lo cual se inició el procesamiento excluyendo a los seronegativos menores de 30 años. De un grupo inicial de 30 seronegativos, se admitió a los 24 individuos mayores de 30 años.

## Resultados

### *Características de la población en estudio*

Participaron en el estudio 42 sujetos; 24 seronegativos y 18 seropositivos para *T. cruzi*. No hubo ninguna situación adversa que hiciera suspender alguna de las pruebas previstas. Durante el proceso de selección de la muestra fueron excluidos 15 sujetos por cumplir con alguno o varios de los criterios de exclusión, la mayoría por obesidad e hipertensión arterial (datos no presentados). Se excluyó a seis seropositivos y nueve seronegativos. No hubo exclusiones por incongruencia de los resultados de las pruebas serológicas confirmato-

rias. Las características generales de los sujetos estudiados se muestran en la Tabla 2. El IMC y la edad fueron diferentes; sin embargo, las medias de los dos grupos se encontraron en el sitio intermedio del rango admitido (33 a 50 y 30 a 50 años para edad; 19 a 30 y 18 a 31 para IMC en seropositivos y seronegativos respectivamente). La exposición a riesgo epidemiológico fue mayor para los seropositivos. Sin embargo, hubo un alto reconocimiento de los vectores en los dos grupos. Los antecedentes familiares (enfermedad cardíaca, muerte súbita o enfermedad cerebrovascular en menores de 50 años) fueron similares (Tabla 3).

En la valoración clínica se encontró en el interrogatorio: edema de miembros inferiores con el esfuerzo en seis seropositivos y tres seronegativos (todos los sujetos lo referían como grado I, no fue visible al momento del examen en ninguno de ellos); palpaciones en reposo en cinco seropositivos y un control; antecedentes de síncope en un sujeto de cada uno de los grupos, dolor torácico no específico en dos seropositivos y un seronegativo; sensación de ortostatismo en tres seropositivos y dos seronegativos. Ninguno tenía tos crónica. No se encontró al examen físico ortopnea, disnea de esfuerzo o disnea paroxística nocturna en ningún individuo. El examen físico no reveló datos positivos de interés excepto ruidos cardíacos arrítmicos en un seronegativo.

Los exámenes paraclínicos de selección de la muestra revelaron unas cifras de glicemia de  $83.8 \pm 0.64$  y  $85.7 \pm 8.1$  mg/dL y de creatinina en  $0.64 \pm 0.38$  y

$0.76 \pm 0.27$  mg/dL en seropositivos y seronegativos respectivamente

La lectura de los Rx fue calificada como "normal" en la mayoría de individuos de la muestra. Otros hallazgos consignados en el informe no se referían a enfermedad cardiopulmonar activa. En ningún caso se anotó aumento del índice cardiotorácico. La evaluación electrocardiográfica reveló anomalías en siete seropositivos y ocho seronegativos. Todos los sujetos incluidos se encontraban en ritmo sinusal. El hallazgo más frecuentemente encontrado fue el trastorno inespecífico de la conducción intraventricular. En ninguno de los electrocardiogramas la duración del QRS fue mayor de 0.014 seg (Tabla 4).

### *Pruebas de función autonómica*

La frecuencia cardíaca basal se encontró significativamente más alta en el grupo Chagas 1 ( $p=0.029$ ) respecto a los controles. En la gráfica de la FC basal respecto a la diferencia FC (máxima - mínima) en reposo se puede observar tendencia a una mayor FC en el grupo Chagas 1 y una FC baja con un rango estrecho de FC durante el registro de cinco minutos en el grupo Chagas 2 (Figuras 1 y 2).

En las pruebas de referencia parasimpática hubo diferencias significativas en la relación de FC máxima/mínima durante la respiración profunda ( $p=0.022$ ) y en el descenso porcentual de la FC en la prueba de frío en cara ( $p=0.019$ ) en el grupo Chagas 2 respecto a los seronegativos. No se encontró diferencia significativa en la prueba pre-sora al frío, aunque se observó

Disfunción autonómica

	Edad	IMC	Sexo	
			M	F
Sero-(24)	36,6±5.9	23,6±3.0	11	13
Sero+(18)	42,0±5.3	25,9±2.6	8	10

Tabla 2. Características de los grupos de estudio.

	Años Santander	Años Z. rural	Reconoce vectores	Antec. Fam.
Sero-(24)	31.5±11.6	10±9.3	17/24	3/24
Sero+(18)	38.6±7.9	28.5±16.7	12/18	3/18

Tabla 3. Factores de riesgo epidemiológico en los grupos.

	Sero-(24)	Sero+(18)
Trastornos inespecíficos de conducción intraventricular*	4	4
Imagen de BRDHH*	1	3
Bradicardia sinusal	3	2
Extrasístoles ventriculares	0	
Bloqueo A-V	0	0
Fibrilación auricular	0	0
HASI	0	0
BRIHH	0	0

BRDHH: Bloqueo de rama derecha del haz de Hiss; BRIHH: Bloqueo de rama izquierda del haz de Hiss; HASI: Hemibloqueo anterosuperior izquierdo; \*:QRS < 0.014 segs.

Tabla 4. Hallazgos electrocardiográficos entre los grupos de estudio.

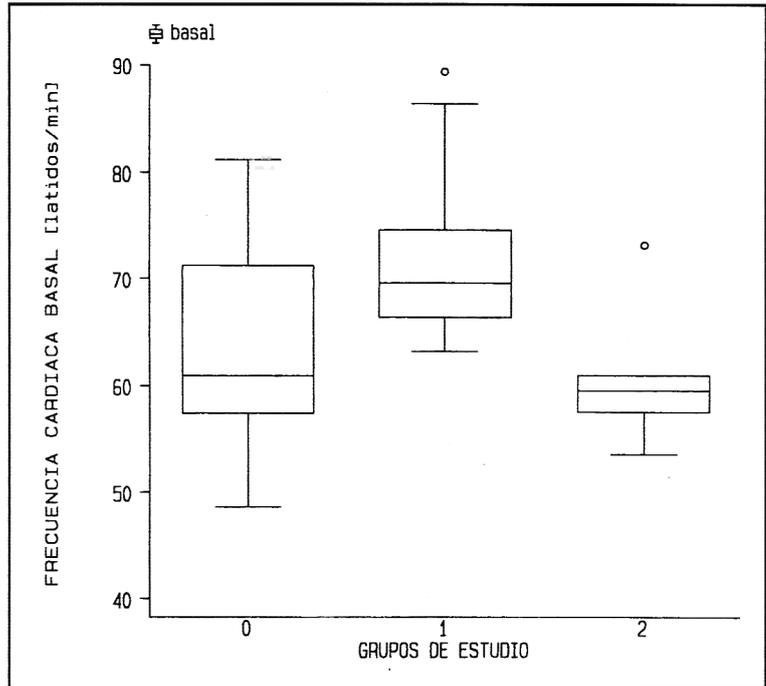


Figura 1. FC basal en los tres grupos. Se observa una FC significativamente mayor en el grupo Chagas 1 respecto a los seronegativos (p=0.029). 0=Seronegativos. 1= Chagas 1. 2= Chagas 2.

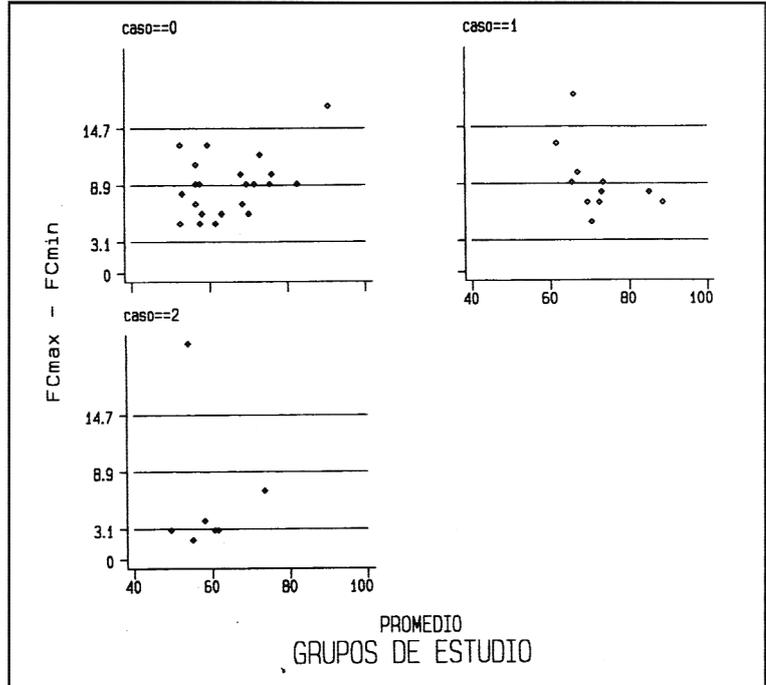


Figura 2. FC basal Vs diferencia (FC máxima-FC mínima) en reposo. Cada punto corresponde a un sujeto del estudio. Las líneas horizontales corresponden a la media en el centro y a dos desviaciones estándar hacia arriba y hacia abajo de la gráfica Caso=0 (seronegativos). Caso-1: Chagas 1. Caso=2: Chagas 2. El grupo de seronegativos presenta una distribución normal. La FC basal es más baja y tiene una diferencia más estrecha en el grupo Chagas 2. El grupo Chagas 1 tiene FC mayores.

una tendencia similar (Figuras 3, 4 y 5).

En las pruebas de eferencia simpática se notó una respuesta cronotrópica menor en el grupo Chagas 1, partiendo de FC mayores. Los sujetos Chagas 2 parten de FC basales menores, pero tienen un mayor aumento de la FC en la prueba de la mesa inclinada (Figura 6). En los seropositivos de ambos grupos la respuesta presora se encuentra por debajo de la mediana de los seronegativos (Figura 7). Es de notar el descenso de la PAS en los sujetos Chagas 2. a diferencia de los otros dos grupos de estudio, en donde el cambio de PAS durante la inclinación se distribuye normalmente (Figura 8).

#### Variaciones de la frecuencia cardíaca (VFC)

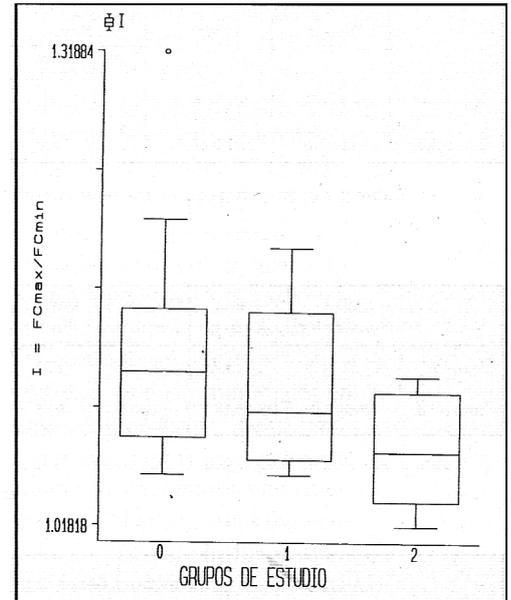
Como se presenta en la Tabla 5 y la Figura 9, la VFC del subgrupo Chagas 2 fue más baja en las cuatro pruebas (con significación en el reposo, la respiración controlada y prueba de frío en cara). Con los diferentes estímulos, el grupo de seronegativos aumentó su VFC ( $p < 0.05$  en las tres intervenciones); sin embargo, los seropositivos no cambian VFC respecto a su comportamiento en reposo en algunas de ellas.

#### Discusión

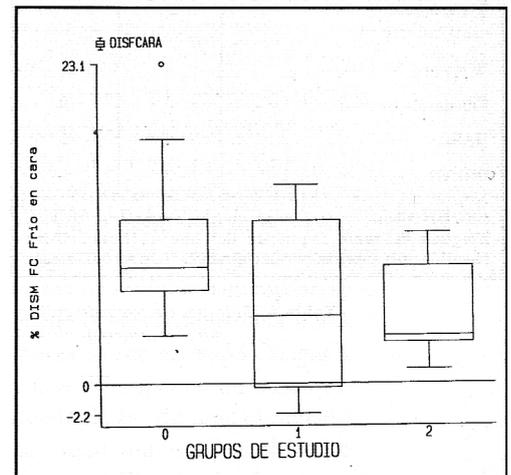
El presente estudio aborda uno de los aspectos de la historia natural de la infección humana por *T. cruzi*, enfermedad que aún no se entiende completamente. Es necesaria una mayor evaluación clínica, en particular de la función autonómica de sujetos seropositivos en nuestro país. Este es el primer estudio clínico experimental en esta dirección realizado en Colombia.

La mayoría de los sujetos con infección por *T. cruzi* estudiados en su función autonómica tienen falla cardíaca, trastornos digestivos o alteraciones electrocardiográficas definidas como compatibles con las encontradas en la enfermedad crónica. Los estudios de función autonómica realizados en sujetos en la fase indeterminada definida por la OMS (asintomáticos, electrocardiograma y radiografía del tórax normales) son escasos. Una de las formas de presentación de la enfermedad es la muerte súbita, como primera manifestación. Este hecho pudiera tener relación con la disautonomía cardíaca informada (17, 18). Reconocer trastornos de la función autonómica en individuos seropositivos para *T. cruzi*, que se encuentren en la fase indeterminada puede ser útil para la identificación precoz de potenciales enfermos. También permitiría contribuir a recolectar información con la cual se pueda construir un modelo de historia natural de la enfermedad de Chagas de manera más sólida.

El estudio de la función autonómica viene adquiriendo creciente importancia y desarrollo. No obstante, su abordaje clínico es complejo y afronta varios problemas: la falta de pruebas que separen adecuadamente los diferentes componentes de las respuestas reflejas, la cantidad de factores intrínsecos (ingesta reciente, estado emocional, sueño, función tiroidea, etc.) y extrínsecos (calidad de las maniobras, temperatura del agua utilizada en las pruebas de frío, temperatura ambiente, etc.) que pueden influir sobre los resultados y la carencia de protocolos de utilización universal, hacen necesari-

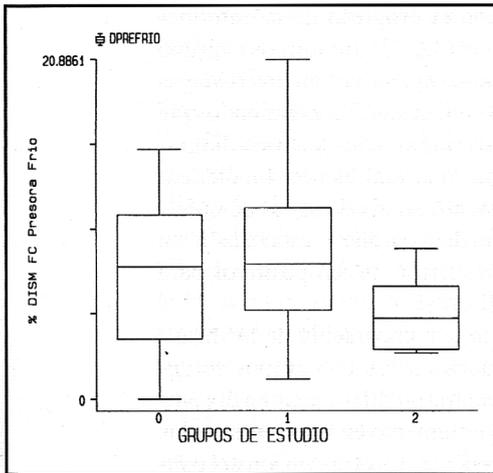


**Figura 3.** FC máxima / FC mínima durante la respiración profunda controlada. El grupo Chagas 2 tiene un valor significativamente más bajo ( $p=0.022$ ) respecto a los seronegativos.

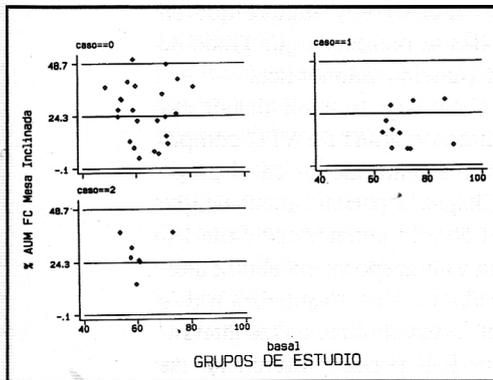


**Figura 4.** Porcentaje de disminución de la FC en la prueba de frío en cara. Chagas 2 fue más bajo que los seronegativos ( $p=0.019$ ).

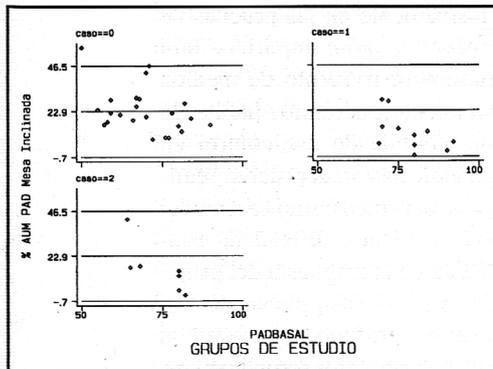
Disfunción autonómica



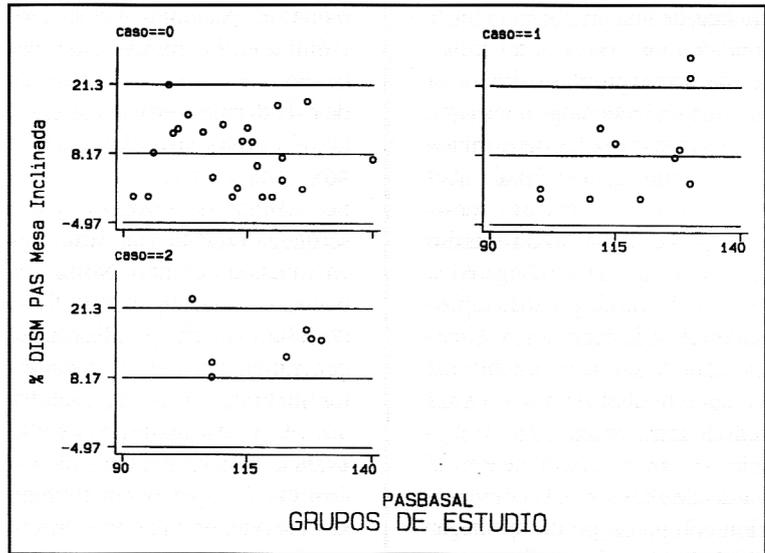
**Figura 5.** Porcentaje de disminución de la FC en la prueba presora al frío. No hubo diferencias estadísticas significativas entre los grupos. Nótese la persistencia del patrón de respuestas disminuidas en el grupo Chagas 2.



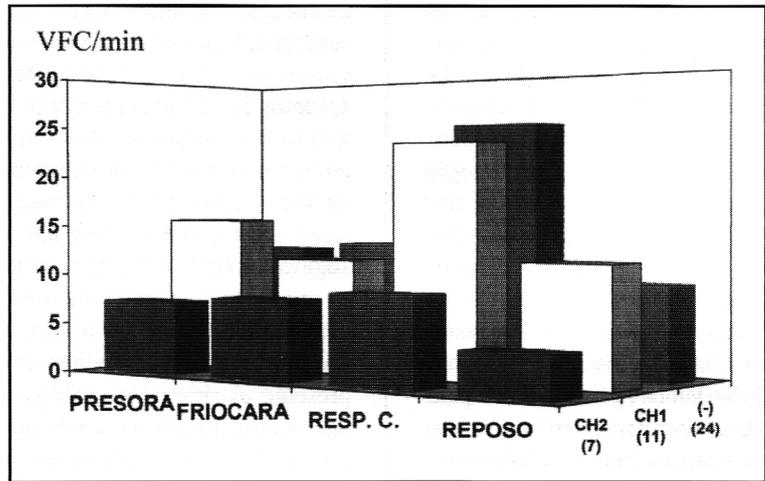
**Figura 6.** Porcentaje de aumento de la FC Vs FC basal en la mesa inclinada. Hay una FC en valores más bajos en el grupo Chagas 2 con mayores respuestas cronotrópicas mientras el grupo Chagas 1 FC más altas y respuestas cronotrópicas más bajas.



**Figura 7.** Porcentaje de aumento de la PAD respecto a la PAD basal en la mesa inclinada. Los grupos de seronegativos tienden a respuestas presoras disminuidas en relación con el promedio de los seronegativos.



**Figura 8.** Porcentaje de disminución de la PAS basal en la mesa inclinada. El grupo Chagas 2 no mantiene, más aun, tiende a disminuir su PAS durante la prueba.



**Figura 9.** VFC /min de los grupos durante el protocolo. Nótese la menor variabilidad del subgrupo Chagas 2 en todas las pruebas. Seronegativos: líneas oblicuas. Chagas 1: en blanco. Chagas 2: cuadrícula.

Grupo(N)	Basal	Resp C	Frío en cara	Mano en frío
Sero-(24)	9.32	25.08	12.90	12.25
CH1(11)	11.67	23.09	11.5*	15.41*
CH2(7)	[4.11]	[8.86]	[7.93*]	7.29

[ ] = p<0.03 comparando Chagas 2 y seronegativos. \* = p>0.05 en una prueba T al comparar el comportamiento del grupo en una intervención respecto a sí mismo en condiciones basales.

**Tabla 5.** Promedio de las VFC/minuto para cada prueba.

ría más de una prueba para tener una idea más precisa del carácter de las respuestas e imponen la utilización de rangos, más que de parámetros de corte estrictos para establecer los límites normales (19-24). Con estas consideraciones se diseñó un estudio en seropositivos y seronegativos, realizando varias pruebas reproducibles y de bajo costo. Creemos que la falta de sensibilidad y especificidad de las pruebas individuales practicadas se disminuye con la combinación de varias de ellas y con la comparación con un grupo de seronegativos. Intentando resolver estas dificultades, en los últimos años se viene utilizando como un método no invasivo, preciso y reproducible, el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), que podría diferenciar las influencias autonómicas diversas sobre la frecuencia cardíaca. Esta metodología se encuentra en proceso de desarrollo y estandarización (25). Ha sido utilizada principalmente en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria en todas sus presentaciones, donde ha demostrado su utilidad para identificar pacientes con riesgo de eventos fatales (26-36). La función autonómica en la enfermedad de Chagas se ha estudiado a través de la mayoría de pruebas convencionales de función autonómica y en pocos estudios se ha evaluado la VFC (37, 38). Para el registro de la VFC recurrimos al oxímetro de pulso, una tecnología de detección indirecta adaptada para tal fin. Con ella solamente se midió el número de variaciones, sin hacer un análisis de los intervalos de tiempo entre los latidos sucesivos. En la enfermedad de Chagas, especial-

mente en pacientes con la fase crónica, varios autores han practicado la mayoría de las pruebas de este diseño y existe suficiente soporte para su utilización (39, 40).

Los grupos de seropositivos y seronegativos fueron similares en su estado clínico. No se encontraron hallazgos sugestivos de falla cardíaca o enfermedad general en ninguno de los sujetos incluidos. Las anomalías electrocardiográficas en la evaluación de los sujetos incluidos son los que habitualmente se observan en la población general asintomática, destacándose que no hubo alteraciones mayores de la conducción intraventricular ( $QRS > 0.014$  segundos) en ninguno de ellos. Como se esperaba, los seropositivos tuvieron una mayor exposición epidemiológica a la enfermedad que los seronegativos. No obstante, hubo una alta proporción de reconocimiento de los vectores y antecedentes familiares sugestivos de la enfermedad en el grupo de seronegativos, que demuestran la presencia endémica en la región y ponen de presente el riesgo de enfermedad transfusional, que dio lugar a la detección rutinaria de anticuerpos en donantes de banco. El electrocardiograma de los seropositivos no tuvo las alteraciones informadas previamente en los sujetos con enfermedad de Chagas crónica sintomática en nuestro medio (41). Los hallazgos electrocardiográficos no difieren en los pacientes seropositivos en esta fase de la enfermedad con los de la muestra de seronegativos estudiados. Basados en la observación de mayor proporción de anomalías electrocardiográficas en relación

con el progreso de la enfermedad (42, 43), dividimos el grupo de seropositivos en dos (Chagas 1 y Chagas 2), asumiendo que los sujetos con electrocardiograma anormal tienen hipotéticamente un nivel mayor de enfermedad cardíaca asociada a su condición de seropositivos para *T. cruzi*.

En la comparación de los resultados en los dos grupos se encontraron diferencias en el comportamiento en la mayoría de las pruebas. La observación del conjunto de los resultados de las variables de nuestro estudio permite concluir que hubo un comportamiento diferente en los seropositivos y sugiere que en ellos se presenta algún grado de disfunción autonómica.

¿Cuál es la característica de esa disautonomía? La VFC comparativamente menor en el grupo Chagas 2 permite plantear que el control autonómico de la FC en este grupo se encuentra alterado. La VFC evaluada a través de la variabilidad de los intervalos R-R permite diferenciar las influencias autonómicas sobre la FC de acuerdo con su magnitud y frecuencia (análisis espectral de la VFC). Aunque en nuestro estudio se registró la VFC exclusivamente en las pruebas de eferencia parasimpática, con nuestro instrumento de medida solamente podríamos hablar de una pérdida de ese control en general. Las otras pruebas realizadas permiten complementar el análisis. Hubo diferencia estadística en la respuesta del grupo Chagas 2 en las pruebas de respiración profunda y frío en la cara respecto a los seronegativos. Esto permite sugerir que podría haber una denervación parasimpática en seropositivos, previa

al desarrollo de la enfermedad clínica.

Las pruebas de respiración profunda y de frío en cara evalúan las aferencias y eferencias vagales de manera directa. No se observó el mismo comportamiento en la prueba presora al frío en donde la disminución de la FC es el producto de la participación de otros mecanismos (respuesta presora ante el estímulo del frío y disminución de la FC como consecuencia de la activación del barorreflejo). Por todo esto se puede también plantear que la observación de una FC basal más baja en los Chagas 2 (el grupo que tiene una menor respuesta vagal) no corresponde a un mayor tono vagal como fue planteado anteriormente (44). Se observó también un comportamiento diferente en las pruebas de eferencia simpática en los seropositivos. La mayor frecuencia cardíaca basal en ellos podría significar un mayor tono simpático en reposo en Chagas 1 (FC significativamente mayor que en los seronegativos). Iosa ha encontrado niveles aumentados de NE plasmática en sus grupos de seropositivos sin falla cardíaca (45). Este posible aumento del tono simpático no es atribuible a denervación parasimpática. Si fuera esta la explicación, sería el grupo Chagas 2 el que tendría la FC mayor. Se ha planteado que este estado de denervación parcial con una mayor respuesta neuroendocrina es el responsable del aumento compensatorio observado en los niveles de norepinefrina (13). Amorim y Marín Neto han descrito hallazgos similares, atribuyéndolos al resultado de la denervación parasimpática con "predominio adrenérgico" (46,

47). El grupo Chagas 2 exhibe una FC basal más baja que los seronegativos, quizá en relación a un menor tono simpático basal. Siendo usual el hallazgo de FC muy bajas en la enfermedad, con estos hallazgos y el conjunto de esos informes puede plantearse como hipótesis que la denervación autonómica parasimpática acompaña la evolución de la enfermedad y tiene carácter progresivo. La función simpática estaría caracterizada por una denervación parcial adrenérgica que se expresa como un aumento del tono simpático basal, pero con falta de respuesta a los estímulos (como ocurre con la respuesta cronotrópica en la mesa inclinada del grupo Chagas 1) que luego podría decaer a lo largo de la evolución de la enfermedad.

La respuesta eferente simpática fue analizada considerando dos variables cualitativamente diferentes: la respuesta presora (mediada por receptores alfa) en la cual ambos grupos de seropositivos tuvieron una respuesta menor que los seronegativos y la respuesta cronotrópica (mediada por receptores beta) en la cual no hubo diferencia en el comportamiento entre los seropositivos y seronegativos. Ambos grupos de seropositivos se caracterizaron por menor reactividad vascular ante el estrés ortostático y el grupo Chagas 2 evidenció una relativa incapacidad para sostener la PAS durante la prueba. La observación de una baja prevalencia de hipertensión y la falta de correlación entre la edad y el peso en relación con la presión arterial, ya fueron establecidas en Argentina en un estudio epidemiológico en los sujetos con enfermedad

crónica (48). Podría afirmarse que de existir una denervación simpática en la enfermedad de Chagas, ésta se ubica sobre los receptores alfa adrenérgicos. Esta hipótesis, aun sin comprobación experimental, ha sido también planteada (40). Amorim y Marín-Neto proponen el aumento crónico de la resistencia vascular sistémica como factor contribuyente al desarrollo de una forma dilatada de cardiopatía (39). Esta sería la expresión de la denervación parcial con aumento de la respuesta neuroendocrina planteada antes. Es interesante que en la prueba de la mesa inclinada la respuesta cronotrópica del grupo Chagas 2 se caracterizó por partir de una FC de base menor, pero con un aumento mayor que el del grupo Chagas 1 que partía de FC mayores, pero reaccionaba menos que los seronegativos. Una respuesta exagerada ante un estímulo de una estructura neural lesionada se conoce como el fenómeno de hipersensibilidad por denervación (Ley de Cannon), que también ha sido planteada como explicación a respuestas supranormales en pruebas autonómicas (49). En sujetos chagásicos con enfermedad clínica, Iosa encontró una respuesta presora superior a la normal en la prueba presora al frío, que atribuyó a este fenómeno (13).

Con estos resultados surge la inquietud de estudiar más profundamente la respuesta simpática en la fase no sintomática de la enfermedad de Chagas. Este aspecto tiene además mucha importancia desde el punto de vista de la historia natural, pues se ha visto que es en este período cuando se presenta mayor cantidad de muertes por la enferme-

dad (17). El fenómeno de la muerte súbita, las taquicardias y los síntomas sugestivos de hiperactividad adrenérgica en los seropositivos sin falla cardíaca es ampliamente reconocido, aunque en autopsias de este grupo de pacientes se encuentran corazones con infiltrado inflamatorio focal y nidos de parásitos, que podrían ser potenciales focos productores de arritmias fatales (50,51). Por otra parte, cada vez se acumula mayor experiencia para demostrar el beneficio de los bloqueadores beta adrenérgicos en la prevención de la muerte súbita postinfarto y en los individuos hipertensos (52). La enfermedad de Chagas puede ser un modelo biológico de muerte súbita, como producto de la hiperactividad adrenérgica derivada de la denervación parcial. De encontrarse con mayor consistencia el hallazgo de aumento del tono simpático en los estadios iniciales de la enfermedad, podrían intentarse ensayos terapéuticos en esa dirección.

### Conclusión

La discusión anterior hace pensar en resumen que la disautonomía cardíaca existe en la enfermedad de Chagas desde etapas previas a la presentación del cuadro clínico y puede ser un determinante de la expresión de la enfermedad al repercutir sobre los otros aspectos de la función cardíaca secundariamente. Es preciso realizar estudios con mayores muestras y mejores instrumentos de medida de la respuesta autonómica y sus diferentes componentes, especialmente los elementos de control simpático. Estos pueden contribuir a un mejor entendimiento de la evolución de la enferme-

dad y a establecer algunos criterios para su tratamiento.

### Summary

Chronic Chagas' disease is characterized by microvascular lesions and impaired contractile and autonomic cardiac function. However, the pathophysiological sequence that determine its development remains unclear. This study was designed to identify autonomic dysfunction in asymptomatic T. cruzi seropositive subjects. Autonomic cardiac function was evaluated in 18 seropositive blood bank donors (11 "Chagas 1", with a normal electrocardiogram and 7 "Chagas 2", with any rhythm or conduction disturbances) and 24 seronegative volunteers. Three tests for parasympathetic response (maximal/minimal heart rate during deep breathing, cold face test and cold pressor test) and two tests for sympathetic response (chronotropic and pressor response during head-up tilt test) were evaluated. By means of pulse-oximeter, the heart rate variations (HRV) during the procedure were recorded. Significant differences ( $p < 0.033$ ) were found in basal HR, deep breathing test, cold face test and pressor head-up tilt test responses. The HRV were lower in Chagas 2 group in most tests. Parasympathetic responses were lower for Chagas 2 group. The sympathetic function was characterized by upper basal tone in Chagas 1 group. These findings suggest dysautonomia in asymptomatic seropositive individuals. Better diagnostic tools and more studies of population groups are required for a solid knowledge in this matters.

### Agradecimientos

Los autores agradecen muy especialmente al Hospital Universitario Ramón González Valencia y especialmente a su Banco Metropolitano de Sangre y a la enfermera Digna Luz Rubiano, jefe de consulta externa del hospital, por su inmensa colaboración en la recolección y selección de los sujetos estudiados. Al Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CINTROP), por su soporte técnico. A los Doctores. Germán Darío Moreno, Marjorie Ortega, Sandra Millán e Ingrid Slendy Parra por la revisión de la literatura previa al diseño del estudio; al Dr. Leonelo Enrique Bautista Lorenzo MPH, por su asesoría metodológica durante el presente estudio.

### Referencias

1. Marly D, Wanderley V. Epidemiología da doença de Chagas. *Rev Soc Cardiol Estado de Sao Paulo* 1994; **2**: 77-84.
2. Schmunis G. American tripanosomiasis as a public health problem. En "Chagas" disease and the nervous system" PAHO. Washington. Pan American Health Organization *Sci Pub* 1994; **547**: 3-29.
3. WHO Control of Chagas disease. Report a WHO expert committee Geneva WHO. *Tech Rep Ser* 1991; **811**: 1-95.
4. Corredor A. Situación epidemiológica de tripanosomiasis americana en Colombia. En Curso Taller Nacional de enfermedad de Chagas CINTROP-UIS, Bucaramanga, 1993.
5. Ucrós H, Rocha H, Duque M. Consideraciones clínicas, epidemiológicas y parasitológicas sobre 141 seropositivos de enfermedad de Chagas. *Antioquia Médica* 1971; **21**:629-673.
6. Angulo VM, Celis A, Chaves AM. Miocardiopatía Chagásica en Santander Aspectos epidemiológicos y clínicos. *Biomédica* 1987; **1**: 80-81.
7. Chaves AM, Celis A, Angulo VM. Miocardiopatía Chagásica en Santander. Aspectos electrocardiográficos. *Biomédica*. 1987; **1**: 79-80.
8. Rocha H, Ucrós H, Duque M. Alteraciones digestivas en la enfermedad de Chagas. *Antioquia Médica* 1971; **21**: 675-687.
9. Mott KE, Hagstrom JWC. The pathologic lesions of the cardiac autonomic nervous system in chronic Chagas' myocarditis. *Circulation* 1965; **31**: 273-86.
10. Köberle F. Patogenia da moléstia de Chagas. *Rev Goiana Med* 1957; **3**: 155-180.
11. Lazzari JO. Autonomic nervous system alterations in Chagas disease: Review of the literature. En: "Chagas" disease and the nervous system". PAHO. Panamerican Health Organization Washington. *Sci Pub* 1994; **547**: 7296.
12. Amorim DS, Manco JC, Gallo Jr L, et al. Chagas' heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. *Mayo Clin Proc* 1982; **57**: 48-60.
13. Iosa D, Dequattro V, De ping-Lee D, et al. Pathogenesis of cardiac neuromyopathy

## Disfunción autonómica

- in Chagas' disease and the role of the autonomic nervous system. *J Auton N Syst* 1990; **30**: S83-S88.
14. Fuenmayor AJ, Rodríguez L, Torres A, et al. Valsalva maneuver; a test of the functional state of cardiac innervation in chagasic myocarditis. *Int J Cardiol* 1988; **18**: 351-355.
  15. Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease (Edit). *Am Heart J* 1990; **120**: 233-236.
  16. Marim-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, et al. Myocardial perfusion abnormalities in Chronic Chagas disease as detected by thallium 201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1992; **69**: 780-784.
  17. Laranja FS, Dias E, Nobrega G, et al. Chagas disease: a clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation* 1956; **14**: 1035-1060.
  18. Ramos S, Matturi L, Rossi L, et al. Lesions of mediastinal paraganglia in chronic chagasic cardiomyopathy: cause of sudden death? *Am Heart J* 1996; **131**:417-420.
  19. Low P. Autonomous nervous system. *J Clin Neurophysiol* 1993; 14-27.
  20. Echeverry D, Morillo C, Bohórquez R, et al. Evaluación del sistema nervioso autónomo en personas asintomáticas. *Acta Med Col* 1992; **17**: 81 -85.
  21. Henrich WL. Autonomic dysfunction. *Arch Intern Med* 1982; **142**: 339-344.
  22. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1980; **92**: 308-311.
  23. McLeod JG, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system: Part I Pathophysiology and clinical features. *Ann Neurol* 1987; **21**: 419-430.
  24. McLeod JG, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system: Part 2. Investigation and treatment. *Ann Neurol* 1987; **21**: 519-529.
  25. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; **93**: 1043- 1065.
  26. Van Ravenswaaij-arts CMA, Kollée LAA, Hopman JCW, et al. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993; **118**: 436-447
  27. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, et al. Time domain measurements of heart rate variability. *Card Clin North Am* 1992; **10**: 487-495.
  28. Bonaduce D, Marciano F, Petretta M, et al. Effects of converting enzyme inhibition on heart period variability in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; **90**: 108-113.
  29. Zolt Ori, Monir G, Weiss J, et al. Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Card Clin North Am* 1992; **10**: 499-533.
  30. Hayano J, Sakakibara Y, Akira Y, et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; **67**: 199-204.
  31. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; **81**: 537-547.
  32. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, et al. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease: its relation to angiographic severity. *Circulation* 1990; **81**: 1217-1224.
  33. Huang J, Sopher M, Leatham E, et al. Heart rate variability depression in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1995; **130**: 772- 779.
  34. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, et al. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987; **60**: 1239-1245.
  35. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Multicenter Postinfarction Research Group. *Am J Cardiol* 1987; **59**: 256-262.
  36. Pipilis A, Flather M, Ormerod O, et al. Heart rate variability in acute myocardial infarction and its association with infarct size and clinical course. *Am J Cardiol* 1991; **67**: 1137-1139.
  37. Guzzetti S, Iosa D, Pécis M, et al. Impaired heart rate variability in patients with chronic Chagas' disease. *Am Heart J* 1991; **121**: 1727-1734.
  38. Guzzetti, S, Iosa D, Pécis M, et al. Effects of sympathetic activation on heart rate variability in Chagas' patients. *J Auton Nerv Syst* 1990; **30**: 79-82
  39. Amorim, DS, Marin-Neto, JA. Alteracoes funcionais do sistema nervoso autonomo na doenca de Chagas. *Rev Soc Cardiol Estado de Sao Paulo* 1994; **2**: 106-117.
  40. Iosa D. Chronic chagasic cardioneuropathy: pathogenesis and treatment. En "Chagas' disease and the nervous system". PAHO. Panamerican Health Organization Washington. *Sci Pub* 1994; **547**: 99-148.
  41. Villar JC, Ocaziones RE, Chaves AM, González CI, Angulo VM. Análisis del electrocardiograma de superficie de una serie de pacientes con miocardiopatía y serología positiva o negativa para *Trypanosoma cruzi* (Resumen). *Biomédica* 1993; **1**: 183.
  42. Maguire JH, Mott KE, Lehman JS, et al. Relationship of electrocardiographic abnormalities and seropositivity to *Trypanosoma cruzi* within a rural community in Northeast Brazil. *Am Heart J* 1983; **105**: 287-294.
  43. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, et al. Treatment of chronic Chagas disease with benzimidazole: clinical and serologic evolution of patients with long term follow-up. *Am Heart J* 1994; **127**: 151-162
  44. Chagas C, Villela E. Forma cardíaca de tripanosomiasis americana. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1922; **14**: 5-61.
  45. Iosa D, De Quattro V, De Ping-Lee D, et al. Plasma norepinephrine in Chagas disease cardioneuropathy: a marker of progressive dysautonomia. *Am Heart J* 1989; **117**: 882-887.
  46. Marin-Neto JA, Gallo Jr L, Manco JC, et al. Mechanisms of tachycardia on standing: studies in normal individuals and in chronic chagas heart patients. *Cardiovasc Res* 1980; **14**: 541 -550.
  47. Amorim DS, Godoy RA, Manco JC, et al. Effects of acute elevation in blood pressure and of atropine on heart rate in Chagas disease. *Circulation* 1968; **38**: 289-294.
  48. Palmero HA, Caeiro TF, Iosa DJ. Effect of Chagas' disease on arterial blood pressure. *Am Heart J* 1979; **97**: 38-42.
  49. Watkins PJ, Mackay JD. Cardiac denervation in diabetes neuropathy. *Ann Intern Med* 1980; 304-307.
  50. Pereira Barretto AC, Mady Ch, Artega-Fernández E, et al. Right ventricular endomyocardial biopsy in chronic Chagas disease. *Am Heart J* 1986; **111**: 307-312.
  51. Andrade Z, Lopes ER, Prata SP. Alteracoes do sistema de condução do coração em chagásicos acometidos de morte repentina. *Arq Bras Cardiol*. 1987; **48**:5-9.
  52. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, et al. B-Blockers and sudden cardiac death. *Ann Intern Med* 1995; **123**: 358-367.