

# Anticuerpos Antirreceptores a Neurotransmisores y su Correlación con la Alteración de la Dispersión del QT y de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

J. Mitelman<sup>(1)</sup> L. Gimenez<sup>(1)</sup> L. Acuña<sup>(1)</sup> M. Tomasella<sup>(2)</sup> F. Cicarelli<sup>(2)</sup> O. Pugliese<sup>(3)</sup>  
C. Sturgeon<sup>(3)</sup> J. Carradori<sup>(4)</sup>

Reblampa 78024-417

Mitelman J, Gimenez L, Acuña L, Tomasella M, Cicarelli F, Pugliese O, Sturgeon C, Carradori J. Anticuerpos antirreceptores a neurotransmisores y su correlación con la alteración de la dispersión del QT y de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Reblampa* 2006; 19(3): 155-162.

**RESUMEN:** **Objetivos:** Estudiar la asociación entre las alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC); dispersión del qt y la presencia de anticuerpos antirreceptores a neurotransmisores en la enfermedad de Chagas (con o sin cardiopatía). **Material y Métodos:** En una muestra de 241 individuos, se incluyeron 108 pacientes chagásicos en período indeterminado; 102 con cardiopatía grupo A (clasificación del Consejo de Enfermedad de Chagas y Miocardiopatías Infecciosas Dr. Salvador Mazza) y 31 controles no chagásicos. En ellos la infección se detectó con tres reacciones serológicas positivas, se determinó la presencia de IgG anti-RA con el método ELISA y alteraciones de la VFC por Holter de 24 hs y la dispersión del qt por medición electrocardiográfica. **Métodos estadísticos:** Chi cuadrado; Odd Ratio; prueba de Mantel y Haenszel; regresión logística múltiple. **Resultados:** El 31% de los indeterminados (34 casos) presentan AcsRN positivos. De estos pacientes 20 (58%) tienen valores iguales o mayores a 65 mseg en la DQT y 23 (67%) tienen valores iguales o menores a 100 ms en la DS de la SDNN. Dispersión del QT  $\geq$  a 65 ms y AcArN positivos 20 ptes (95.2%) y 1 con AcArN negativo (4.8%). 28 pacientes tenían alteración de la VFC (SDNN <100 ms) de los cuales 23 (82%) tenían AcArN positivos y 5 negativos (15%). Se puede observar que entre los pacientes calificados como indeterminados la distribución etérea es homogénea mientras que el número de individuos con AcsRN positivos y valores anormales de DQT o SDNN crece con la edad. **Conclusiones:** La presencia de IgG anti-RA, de alteraciones de la VFC y de la dispersión del QT fue más significativa con mayor edad y cardiopatía. En la etapa indeterminada se encontró presencia de anticuerpos antireceptores anti-neurotransmisores en un porcentaje significativo, lo que sugeriría que su presencia es un indicador precoz de Disautonomía y sus complicaciones (arritmias severas, muerte súbita y falla cardíaca). Posiblemente los datos obtenidos nos permitirían inferir que la inclusión de estos test dentro de un algoritmo de estudio del infectado y enfermo chagásico, nos posibilitaría separar un grupo de alto riesgo de evolución de la enfermedad.

**DESCRITORES:** chagas indeterminado, cardiopatía tipo A, variabilidad de la frecuencia cardíaca, anticuerpos antireceptores a neurotransmisores, dispersión del QT.

(1) Unidad de Cardiología Hospital Dr. Teodoro Álvarez e Área de Investigación, Instituto Universitario de Ciencias de la Salud, Fundación Barceló (IUCS).

(2) Unidad de Cardiología, Hospital Dr. Teodoro Álvarez.

(3) Unidad de Cardiología e Laboratorio Hospital Dr. Teodoro Álvarez e Área de Investigación, Instituto Universitario de Ciencias de la Salud, Fundación Barceló (IUCS).

(4) Laboratorio Lemos S.R.L.

Dirección para correspondencia: Avenida Belgrano 2124/Capital Federal.

Trabajo recibido el 05/2006 y publicado el 09/2006.

## INTRODUCCIÓN

La Tripanosomiasis americana es una de las endemias más importante de las Américas. Las distintas manifestaciones clínicas, descritas ya por su descubridor Carlos Chagas, son escasas en la mayoría de los infectados, excepto cuando llevan a la falla cardíaca. Un 25 a un 35% de los infectados desarrollan una miocardiopatía con diferentes evolutividades en ritmo, lesiones, expresiones signológicas, que cuando concluyen con la muerte del afectado, lo hacen mediando una arritmia aguda con deceso súbito o mediando una insuficiencia cardíaca progresiva<sup>1,2</sup>.

Distintos factores etiopatogénicos han sido descritos como responsables de los daños provocados por esta parasitosis. Las lesiones que se revelan en la estructura y el funcionamiento del sistema nervioso autónomo con las consecuentes manifestaciones disautonómicas han llevado a caracterizar a la enfermedad de Chagas como una neuromiocardiopatía<sup>3-8</sup>.

La muerte súbita, la más frecuente forma de extinción de los parasitados que suele ocurrir en la plenitud vital y social de los afectados, ha llevado a caracterizar la enfermedad, popularmente, como un “**mal**”, algo así como un daño mayor, sin antecedentes y de efectos inesperados.

Esta vulgarización de la patología es expresiva también de la dificultad que han tenido las ciencias médicas para anticiparse a los eventos fatales revelando los indicadores de riesgo que podrían predecirlos ayudando a modificar los pronósticos mediando las acciones terapéuticas posibles en forma oportuna.

En la última década se han intensificado las investigaciones cardiológicas, que procuran encontrar y jerarquizar anomalías signológicas capaces de indicar un potencial riesgo de falla cardíaca brusca.

Al inicio de 2001, Anis Rassi llamó la atención sobre el peso médico y sanitario de la muerte súbita en Chagas. En ese mismo trabajo se ordenan los mayores y menores signos predictivos descriptos hasta entonces, y se alerta sobre la necesidad de estudiar sistemáticamente las implicancias de anomalías en la variabilidad de la frecuencia y la dispersión del QT<sup>1</sup>.

En el 2003 un grupo de investigadores cariocas publican dos estudios muy completos en un seguimiento de casi 10 años de más de 700 pacientes infectados con *T. cruzi*. Allí se describen las anomalías más significativas anticipatorias de cuadros graves en la evolución de la enfermedad. Estos autores encuentran que expresiones de alteraciones en la repolarización ventricular como valores superiores a 65 milisegundos en la dispersión del QT junto con una incipiente disfunción sistólico – ventricular izquierda representan un importante marcador de riesgo en la instalación de arritmogenicidades capaces de llevar a la muerte de los infectados<sup>9</sup>.

Las asincronías en la repolarización ventricular

como así también las anomalías en la variabilidad de la frecuencia en electrocardiogramas de 24 horas (Holter) han sido asociadas a disautonomias cardíacas<sup>10</sup>. La presencia de signos clínicos de disautonomía ha sido, a su vez, fuertemente asociada en los infectados chagásicos a la detección en sangre de anticuerpos contra receptores a neurotransmisores (AcsRN)<sup>10</sup>. Estas inmunoglobulinas séricas son capaces de inducir in vivo – in-vitro en aurícula aislada de rata efectos farmacológicos, tanto de tipo colinérgico como adrenérgico<sup>11,12</sup>. Los anticuerpos involucrados en esos efectos pueden ser inhibidos mediante péptidos representativos de los receptores M2 muscarínicos y B1 adrenérgicos y se ha podido con ellos desarrollar reactivos serológicos de tipo inmunoensayo (ELISA) que posibilitan entre los parasitados por *T. cruzi* una rápida detección y cuantificación de los AcsRN en ellos presentes<sup>13-16</sup>.

Aproximadamente un 30% de los infectados tienen este tipo de inmunoglobulinas con acción farmacológica y la prevalencia crece ostensiblemente cuando existen manifestaciones clínicas de disautonomía<sup>17-20</sup>.

## OBJETIVOS

Con el presente estudio se ha procurado evaluar la asociación entre las anomalías en la dispersión del QT, la variabilidad de la frecuencia y la presencia cualicuantitativa de AcsRN en pacientes con enfermedad de Chagas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### **Población**

En un estudio transversal se incorporaron 241 individuos, 108 chagásicos en período indeterminado (clínicamente normales, sin alteraciones del electrocardiograma, ni de la radiografía de tórax), 59 mujeres, edad (19-60 promedio 41,68 años); 102 con cardiopatía grupo A (clasificación Consejo de Enfermedad de Chagas y Miocardiopatías Infecciosas «Dr. Salvador Mazza» SAC), 61 mujeres, edad (20-60 años promedio 48,1), con serología positiva para Chagas (3 reacciones), según criterios del Instituto Nacional de Parasitología Dr. Mario Fatała Chaben (reacción de hemoaglutinación indirecta positiva con títulos > 1/32, método de ELISA positivo y el test de inmunofluorescencia positivo con títulos >1/32. Como grupo control fueron incluidos 31 sujetos sanos, 17 mujeres, edad 19-60 años promedio 42,03). Fueron excluidos del estudio los individuos que presentaron factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, tabaquismo), alcoholismo, endocrinopatía u otro tipo de enfermedad con repercusión cardíaca. A toda la población incluida en el estudio se le realizó examen clínico, análisis de laboratorio de rutina, serología para Chagas, electrocardiograma, radiografía de tórax, estudio de *Holter* de 24 horas, variabilidad de la frecuencia cardíaca, medición dispersión de QT y dosaje de

anticuerpos antirreceptores autonómicos (beta adrenérgicos y muscarínicos colinérgicos) (figura 1).

### Procedimientos diagnósticos

#### Holter

Se registró durante 24 horas mediante un grabador de estado sólido de tres canales, marca Galix modelo GBI-3 con tarjeta de memoria. Para las arritmias se utilizó la clasificación de Lown (arritmias simples grado I y II; y ventriculares complejas grado III, IV A, IV B y V)<sup>21</sup>.

#### Variabilidad de la frecuencia cardíaca

Fue registrada durante 24 horas mediante el mismo grabador Holter. Las mediciones se efectuaron en dominio de tiempo y en dominio de frecuencia de acuerdo con las recomendaciones de la Fuerza de Tareas del Comité de Electrocardiografía y Electrofisiología<sup>22-25</sup>.

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

En dominio de frecuencia se realizó el análisis espectral y del poder espectral de cada una de las frecuencias: muy baja (VLF debajo 0.04 Hz), baja (LF 0.04 – 0.40 Hz), y alta (HF 0.15 – 0.40 Hz). Para la relación LF/HF se consideró VN: de 1.5 – 2.0 (figura 2).

En un ECG computado de 12 derivaciones sucesivas registrados a una velocidad de 25 mm/seg y un estándar de 0,1 mV/mm, examinados por 3 observadores independientes; cada uno de ellos desconocía los datos obtenidos por los anteriores. Las mediciones fueron realizadas en forma manual. Los valores se expresan en milisegundos (mseg), como promedio y desvío estándar (DS).

El intervalo QT fue medido desde el comienzo del QRS hasta el final de la onda T por medio de un método tangencial (El final de la onda T está formado por la intersección de la línea isoeletrica, con la tangente descendente desde la cima de la onda T y el punto más declive de dicha onda). Cuando la onda U estaba presente, el intervalo QT fue medido desde el vértice de la curva entre la onda T y la onda U, también por medio de un método tangencial.

De las 12 derivaciones analizadas el QTmáx fue considerado el que tenía mayor duración y el QT mín el de menor duración. En concordancia con la Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology decidimos, utilizar como cifras normales los valores inferiores a 60 ms<sup>26-30</sup> (figura 3).

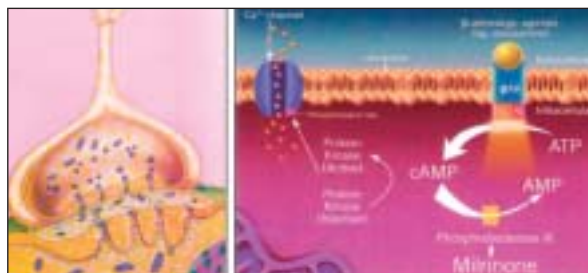


Figura 1 - Estructura receptor autónomo normal.

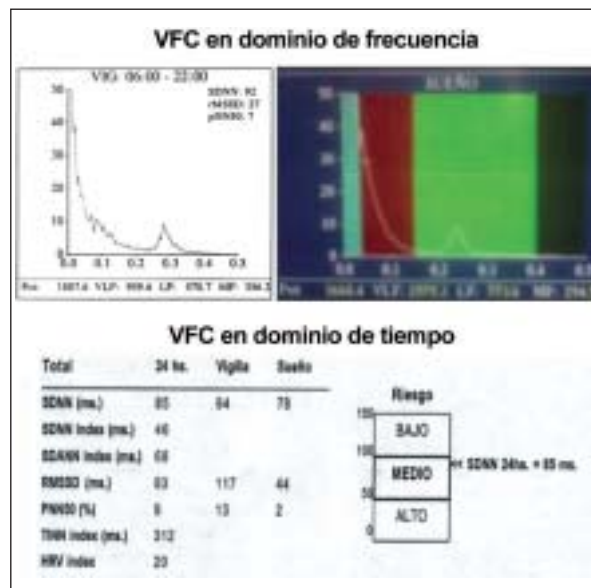


Figura 2 - Estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca por Holter de 24 hs.

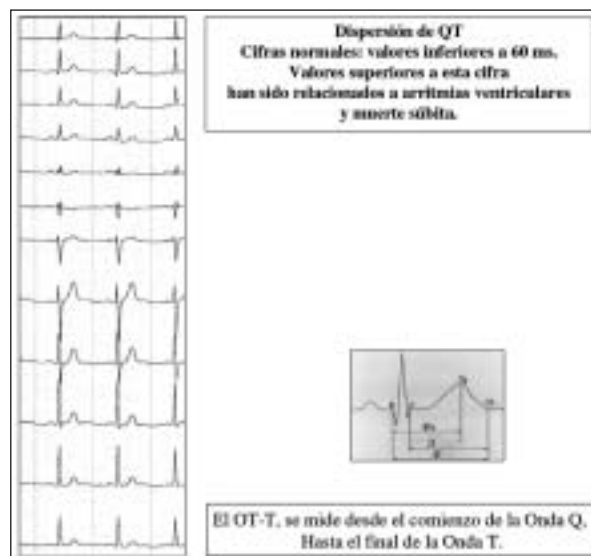


Figura 3 - Dispersión del QT (d QT = QT máximo menos QT mínimo) medido en electrocardiograma de 12 derivaciones simultáneas.

### Métodos estadísticos

Chi cuadrado; Odd Ratio; prueba de Mantel y Haenszel; regresión logística múltiple.

El estudio cumplió con la declaración de Helsinki, fue aprobado por el comité de docencia e investigación así como el de ética y los pacientes firmaron el consentimiento escrito.

### RESULTADOS

En el cuadro I se puede observar que entre los pacientes calificados como indeterminados la distribución etárea es homogénea mientras que el número de individuos con AcsRN positivos y valores anormales de DQT o DS SDNN crece con la edad.

El 31% de los indeterminados (34 casos) presentan AcsRN positivos. De estos pacientes 20 (58%) tienen valores iguales o mayores a 65 mseg en la DQT y 23 (67%) tienen valores iguales o menores a 100 ms en la DS de la SDNN.

Sobre 21 pacientes con DQT igual o mayor a 65 ms, 20 (95,2%) presentan AcsRN positivos y en un solo paciente (4,8%) es negativo.

Sobre 28 pacientes con DS SDNN igual o menor que 100 ms, 23 (82%) son AcsRN positivos y 5 (15%) son AcsRN negativo.

En el cuadro II se observa entre los pacientes arrítmicos a diferencia de los indeterminados una mayor frecuencia de casos con el crecimiento etáreo. Por otra parte al igual que entre los indeterminados aumenta con la edad la prevalencia de casos AcsRN

positivos como así también las DQT iguales o mayores a 65 y la SDNN iguales o menores a 100 ms.

Entre los arrítmicos, sin deferencias significativas con los indeterminados, 35 pacientes (34%) tienen pruebas AcsRN positivas y de estos 22 pacientes (64%) tienen valores anormales de DQT y 31 (88%) tienen valores anormales de SDNN. Las diferencias entre los pacientes calificados como indeterminados y los arrítmicos solo se pueden constatar entre los de edad más avanzada, en particular para el SDNN menores a 100 ms con AcsRN negativos.

El análisis comparativo de los resultados revelan que las diferencias entre individuos AcsRN positivos, DQT y SDNN **anormales** con los individuos AcsRN negativos, DQT y SDNN **normales**, son estadísticamente significativas con una  $p \leq 0,0001$ .

A su vez la probabilidad que un DQT igual o mayor que 65 ms sea acompañado por un **AcsRN** positivo es 43 veces mayor a que sea acompañada por un **AcsRN negativo**. Estas probabilidades en el caso del SDNN, menor a 100 ms, es 23 veces mayor en caso de estar asociado a **AcsRN positivos** que con **negativos**.

En el cuadro III se puede observar que los títulos serológicos para AcsRN entre los pacientes arrítmicos son más elevados que entre los pacientes indeterminados.

Los casos y los controles eran similares en edad promedio pero la distribución por sexo era marginalmente diferente entre casos y controles ( $p=0,048$ ).

CUADRO I  
INDETERMINADOS

Edad	Nº pacie.	AcsRN + Totales	dQT ≤65		dQT ≥65		SDNN ≥100		SDNN ≤100	
			AcsRN +	AcsRN -	AcsRN +	AcsRN -	AcsRN +	AcsRN -	AcsRN +	AcsRN -
21-30	25	3 (12%)	3	0	0	1	2	1		
31-40	24	5 (20%)	4	1	0	3	2	0		
41-50	23	9 (39%)	1	8	1	1	8	3		
51-60	36	17 (47%)	6	11	0	6	11	1		
Totales	108	34	14	20	1	11	23	5		

CUADRO II  
ARRÍTMICOS

Edad	Nº pacie.	AcsRN + Totales	dQT ≤65		dQT ≥65		SDNN ≥100		SDNN ≤100	
			AcsRN +	AcsRN -	AcsRN +	AcsRN -	AcsRN +	AcsRN -	AcsRN +	AcsRN -
21-30	10	3 (30%)	3	0	0	2	1	1		
31-40	9	1 (11%)	1	0	0	0	1	1		
41-50	34	8 (23%)	5	3	1	2	6	2		
51-60	49	23 (46%)	4	19	5	0	23	11		
Totales	102	35	13	22	6	4	31	15		

**CUADRO III**  
TÍTULOS DE LOS SUEROS

Título	Arrítmicos	%	%	Indeterminados	%	%
1/1	6	28,5		16	50,0	
1/2	4	19,0	66,5	7	22,0	91,0
1/4	4	19,0		6	19,0	
1/8	0	0,0		1	3,0	
1/16	6	28,5	33,5	2	6,0	9,0
1/32	1	5,0		0	0,0	
Totales	21			32		

Al comparar valores medios (mediante test de Student) entre casos y controles se encontró que resultan estadísticamente significativas las diferencias promedio de SDNN y de DQT, no siendo tan evidentes las diferencias con otras variables como pNN 50 y RMSSD.

## DISCUSIÓN

La consistente correlación entre la detección de anticuerpos antirreceptores a neurotransmisores con el alargamiento en la dispersión del QT y el acortamiento en la variabilidad de la frecuencia, son datos que afianzan la estrategia de búsqueda de marcadores de riesgo en la evolutividad de la enfermedad chagásica, especialmente a partir de los hallazgos de Gil Salles et al.<sup>11</sup>.

Tal como se señala en el trabajo de Rassi<sup>1</sup> sobre muerte súbita, el problema principal para aumentar las posibilidades de predecirlo es de hecho la dificultad para conocerlo mejor habida cuenta la baja incidencia de su ocurrencia en el universo total de los infectados. Si bien en términos absolutos el número de muertes anuales por Chagas es sustantiva, no menos cierto es que la cantidad de sujetos que anualmente muere, en relación a los 20.000.000 de infectados, no resulta impactante en la percepción de los servicios médicos. Los eventos cardíacos que conducen a la muerte, por falla aguda o progresiva, varían conforme los estudios entre el 0,2 y el 1% anual de todos los parasitados.

Es importante entonces desarrollar, colectivamente, una estrategia que incluya y pondere la mayor cantidad de marcadores de riesgo posibles, diseñando un algoritmo que abarque desde lo humoral, por ejemplo anticuerpos antirreceptores, más fáciles de estudiar y más abarcativos, hasta la aplicación de técnicas cardiológicas de creciente complejidad tanto para la evaluación electrocardiográfica, como para la funcionalidad ventricular mediante ecocardiografía bi-dimensional y ventriculograma radioisotópico.

La esperanza de descubrir “el marcador único” es poco consistente con la realidad. Por ejemplo, la prevalencia de los signos disautonómicos, tanto la

dispersión de QT por encima de 65 ms como el DS de la variabilidad de la frecuencia cardíaca por debajo de 100 ms, **no presenta diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con Chagas indeterminado y los chagásicos arrítmicos**, siendo que en estos últimos se acrecientan los factores de riesgo, descritos en distintos estudios<sup>9</sup> para una falla cardíaca que conduzca a la muerte.

El objetivo más modesto entonces es que, en lo inmediato en pacientes asintomáticos, que por sí mismo no demandarían atención médica o que clínicamente serían controlados con menor detenimiento, resulta insoslayable un estudio cardiológico minucioso cuando se revele en ellos la presencia de AcsRN positivos. Esto provocará inexorablemente un incremento del estudio cardiológico especializado y su consecuencia también inexorable será el aumento de los hallazgos de señales de riesgo incipiente como los ya anticipados por diferentes autores.

La verificación en este estudio de anticuerpos contra receptores a neurotransmisores, en el 30% de los sujetos infectados por T.cruzi y entre el 90 al 95% de los que presentan **signos electrocardiográficos** con anomalías atribuibles a mecanismos inducidos por disautonomía, **no hacen más que confirmar** con métodos de mensura más objetiva, los hallazgos clínicos iniciales de Borda et al. que describieron la presencia de los anticuerpos en más del 90% de los sujetos **con signos clínicos** de disautonomía y en un 30% de los que no lo presentaban.

Las descripciones antes efectuadas llevan a señalar que si bien la presencia y la acción de los anticuerpos antirreceptores no es una condición **suficiente** para instalar la disautonomía, podría admitirse en cambio que por la alta asociación entre ambos, ellos **sí** constituyen una **condición necesaria**. Esta afirmación puede validar la presunción que se trataría de un proceso evolutivo, cuestión que se afianza al observar el incremento etéreo que presenta el número de sujetos con anticuerpos antirreceptores y anomalías en la DQT y la SDNN como así también de la asociación entre ellos.

Un enfoque reverso de lo anteriormente enunciado permitiría afirmar que, toda vez que se verifique una anomalía cardíaca, por ejemplo del tipo de la QT o de la SDNN con la prueba de AcsRN positiva, **el paciente padece de una disautonomía cardíaca**. Esta afirmación representa un llamado de atención, habida cuenta que la pérdida del control automático que ejerce el sistema nervioso autónomo sobre la sincronía de todos los eventos cardíacos puede representar la antesala de la fibrilación ventricular y la muerte súbita.

La contribución de los anticuerpos antirreceptores a la etiopatogenia de la disautonomía<sup>30,31</sup> y de sus

implicancias en la arritmogénesis podría explicar la mayor reactividad con títulos más altos de los sueros de pacientes con arritmias que en los indeterminados. En la misma orientación podría interpretarse la mayor cantidad de sujetos con AcsRN negativos y signos electrocardiográficos positivos entre los arrítmicos de edad más avanzada. Un mayor grado de disolución de receptores podría acompañarse de la formación de inmunocomplejos circulantes por combinación con los AcsRN y esto podría negativizar las pruebas serológicas. Estas cuestiones instalan la necesidad de prestar atención a la necesidad de bloquear, neutralizar o sustraer los anticuerpos como propósito terapéutico toda vez que su presencia y efecto podrían agravar la evolución de los infectados.

## CONCLUSIÓN

Que en lo inmediato cabe admitir a la detección de anticuerpos antirreceptores (AcsRN) como un contribuyente de sustantivo valor a la configuración de un algoritmo que incentive el control y el cuidado clínico-cardiológico ante los riesgos de falla cardíaca, especialmente aguda.

Que en lo mediato la presencia de los anticuerpos antirreceptores debe ser entendida como un factor de propensión a la instalación de la disautonomía cardíaca y sus consecuencias arritmogénicas, razón por la cual adquieren gran relevancia las búsquedas terapéuticas que procuren el bloqueo o neutralización de su efecto inmuno farmacológico y la sustracción, de la circulación, como está siendo ensayado en otras patologías cardíacas con responsabilidad atribuida a los anticuerpos antirreceptores<sup>31,32</sup>.

Que es pertinente diagnosticar como disautonomía cardíaca toda asociación entre expresiones electrocardiográficas presumiblemente de origen disautonómico asociado a pruebas AcsRN positivas. Esta conducta es relevante, ya que aún mediando discrepancias entre diferentes autores sobre los alcances clínicos del DQT y el SDNN, no cabe duda que su correlación con los anticuerpos antirreceptores a neurotransmisores es indicativa de una vinculación causa-efecto, habida cuenta la relación inmunológica entre anticuerpos y desaparición de receptores a neurotransmisores que revelan todos los ensayos experimentales al respecto<sup>15-17</sup>.

Reblampa 78024-417

Mitelman J, Gimenez L, Acuña L, Tomasella M, Cicarelli F, Pugliese O, Sturgeon C, Carradori J. The association among the cardiac frequency variability, the QT dispersion alteration with antibodies antireceptors to neurotransmitters. *Reblampa* 2006; 19(3): 155-162.

**ABSTRACT: Objectives:** Studying the association among the cardiac frequency variability (CFV); the QT dispersion alterations (QTd) and the presence of antibody antireceptors to neurotransmitters in the Chagas' disease (with or without cardiopathy). **Materials and Methods:** 241 individuals were sampled including: 108 chagasic patients in an indeterminate period; 102 with cardiopathy group A (classification from the Council of the Chagas' Disease and Infectious Myocardiopathies, Dr. Salvador Mazza) and 31 controls not related to chagas. Those that were infected were detected with three positive serological reactions where the presence of autonomic antibody antireceptors was determined using the ELISA method, the alterations of the CFV by a 24-hour Holter monitor and the QT dispersion by the electrocardiographic measure. **Statistical methods:** Chi square; Odd Ratio; Mantel-Haenzel test; multiple logistic regression. **Results:** 31% of the patients in an indeterminate period (34 cases) presented positive autonomic antibody antireceptors. Of these patients, 20 (58%) had equal or greater values of 65 milliseconds in the QTd and 23 (67%) had equal or lesser values of 100 milliseconds in the standard deviation of normal-to-normal heartbeats (SDNN). Of the 34 cases presented, 20 patients (95.2%) had QTd  $\geq$  to 65 ms and positive autonomic antibody antireceptors and 1 (4.8%) negative; 28 patients had cardiac frequency variability alterations (SDNN<100ms) of whom 23 (82%) had positive autonomic antibody antireceptors and 5 negative (15%). It could be observed that among the patients classified and indeterminate, the age distribution was homogeneous while the number of individuals with positive autonomic antibody antireceptors and anormal values of QTd or SDNN increased with the age. **Conclusions:** The presence of autonomic antibody antireceptors, the cardiac frequency variability alterations and the QT dispersion was most significant in older ages and in cases of cardiopathy. In the indeterminate stage, a significant percentage of antibody antireceptors/ anti-neurotransmitters were present, which would suggest that its presence is a precose indicator of Disautonomy and its complications (severe arrhythmias, sudden death, and heart failure). The obtained data would possibly permit us to infer that the inclusion of these tests within an algorithmic study of the infected and chagasic ill could perhaps separate a high risk group from the evolution of the disease.

**DESCRIPTORS:** indeterminate Chagas, cardiopathy type A, cardiac frequency variability, antibody antireceptors to neurotransmitters, QT dispersion.

Mitelman J, Gimenez L, Acuña L, Tomasella M, Cicarelli F, Pugliese O, Sturgeon C, Carradori J. Anticorpos anti-receptores a neurotransmisores e sua correlação com a alteração da dispersão do QT e da variabilidade da frequência cardíaca. Reblampa 2006; 19(3): 155-162.

**RESUMO: Objetivos:** Estudar a associação entre as alterações da variabilidade da frequência cardíaca (VFC); dispersão do QT e a presença de anticorpos anti-receptores a neurotransmisores na doença de Chagas (com ou sem cardiopatia). **Material e Métodos:** Em uma mostra de 241 indivíduos, foram incluídos 108 pacientes chagásicos em período indeterminado; 102 com cardiopatia grupo A (classificação do Conselho da Doença de Chagas e Miocardiopatias Infeciosas Dr. Salvador Mazza) e 31 controles não chagásicos. Neles, a infecção foi detectada com três reações serológicas positivas, determinou-se a presença de IgG anti-RA com o método ELISA e alterações da VFC por Holter de 24 hs e a dispersão do qt por medição electrocardiografica. **Métodos estatísticos:** Chi quadrado; Odd Ratio; avaliação de Mantel y Haenszel; regressão logística múltipla. **Resultados:** Um 31% dos indeterminados (34 casos) apresentam AcsRN positivos. Destes pacientes 20 (58%) possuem valores iguais ou maiores a 65 mseg na DQT e 23 (67%) possuem valores iguais ou menores a 100 ms na DS da SDNN. Dispersão do QT  $\geq$  a 65 ms e AcArN positivos 20 ptes (95,2%) e 1 com AcArN negativo (4,8%). 28 pacientes apresentavam alteração da VFC (SDNN <100 ms) dos quais 23 (82%) possuíam AcArN positivos e 5 negativos (15%). Pode-se observar que entre os pacientes classificados como indeterminados a distribuição etária é homogênea, por sua vez, o número de indivíduos com AcsRN positivos e valores anormais de DQT ou SDNN cresce conforme a idade. **Conclusões:** A presença de IgG anti-RA, de alterações da VFC e da dispersão do QT foi mais significativa com maior idade e cardiopatia. Na etapa indeterminada encontrou-se a presença de anticorpos anti-receptores anti-neurotransmisores em uma porcentagem significativa, o que sugeriria que sua presença é um indicador precoce de Disautonomia e suas complicações (arritmias severas, morte súbita e falha cardíaca). Possivelmente, os dados obtidos permitiram deduzir que a inclusão destes testes dentro de um algoritmo de estudos do infectado e doente chagásico, possibilitariam separar um grupo de alto risco de evolução da doença.

**DESCRITORES:** Chagas indeterminado, cardiopatia tipo A, variabilidade da frequência cardíaca, anticorpos anti-receptores a neurotransmisores, dispersão do QT.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Rassi Jr. A, Rassi S, Rassi A. Sudden Death in Chagas' Disease. Arq Bras Cardiol 2001; 76: 86-96.
- 2 Fuenmayor AJ, Fuenmayor AM. Sudden death in patient with chagasic myocarditis. Arch Ins Cardiol Mex 1996; 2: 157-61.
- 3 Köberle F. Patogenia da moléstia de Chagas. Rev Goiana Med 1957; 3: 155-80.
- 4 Köberle F. El mal de Chagas: la enfermedad del sistema nervioso. Rev Med Córdoba 1959; 47: 105-33.
- 5 Lopez ER, Tafuri WL. Involvement of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. Rev Soc Bras Med Trop 1983; 16: 206-12.
- 6 Palmero H, Caeiro TF, Iosa DJ. Disfunción del sistema nervioso autónomo en la enfermedad de Chagas crónica. Rev Argent de Cardiol 1979; 47(2): 152-6.
- 7 Iosa D. Cardioneuropatía chagásica crónica. Patogenia y tratamiento. La enfermedad de Chagas y el sistema nervioso. Pub Cient OPS 547 1994; 6: 109-59.
- 8 Mitelman J, Giménez L, Manzullo E, et al. Utilización de métodos diagnósticos incruentos para la detección de lesiones miocárdicas en el período indeterminado de la infección chagásica crónica. Rev Argent de Cardiol 2000; 6: 797-800.
- 9 Salles G, Xavier S, et al. Prognostic value of QT Interval Parameters for Mortality Risk Stratification in Chagas' Disease. Circulation 2003; 108: 305-11.
- 10 Gimenez L, Mitelman J, Borda S, Borda E. Anticuerpos antirreceptores, autonómicos alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y arritmias en sujetos con enfermedad de Chagas. Rev Argent Cardiol 2003; 71: 109-13.
- 11 Szarfman A, Cossio PM, Diez C, Arana RM, Sadum E. Antibodies against endocardium, vascular structures and interstitium of striated muscle that cross-react with *T.cruzi* and *T.rhodesiense*. J Parasitol 1972; 50: 1024-30.
- 12 Cossio PM, Diez C, Szarfman A, Kreutzer E, Candiolo B, Arana RM. Chagasic cardiopathy: demonstration of a serum globulin factor which react with endocardium and vascular structures. Circulation 1991; 49: 13-8.
- 13 Perez Leiros C, Sterin Borda L, Cossio PM, Borda ES. Muscarinic cholinergic antibody in experimental autoimmune myocarditis regulates cardiac function. Proc Soc Exp Biol Med 1990; 195: 356-63.
- 14 Perez Leiros C, Sterin Borda L, Borda ES.  $\beta$ -adrenergic cardiac antibody in autoimmune myocarditis. Autoimmunity 1989; 2: 223-34.
- 15 Goin JC, Borda E, Perez Leiros C, Storino R, Sterin-Borda L. Identification of antibodies with muscarinic

- cholinergic activity in human Chagas' disease: pathological implications. *J Aut Nerv System* 1994; 47: 45-52.
- 16 Sterin-Borda L, Cantore M, Pascual J, et al. Chagasic IgG binds and interacts with  $\beta$  adrenoceptor coupled adenylate cyclase system. *Int J Immunopharmacol* 1986; 8: 581-8.
  - 17 Borda ES, Pascual J, Cossio PM, Vega M, Arana RM, Sterin-Borda L. A circulating IgG in Chagas' disease which binds to  $\beta$  adrenoceptor of myocardium and modulates its activity. *Clin exp Immunol* 1984; 57: 679-86.
  - 18 Bracco MM, Sterin-Borda L, Fink S, Finiasz M, Borda ES. Stimulatory effect of lymphocytes from Chagas' patients on spontaneously beating rat atria. *Clin exp Immunol* 1984; 55: 405-12.
  - 19 Gorelik G, Borda E, Gonzalez Cappa S, Sterin-Borda L. Lymphocyte from *T.cruzi* infected mice altered heart contractility. Participation of arachidonic acid metabolites. *J Mol Cell Cardiol* 1992; 24: 9-20.
  - 20 Sterin-Borda L, Perez Leiros C, Wald M, Cremaschi G, Borda ES. Antibodies to  $\beta_1$  and  $\beta_2$  adrenoceptors in Chagas' disease. *Clin Exp Immunol* 1988; 74: 349-354.
  - 21 Lown B, Graboys R. Management of patients with malignant ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1977; 39: 910.
  - 22 Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
  - 23 Tsuji H, Larson M, et al. Impact of Reduced Heart Rate variability on Risk for cardiac Events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 2850-5.
  - 24 Jimenez A, Luengo C, Pérez Méndez A, et al. Estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el infarto agudo de miocardio y su relación con la función ventricular y otras variables clínicas. *Rev Esp de Cardiol* 1996; 49(1): 29-34.
  - 25 Silveira Moraes R, Ferlin E. Variabilidad de la frecuencia cardíaca: utilidad del análisis espectral para evaluar el sistema nervioso autónomo. *Rev Argent de Cardiol* 1992; 60(1): 77-80.
  - 26 Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2001; 22: 1378-85.
  - 27 Surawicz B, Will QT. Dispersion play a role in clinical decision-making? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7(8): 777-84.
  - 28 Pellizzon O, Gette P, et al. Dispersión del QT en el infarto agudo de miocardio. Una manera de medir heterogeneidad de la repolarización ventricular y riesgo arritmico. *Rev Fed Arg Cardiol* 1998; 27: 475-80.
  - 29 Higham PD, Furniss SS, Campbell RW. QT dispersion and components of the QT interval in ischemia and infarction. *Br Heart J* 1995; 73: 32-6.
  - 29 Malik M, Camm AJ. Mystery of QTc interval dispersion. *Am J Cardiol* 1997; 49: 785-7.
  - 30 Kors JA, Herpen G van. Measurement error as a source of QT dispersion: a computerised analysis. *Heart* 1998; 80: 453-8.
  - 31 Mueller J, Wallukat G, Spielgelsberg S, et al. Autoantibodies directed against  $\beta$ -adrenoceptors in patients with severe arrhythmia and an implantable cardioverter-defibrillator. *PACE* 1997; 20: 1073 (Abstract).
  - 32 Rosembaun MB, Ferrari I, Levin MJ, et al. Elevada Prevalencia de anticuerpos antirreceptores  $\beta$ -adrenérgicos en pacientes con cardiopatía Isquémica y disfunción ventricular izquierda severa. *Rev Argent Cardiol* 1997; 65: 127.