Perfiles circadianos de la frecuencia cardíaca y de su variabilidad instantánea en una población de pacientes con infección chagásica crónica

José A. Octavio[a], Ana E. Rodríguez[a], Francesca Misticchio[a], Alfredo Marcano[b], Juan Jiménez[b] y Federico Moleiro[a]

[a]Laboratorio de Cardiología Experimental. Instituto de Medicina Tropical. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas. [b]Laboratorio de Fenómenos no Lineales. Escuela de Física. Facultad de Ciencias. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela.

Introducción y objetivos. El compromiso autonómico en las etapas iniciales de la enfermedad de Chagas es objeto de controversia, a pesar de haberse utilizado múltiples técnicas para su análisis: la frecuencia cardíaca durante el ortostatismo, la maniobra de Valsalva o la variabilidad espontánea de la frecuencia cardíaca. El perfil circadiano de la frecuencia cardíaca no ha sido estudiado a este respecto.

Pacientes y método. Analizamos la frecuencia cardíaca en 24 h mediante registro Holter en 63 pacientes con serología positiva para enfermedad de Chagas, con y sin lesiones electrocardiográficas. Los resultados se compararon con los obtenidos en un grupo de 22 sujetos sanos, de edad y sexo equivalentes. Se analizó el promedio de frecuencia cardíaca de 24 h y su perfil circadiano utilizando el análisis de Cusum y la caída nocturna o «dip». En un subgrupo de 45 sujetos (30 chagásicos y 15 sanos) se calculó la variabilidad instantánea de la frecuencia cardíaca (pNN50 y r-MSSD) y la amplitud circadiana de esos parámetros utilizando el análisis de Cusum.

Resultados. La frecuencia cardíaca de 24 h y diurna fueron menores en los chagásicos que en los controles ($p < 0,05$). Los valores de «dip» y amplitud circadiana fueron menores en los chagásicos, pero no alcanzaron diferencias significativas. En el subgrupo de 45 sujetos se encontraron, en los pacientes chagásicos, escasas alteraciones de la variabilidad instantánea de la frecuencia cardíaca (pNN50 y r-MSSD), con preservación de sus amplitudes circadianas cuando se compararon con las de los sujetos sanos.

Conclusiones. La menor frecuencia cardíaca de los pacientes chagásicos durante la actividad, con preservación de su variabilidad instantánea, sugiere una alteración de la división simpática. El perfil circadiano de la frecuencia cardíaca de estos sujetos chagásicos, que no fue estudiado previamente, no muestra una clara atenuación en esta fase de la enfermedad.

Palabras clave: *Enfermedad de Chagas. Frecuencia cardíaca. Perfil circadiano. Sistema nervioso autónomo.*

Financiado por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, CONICIT, Proyecto G-97000675.

Correspondencia: Dr. J.A. Octavio.
Hospital de Clínicas Caracas.
Avda. Panteón San Bernardino. 1010 Caracas. Venezuela.
Correo electrónico: joctavi@cantv.net

Recibido el 10 de febrero de 2003.
Aceptado para su publicación el 10 de noviembre de 2003.

Circadian Profiles of Heart Rate and its Instantaneous Variability in Patients With Chronic Chagas' Disease

Introduction and objectives. Impairment of the autonomous nervous system in early stages of Chagas' disease is still a matter of debate, although multiple approaches (including heart rate response to orthostatism and the Valsalva maneuver, and spontaneous variability) have been used to ascertain its occurrence. The circadian profile of heart rate and its variability have not been investigated in patients with Chagas' disease.

Patients and method. We analyzed the 24-hour heart rate by Holter recordings in 63 patients with and without ECG alterations, who had positive serological findings for Chagas' disease. These results were compared with those in 22 healthy subjects matched for sex and age. Mean 24-hour heart rate and its circadian amplitude were analyzed with Cusum analysis and nocturnal dip. In a subgroup of 45 subjects (30 with Chagas' disease and 15 healthy controls), heart rate instantaneous variability (24-hour pNN50 and r-MSSD) and circadian amplitude were also calculated by Cusum analysis.

Results. 24-hour and diurnal heart rates were lower in patients with Chagas' disease than in healthy subjects ($P<.05$). Circadian amplitude and dip were lower in patients, but these differences did not reach statistical significance. In the subgroup of 45 subjects, the reductions in instantaneous heart rate variability (pNN50 and r-MSSD) in Chagasic patients were small, and circadian amplitudes were preserved, when compared with healthy subjects.

Conclusions. The lower heart rate in patients with Chagas' disease occurred only during diurnal activity, and instantaneous heart rate variability was preserved. These findings suggest an alteration in the sympathetic branch of the autonomous nervous system. The circadian heart rate profile, which has not been studied previously in patients with Chagas' disease, does not seem appreciably blunted in this stage of the disease.

Key words: *Chagas' disease. Heart rate. Circadian profiles. Autonomous nervous system.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

FC: frecuencia cardíaca.
Cusum: análisis de sumas acumuladas.
CPH: amplitud de la gráfica de Cusum *(Cusum plot height).*
CH1: grupo Chagas 1.
CH2: grupo Chagas 2.
FC24h: promedio de la frecuencia cardíaca en 24 h.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es un grave problema de salud pública en América Latina. Se estima en 20 millones el número de personas infectadas por *Trypanosoma cruzi*, agente causal de la dolencia, y en 90 millones las personas expuestas al riesgo de infección[1]. Desde la descripción original de Carlos Chagas[1-2] y las posteriores descripciones de Koberle[3], además de las lesiones cardíacas se describieron alteraciones de otros órganos –megacolon y megaesófago– que sugerían la presencia de un compromiso del sistema nervioso autónomo. Se han realizado numerosos estudios para demostrar la afectación autonómica en la enfermedad[4-8]. En ellos se han utilizado diversas metodologías: desde el análisis de la respuesta de la frecuencia cardíaca (FC) al ortostatismo[8], el ejercicio, la estimulación cronotrópica[5,9,10] y la maniobra de Valsalva[8], así como la administración de fármacos bloqueadores del sistema nervioso autónomo[11-12]; hasta análisis más complejos, en los cuales se ha estudiado la variabilidad en el tiempo de la FC (desviación estándar, pNN50, r-MSSD)[13] o en su frecuencia utilizando análisis espectrales[7]. Nosotros hemos estudiado recientemente[14] este problema utilizando técnicas de modelado no lineal para analizar la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con infección chagásica sin daño miocárdico. A pesar de estos numerosos estudios, el compromiso autonómico en las etapas tempranas de la enfermedad es aún motivo de controversia ya que, si bien numerosas evidencias apoyan la presencia precoz de disautonomía[8,13], algunos autores la encuentran solamente en fases avanzadas[6,11]. No se han establecido tampoco las características, la magnitud y las consecuencias de la alteración funcional autonómica, a pesar de que es conocido que existe alteración ganglionar simpática y parasimpática en esta enfermedad[3,15,16].

Por otra parte, se sabe que las alteraciones del perfil de 24 h, o circadiano, de la presión arterial y la FC representan un indicador de compromiso cardiovascular[17,18] y un marcador de alteración autonómica[19]. Sin embargo, no se ha estudiado el perfil circadiano de la FC en pacientes con enfermedad de Chagas, tal como se ha hecho con la diabetes mellitus[19,20] o la cardiopatía isquémica[21], en las que dicha alteración circadiana se ha considerado como una manifestación de disautonomía[19-21]. El presente estudio analiza el comportamiento circadiano de la FC en una población de pacientes chagásicos con deterioro mínimo o ausente de la función cardíaca. Con este objetivo, se estudiaron en esta población los indicadores más precisos de oscilación circadiana: la diferencia día-noche («dip»)[17] y el análisis de sumas acumuladas (Cusum), que se utiliza en el análisis del perfil circadiano de la presión arterial[22]. Adicionalmente, se midió la variabilidad instantánea de la FC en el dominio del tiempo (pNN50 y r-MSSD)[23] y la oscilación circadiana de esta variabilidad. Se pretende probar la hipótesis de que el perfil circadiano de la FC debe alterarse en pacientes portadores de una enfermedad que, de acuerdo con una importante evidencia en la bibliografía, se acompaña de disautonomía. El análisis del comportamiento de la FC y de su variabilidad durante las 24 horas puede aclarar el tipo de alteración del sistema nervioso autónomo en las fases recientes de la enfermedad.

PACIENTES Y MÉTODO

Grupos estudiados

La muestra estuvo formada por 85 individuos de ambos sexos que fueron divididos en 3 grupos: *a)* grupo control (control) con 22 sujetos (10 varones; 42,6 ± 5,4 años) con serología negativa para la enfermedad de Chagas (test de Machado Guerreiro negativo), sin ninguna evidencia clínica, radiológica, electrocardiográfica o ecocardiográfica de enfermedad cardiovascular; *b)* grupo Chagas 1 (CH1), formado por 27 pacientes (18 varones; 44,9 ± 4,9 años) sin alteraciones clínicas, radiológicas o ecocardiográficas de enfermedad cardiovascular, y con alteraciones electrocardiográficas mínimas (contracciones supraventriculares o ventriculares aisladas), y *c)* grupo Chagas 2 (CH2), constituido por 36 pacientes (22 varones, 43,6 ± 4,9 años), también con antecedentes epidemiológicos y serología positiva para Chagas, y con alteraciones electrocardiográficas (bloqueo auriculoventricular de primer grado, bloqueo de rama derecha y/o subdivisión anterior, arritmias ventriculares o supraventriculares en salvas y no sostenidas), o alteraciones ecocardiográficas, como disfunción diastólica, regurgitación mitral o tricúspi-de pero con fracción de eyección global del ventrículo izquierdo normal. Todos estos sujetos presentaron pruebas de esfuerzo negativas para isquemia miocárdica.

Parámetros analizados

En toda la muestra se practicó un registro electrocardiográfico dinámico (Holter) de 24 h de 12 derivaciones con equipo Rozzin®, modelo 151, y un procesa-

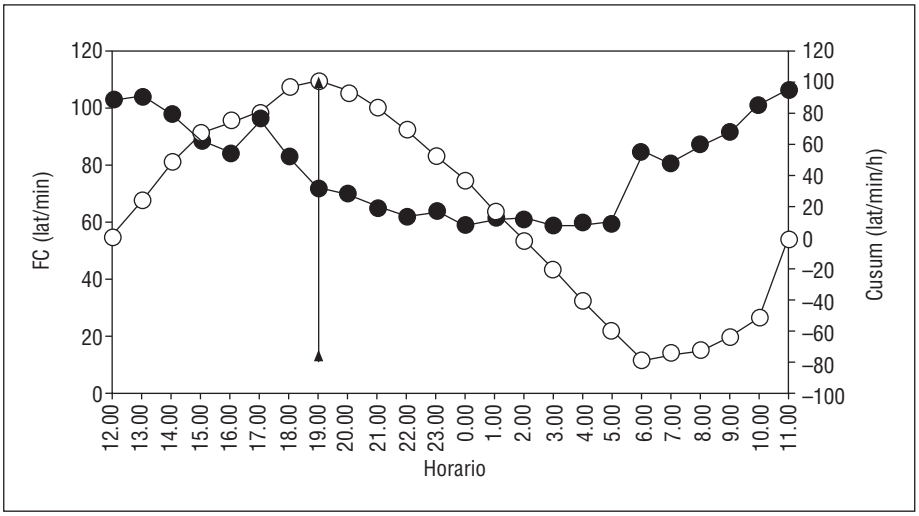

Fig. 1. Ejemplo de análisis de las sumas acumuladas (Cusum) de la frecuencia cardíaca (FC). Círculos negros: valores horarios de la FC. Círculos blancos: valores horarios del Cusum. En el ejemplo se observa un perfil circadiano (CPH_{FC}) de 170 lat/min/h.

dor Rozzin electronics 718. Este procesador permite excluir del análisis horario las arritmias que pudieran presentar los sujetos. Los registradores se colocaron en horas y días laborables. En cada registro se calcularon los promedios de 24 h de la FC (FC24h) y sus promedios horarios. Se excluyó a los sujetos en los que hubo más de 4 h sin registro durante las 24 h y más de 2 h sin registros en el período nocturno (22.00-6.00). Con los datos obtenidos, se analizó el perfil horario de las 24 h de la FC utilizando el descenso nocturno de la FC y el método de Cusum[22]. Brevemente, este último método consiste en realizar una gráfica de las diferencias acumuladas entre los promedios horarios, ponderados para el tiempo, de la variable en estudio, y el promedio ponderado de las 24 h (apéndice). (De esta forma, cada valor tiene un peso en el promedio que corresponde al intervalo que ocupa.) De esta gráfica se obtiene el valor CPH *(Cusum plot height)* que corresponde a la diferencia entre el valor máximo, inmediatamente antes del descenso nocturno, y el valor mínimo, justo antes del ascenso matutino (fig. 1). El descenso nocturno de la FC se calculó como la diferencia porcentual («dip») entre el promedio de la FC durante el día (6.00-22.00) y la noche (22.00-6.00)[17]. En un subgrupo de 45 pacientes (15 controles, 15 CH1 y 15 CH2) de edad y sexo equivalentes (control, 45 ± 12,1 años; CH1, 45 ± 12,7 años; CH2, 45,2 ± 8,6 años), que fue el grupo estudiado más recientemente cuando se contaba con un procesador que permitía un análisis más completo, se midieron, además, los promedios de 24 h, los promedios diurnos y nocturnos y los promedios horarios de los valores pNN50 (número de pares de intervalos RR adyacentes con diferencias inferiores a 50 ms en registro entero dividido por el número total de intervalos RR) y r-MSSD (raíz cuadrada de la media de la suma de las diferencias entre intervalos RR elevados al cuadrado), de acuerdo con las recomendaciones de la Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology[23] y la Sociedad Española de Cardiología[24]. Estos promedios horarios fueron sometidos al análisis de Cusum, con lo que se obtuvo los valores CPH_{pNN50} y $CPH_{r\text{-}MSSD}$ de forma análoga a como se realizó para la FC.

Análisis estadístico

Se compararon los promedios de la FC y los perfiles circadianos (CPH_{FC}) de los sujetos controles con los valores obtenidos en el conjunto de pacientes chagásicos (CH1 + CH2) mediante la prueba de la t de Student para muestras no emparejadas. Las diferencias de los promedios de 24 h entre los 3 grupos fueron estudiadas con el test de ANOVA y con la corrección de Bonferroni. De la misma manera, se analizaron los valores de CPH_{FC} y los promedios diurnos y nocturnos, así como el «dip», entre los 3 grupos. En el subgrupo de 45 pacientes, en el que se calcularon los valores de pNN50 y r-MSSD, se compararon de forma similar sus promedios de 24 h, los promedios diurnos y nocturnos y los valores de CPH_{pNN50} y $CPH_{r\text{-}MSSD}$ (ANOVA y Bonferroni). Los valores obtenidos se expresaron como promedio ± desviación estándar (DE), a menos que se especificara otra cosa. Fueron consideradas significativas las diferencias de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la figura 2 se muestra el perfil de 24 h de la FC en los 3 grupos estudiados. Como se observa, éstos presentan el perfil fisiológico de oscilación circadiana. Sin embargo, puede observarse que la FC en las horas de vigilia tiende a ser menor en los pacientes chagásicos que en los controles.

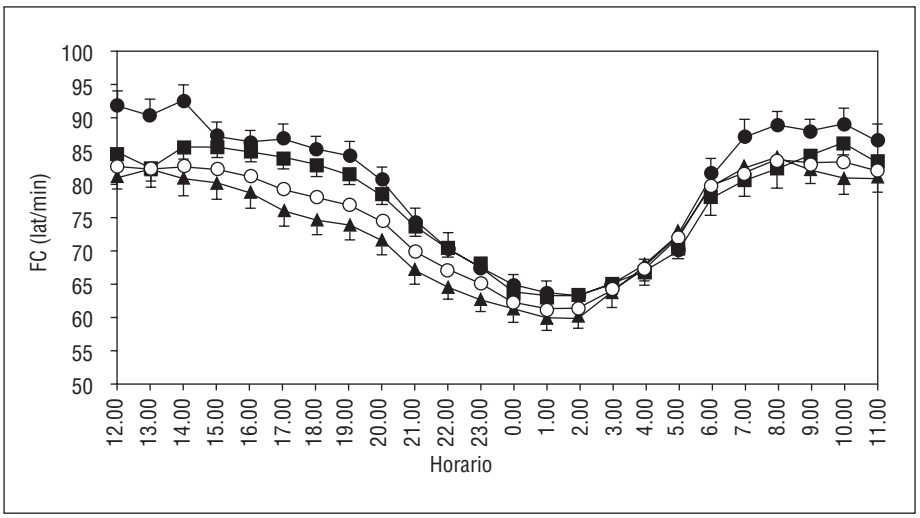

Fig. 2. Promedios horarios de la frecuencia cardíaca en el total de los 85 sujetos estudiados. Círculos negros: controles sanos. Cuadrados: pacientes del grupo CH1. Triángulos: pacientes del grupo CH2. Círculos blancos: total de pacientes chagásicos (CH1 + CH2). Los valores se expresan como promedio ± desviación estándar, salvo en el caso del total de pacientes chagásicos (círculos blancos), en que no se muestra la desviación estándar.

En la tabla 1 se muestran los valores de FC24h, CPH_{FC}, los promedios diurnos y nocturnos, así como el descenso nocturno «dip» de la población estudiada. La FC24h fue significativamente mayor en los sujetos controles que en los pacientes chagásicos en conjunto. Cuando se analiza esta diferencia entre los 3 grupos se observa que los controles mostraron una FC24h significativamente mayor que los sujetos CH1 y CH2, aunque esta diferencia fue significativa solamente con respecto a los CH2. Asimismo, los pacientes del grupo CH1 presentaron una FC24h significativamente más elevada que los del grupo CH2. En la misma tabla 1 se observa que las diferencias en los promedios de FC fueron evidentes y significativamente mayores sólo durante el período de la vigilia, con unos valores similares en los 3 grupos durante las horas nocturnas. Los valores de descenso nocturno o «dip» no mostraron diferencias significativas entre los grupos. La amplitud circadiana estimada por el CPH_{FC} arrojó valores mayores en los controles que en los CH1, y aún mayores que en los CH2. Sin embargo, sus diferencias no alcanzaron significación estadística. Las figuras 3 y 4 muestran el comportamiento de la variabilidad instantánea de la FC (pNN50 y r-MSSD) en el subgrupo de 45 sujetos en los que se analizaron estas variables. Los perfiles de estos valores durante las 24 h mostraron un comportamiento circadiano similar en los 3 grupos, aunque el grupo CH2 mostró una tendencia a presentar valores más elevados durante las horas nocturnas. En la tabla 2 se muestran los valores de 24 h de pNN50 y r-MSSD y los valores de CPH_{pNN50}, $CPH_{r\text{-}MSSD}$. Estos resultados no arrojaron diferencias apreciables, salvo el r-MSSD, que fue ligera y significativamente menor en las horas nocturnas en el grupo CH1 con respecto al control, y el mismo r-MSSD, que fue significativamente mayor en el grupo CH2 que en el grupo control.

En síntesis, nuestros resultados muestran una FC24h menor en los pacientes chagásicos que en los sujetos sanos. Esta menor frecuencia cardíaca es evidente sólo en las horas del día. Los perfiles circadianos están atenuados en estos pacientes, aunque de manera no significativa. La variabilidad instantánea de la FC mostró mínimas alteraciones y fue incluso ligeramente mayor en los pacientes CH2 durante las horas nocturnas.

DISCUSIÓN

El primer hallazgo de nuestro estudio fue la menor FC24h en los pacientes chagásicos en comparación con la de los sujetos sanos. Este hecho se ha comuni-

TABLA 1. **Frecuencia cardíaca en el total de la población estudiada (85 sujetos)**

	Control (n = 22)	Chagas total (n = 63)	Chagas 1 (n = 27)	Chagas 2 (n = 36)
FC 24 h (lat/min)	79,5 ± 4,5	75,0 ± 5,2[a]	77,0 ± 4,5	73,5 ± 5,2[c]
FC diurna (lat/min)	86,0 ± 3,9	80,1 ± 5,4[a]	82,5 ± 4,8[b]	78,4 ± 5,6[c]
FC nocturna (lat/min)	66,3 ± 6,9	65,2 ± 6,1	66,4 ± 5,5	64,3 ± 6,4
«Dip» (%)	22,9 ± 7,2	18,6 ± 5,8	19,6 ± 4,6	17,8 ± 6,6
CPH_{FC} (lat/min/h)	101,5 ± 34,4	95,6 ± 27,3	99,9 ± 27,1	92,3 ± 27,3

Control: total de sujetos sanos; CPH_{FC}: amplitud circadiana de la frecuencia cardíaca; Chagas total: total de sujetos chagásicos (Chagas 1 y Chagas 2); FC: frecuencia cardíaca.
[a]p < 0,0005 respecto al control (t de Student para datos no emparejados).
[b]p < 0,05 respecto al control (ANOVA y Bonferroni).
[c]p < 0,05 respecto al control y a Chagas I (ANOVA y Bonferroni).

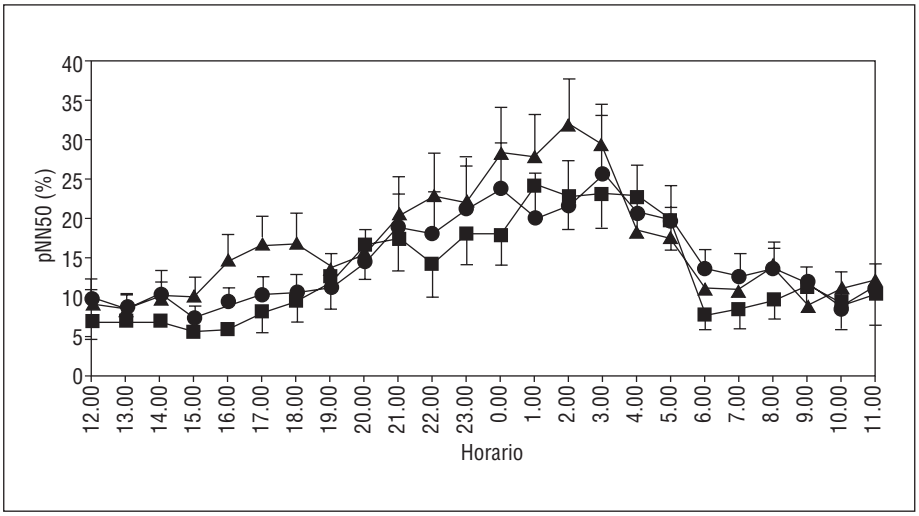

Fig. 3. Promedios horarios del pNN50 en el subgrupo de 45 sujetos. Círculos negros: controles sanos. Cuadrados: pacientes del grupo CH1. Triángulos: pacientes del grupo CH2. Los valores se expresan como promedio ± desviación estándar.

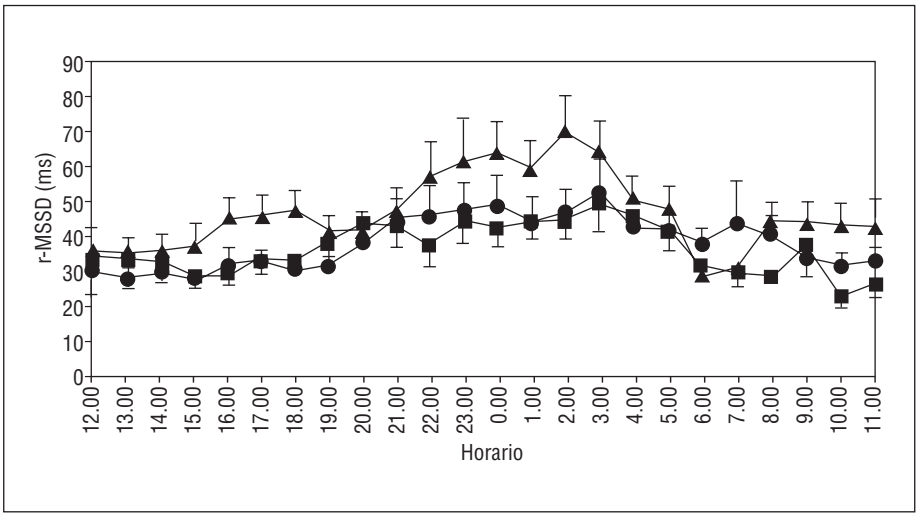

Fig. 4. Promedios horarios del r-MSSD en el subgrupo de 45 sujetos. Círculos negros: controles sanos. Cuadrados: pacientes del grupo CH1. Triángulos: pacientes del grupo CH2. Los valores se expresan como promedio ± desviación estándar.

cado en la bibliografía con anterioridad[5,12] y se ha explicado como la consecuencia de la menor respuesta del nodo sinusal[12] a la estimulación autonómica o a la disautonomía que acompaña a la enfermedad[5]. Sin embargo, no se ha establecido cuál de estos factores es definitivamente responsable de esta menor FC en los pacientes chagásicos. Resulta llamativo que los perfiles circadianos estuvieran presentes en los pacientes

TABLA 2. **Variabilidad instantánea de la frecuencia cardíaca en el subgrupo de 45 pacientes**

	Control (n = 15)	Chagas 1 (n = 15)	Chagas 2 (n = 15)
pNN50 24 h	14,5 ± 10,8	13,2 ± 9,9	17,0 ± 10,9
r-MSSD 24 h	38,2 ± 14,1	36,49 ± 49,2	47,3 ± 64,8
pNN50 diurno	11,5 ± 6,4	9,8 ± 8,6	13,0 ± 8,1
pNN50 nocturno	21,6 ± 21,2	19,6 ± 14,0	24,7 ± 18,1
r-MSSD diurno	34,0 ± 10,1	33,5 ± 17,0	41,2 ± 19,6
r-MSSD nocturno	46,7 ± 26,3	42,1 ± 19,0[a]	59,0 ± 31,0[b]
CPH_{pNN50}	83,6 ± 70,3	78,9 ± 17,2	88,8 ± 21,7
$CPH_{r\text{-}MSSD}$	132,5 ± 85,6	97,5 ± 54,2	138,0 ± 96,6

Control: total de sujetos sanos del subgrupo; CPH_{pNN50}: amplitud circadiana del pNN50; $CPH_{r\text{-}MSSD}$: amplitud circadiana del r-MSSD. Para el resto de las abreviaturas véase texto.
[a]p < 0,05 respecto al control (ANOVA y Bonferroni).
[b]p < 0,05 respecto al control (ANOVA y Bonferroni).

chagásicos y, aunque el análisis de las sumas acumuladas mostró una tendencia a la atenuación progresiva de dicho perfil, desde los controles a los pacientes CH2, no alcanzó valores de significación, lo que sugiere que la eventual alteración autonómica en estos pacientes no comprometió la oscilación fisiológica de la FC durante las 24 horas. Igual comportamiento tuvo el descenso nocturno de FC medida por el «dip». Este último resultado no es sorprendente, ya que ambos parámetros –CPH y «dip»– son indicadores del perfil circadiano y recientemente hemos demostrado[25] que existe una alta correlación entre ambos índices, tanto para el análisis de la presión arterial como para el caso de la FC. Según nuestro conocimiento, un análisis sistemático del perfil circadiano de la FC en pacientes chagásicos no se había realizado previamente. Como se sabe, el análisis de Cusum da una idea bien precisa de la oscilación circadiana de la presión arterial[26] y es independiente de otros componentes de la variabilidad.

Otro hallazgo de nuestro estudio consistió en la poca e inconsistente alteración de los indicadores de variabilidad instantánea pNN50 y r-MSSD (el valor r-MSSD fue ligeramente mayor en el grupo CH1 con respecto al grupo control y fue incluso mayor en los sujetos CH2 que en los controles durante las horas nocturnas) que, como es conocido, se relacionan con el efecto del sistema parasimpático sobre la variabilidad de la FC[27]. Este resultado, en apariencia contradictorio, coincide con las discrepancias que se encuentran en la bibliografía sobre las alteraciones de la variabilidad instantánea en pacientes chagásicos. Algunos autores informan sobre ausencia de variabilidad instantánea[28], mientras que otros[13] sí encuentran alteración de estos parámetros. Estas discrepancias podrían estar relacionadas con la edad de los pacientes o, como se menciona en la bibliografía, ligadas a eventuales diferencias en las cepas de parásitos responsables de la infección, a factores genéticos, etc.[29]. A diferencia de otros estudios[13], en el nuestro, el análisis de variabilidad instantánea se realizó en un subgrupo de pacientes chagásicos y controles con edades superponibles (control, 45 ± 12,1 años; CH1, 45 ± 12,7 años; CH2, 45,2 ± 8,6 años) para eliminar la posible influencia de este parámetro sobre los resultados. Nuestros pacientes no mostraban alteraciones del tipo megacolon y megaesófago sugestivas de disautonomía, demostradas en otras latitudes del continente[29].

Nuestros resultados no pueden ser tampoco atribuidos a diferencia en los niveles de actividad diurna de los sujetos, ya que en esta fase de la enfermedad que estudiamos no existe incapacidad funcional. Tampoco pueden ser relacionados con el efecto de los fármacos, ya que los estudios fueron realizados en pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos, por lo que no recibían fármacos en el momento del estudio.

Como se desprende de nuestro análisis de los perfiles de las 24 h de la variabilidad instantánea de la FC en los sujetos normales, ésta tiene también una oscilación circadiana y que es mayor en las horas del sueño que en las horas de vigilia, hecho conocido previamente[30] y relacionado con el mayor tono vagal durante el sueño. Los pacientes chagásicos presentaron también esta oscilación circadiana. No se encontraron diferencias entre los valores diurnos y éstas fueron escasas e inconsistentes en los valores nocturnos de r-MSSD de estos pacientes y los correspondientes de los sujetos controles sanos; tampoco hubo diferencias en los valores de amplitud circadiana derivados del análisis de Cusum. Esto sugiere que este tipo de pacientes no presentaba alteraciones de la actividad parasimpática ni del efecto de ésta sobre la FC o su variabilidad. El análisis de la FC durante las 24 h muestra que la FC de los pacientes chagásicos fue significativamente menor durante el día que la de los controles. Sin embargo, las FC nocturnas fueron similares en los 3 grupos. Este comportamiento, no comunicado en la bibliografía con anterioridad, señala que la atenuación del perfil circadiano presente en nuestro estudio estaría más ligada a una disminución de los valores diurnos durante la actividad que a un menor descenso nocturno de la FC. Es conocido que el incremento de la FC que acompaña a la actividad se relaciona con el aumento del tono adrenérgico[31] y la disminución de la actividad vagal[30]. La atenuación de los aumentos de FC durante la actividad, unida a la ausencia de alteraciones en la FC o en su variabilidad instantánea durante el período nocturno sugiere que el compromiso autonómico que presentan estos pacientes en estas etapas iniciales, durante el período llamado intermedio, estaría más ligado a una alteración de la división simpática que de la parasimpática. Este hecho parece contradecir buena parte de la bibliografía publicada[5,13] y se diferencia de lo que ocurre en pacientes diabéticos con disautonomía, en los que existe una clara atenuación del perfil circadiano, tanto de la FC como de su variabilidad[19,20]. Sin embargo, nuestros resultados se apoyan en el compromiso que se ha descrito de la respuesta cronotrópica durante la administración de dobutamina en pacientes chagásicos[9] y en los hallazgos de alteraciones morfológicas de los ganglios simpáticos comunicadas para esta enfermedad[15,16]. Estudios recientes, realizados con técnicas de cintigrafía, muestran por otra parte una alteración de la inervación simpática cardíaca en la fase indeterminada de la dolencia[32].

En resumen, la eventual alteración autonómica de los pacientes chagásicos no parece comprometer de forma significativa los perfiles circadianos de la FC ni de su variabilidad, al menos durante esta fase intermedia o asintomática de la enfermedad. La menor FC durante la vigilia apunta a una alteración de la división simpática en estos pacientes. La persistencia de valores normales de FC durante el sueño y la ausencia o mínima alteración de la variabilidad instantánea sugieren una indemnidad de la división parasimpática en es-

tos sujetos asintomáticos. La diferencia que nuestros resultados muestran, al compararlos con otros hallazgos comunicados en la bibliografía, podrían estar relacionados con diferencias geográficas en la modalidad y evolución de la enfermedad y se inscriben dentro de la controversia sobre la presencia de alteraciones autonómicas en las etapas recientes de la enfermedad, que podrían ser responsables de su evolución. Algo similar a lo señalado para otras alteraciones, trombóticas o microvasculares, que también ocurren durante la enfermedad[33] y cuyo papel en su fisiopatología no está todavía aclarado.

APÉNDICE

De acuerdo con Stanton et al[22], «el promedio de 24 h de la FC se calcula como la suma de los productos de los intervalos de FC (lat/min) y la duración de estos últimos dividido entre la duración total del registro de Holter de 24 horas (h)»:

$$\text{Promedio FC24h} = \frac{1}{D} \sum_{i=1}^{n} (FCi)(di)$$

donde D es la duración total del registro ambulatorio, n es el número total de intervalos, FCi es la FC del primer intervalo, y di es la primera duración de intervalo. De esta forma, cada intervalo entre 2 promedios horarios de FC es multiplicado por la FC que corresponde a ese intervalo. La suma de estos valores, dividida entre el total del tiempo del registro ambulatorio, produce un valor de promedio de FC en 24 h, ponderado para su intervalo correspondiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Chagas' Disease VI Report of ScientificWorking Group on Chagas'disease. Geneve: WHO, 1982.
2. Chagas C. Nova tripanozomiase humana. Mem Inst Oswaldo Cruz 1909;9:159-204.
3. Koberle F. Chagas' heart disease pathology. Cardiology 1968; 52:82-90.
4. Junqueira LF. Ambulatory assessment of cardiac autonomic function in Chagas' heart disease patients based on indexes of R-R interval variation in the Valsalva maneuver. Braz J Med Biol Res 1990;23:1091-102.
5. Gallo Junior L, Morelo Filho J, Maciel BC, Marin Neto JA, Martins LE, Lima Filho EC. Functional evaluation of sympathetic and parasympathetic system in Chagas' disease using dynamic exercise. Cardiovasc Res 1987;21:922-7.
6. Dávila DF, Inglessis G, Mazzei de Dávila CA. Chagas' heart disease and the autonomic nervous system. Int J Cardiol 1998; 66:123-7.
7. Guzzetti S, Iosa DJ, Pecis M, Bonura I, Prosdocimio L, Malliani A. Impaired heart rate variability in patients with chronic Chagas' disease. Am Heart J 1991;121:1727-34.
8. Puigbó JJ, Giordano H, Iosa D. Chagas' cardioneuropathy: autonomic disfunction as the first manifestation of the disease. Inter J Angiol 1998;7:123-9.
9. Acquatella H, Pérez JE, Condado JA, Sánchez I. Limited myocardial contractile reserve and chronotropic incompetence in patients with chronic Chagas' disease: assessment by dobutamine stress echocardiography. J Am Coll Cardiol 1999;33:522-9.
10. Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo Junior L, Junqueira Junior LF, Amorim DS. Effect of parasympathetic impairment on the haemodynamic response to handgrip in Chagas's heart disease. Br Heart J 1986;55:204-10.
11. Dávila DF, Donís JH, Navas M, Fuenmayor AJ, Torres A, Gottberg C. Response of heart rate to atropine and left ventricular function in Chagas' heart disease. Int J Cardiol 1988;21:143-56.
12. Caeiro T, Iosa D. Chronic Chagas' disease: possible mechanism of sinus bradycardia. Can J Cardiol 1994;10:765-8.
13. Ribeiro A, Moraes R, Ribeiro P, Ferlin E, Torres R, Oliveira E, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. Am Heart J 2001;141:260-5.
14. Moleiro F, Rodríguez AE, Misticchio F, Ruesta V, Octavio JA, Álvarez E, et al. Utilidad de la aplicación de técnicas de modelado no lineal en el análisis de electrocardiogramas de pacientes con infección chagásica. Rev Esp Cardiol 2001;54:1081-90.
15. Borda ES, Sterin Borda L. Antiadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas' cardiomyopathy. Int J Cardiol 1996; 54:149-56.
16. López ER. Contribução ao estudo dos ganglios cardiacos (sistema nervosa autonomo) en chagasicos cronicos. Hospital (Rio) 1966; 70:265.
17. Mallion JM, Baguet JP, Jean-Philippe Siché JP, Tremel F, De Gaudemaris R. Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 1999;17:585-95.
18. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP, Pede S, et al. Adverse prognostic value of a blunted circadian rhythm of heart rate in essential hypertension. J Hypertens 1998;16:1335-43.
19. Ewing DJ, Borsey DQ, Travis P, Bellavere F, Neilson JM, Clarke BF. Abnormalities of ambulatory 24-hour heart rate in diabetes mellitus. Diabetes 1983;32:101-5.
20. L Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, Solda P, Calciati A, Ferrari MR, et al. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. Circulation 1992;86;1443-52.
21. Caruana MP, Lahiri A, Cashman PM, Altman DG, Raftery EB. Effects of chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease on the circadian rhythm of blood pressure and heart rate. Am J Cardiol 1988;62:755-9.
22. Stanton A, Cox J, Atkins N, O'Malley K, O'Brien E. Cumulative sums in quantifying circadian blood pressure patterns. Hypertension 1992;19:93-101.
23. Heart Rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Circulation 1996;93:1043-65.
24. Palma Gámiz JL, Arribas Jiménez A, González Juanatey JR, Marín Huerta E, Martín Ambrosio ES. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la monitorización ambulatoria del electrocardiograma y presión arterial. Rev Esp Cardiol 2000;53:91-109.
25. Octavio JA, Moleiro F, Glavina F, Parati G, Mancia G. 24 hours cardiovascular variabilities: Traditional measurements vs cumulative sums analysis (CuSum) of circadian profiles [abstract]. J Hypertens 2002;4:997.
26. Celis H, Staessen JA. Circadian variation of the blood pressure in the population at large. En: White WB, editor. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics. New Jersey: Humana Press, 2001; p. 141-2.
27. Polanczyk CA, Rohde LE, Moraes RS, Ferlin EL, Leite C, Ribeiro JP. Sympathetic nervous system representation in time and frequency domain indices of heart rate variability. Eur J Appl

Physiol Occup Physiol 1998;79:69-73.
28. Carrasco H, Hugo D, Medina R, Castillo C, Miranda P. Electrocardiograma de alta resolución y variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes chagásicos crónicos. Arch Inst Cardiol Méx 1997;67:277-85.
29. Storino R, Auger S, Wojdyla D, Urrutia MI, Jörg M. Análisis descriptivo de la enfermedad de Chagas en 2.260 pacientes. Rev Argent Cardiol 1998;66:17-39.
30. Van de Borne, Nguyen H, Biston P, Linkowski P, Degaute JP. Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men. Am J Physiol 1994;266:H548-54.
31. Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. Hypertension 1997;30:71-6.
32. Simoes MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda AV, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. Am J Cardiol 2000; 86:975-81.
33. Salomone O. Miocardiopatía chagásica y trombosis: el principio y el final de una relación peligrosa. Rev Esp Cardiol 2003;56:333-4.