

COMUNICACIÓN BREVE

## Prevalencia de autoanticuerpos contra receptores autonómicos en pacientes panameños con cardiopatía chagásica crónica y con otras formas de cardiopatía

José E. Calzada<sup>1</sup>, Juan Garisto<sup>2</sup>, Salomón Zebedes<sup>2</sup>, Franklyn E. Samudio<sup>1</sup>, Roberto Blandón<sup>2</sup>, Óscar Avilés<sup>2</sup>, Azael Saldaña<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, Ciudad de Panamá, Panamá

<sup>2</sup> Hospital Santo Tomás, Ciudad de Panamá, Panamá

**Introducción.** La enfermedad de Chagas es la principal causa de cardiomiopatía crónica en Centroamérica. Existe controversia sobre los mecanismos causantes de la patología cardíaca observada durante la fase crónica de esta parasitosis. Varios estudios han detectado la presencia de autoanticuerpos circulantes dirigidos contra receptores beta-adrenérgicos y colinérgicos muscarínicos del miocardio en pacientes chagásicos, que pueden desencadenar señales intracelulares y alterar la función cardíaca durante el curso de la enfermedad.

**Objetivo.** Nuestro objetivo principal fue comparar la frecuencia sérica de estos autoanticuerpos en pacientes chagásicos crónicos con la observada en pacientes con otras formas de cardiopatía y en controles sanos.

**Materiales y métodos.** Se determinó la prevalencia de autoanticuerpos contra receptores beta-adrenérgicos y colinérgicos muscarínicos en cuatro grupos de pacientes panameños: 53 pacientes chagásicos, 25 pacientes seronegativos con insuficiencia cardíaca, 25 pacientes con diferentes tipos de arritmia cardíaca y 25 controles sanos.

**Resultados.** Los autoanticuerpos contra receptores autonómicos fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con cardiopatía chagásica crónica (24,5%) comparados con el grupo de insuficiencia cardíaca (20,0%) y con el grupo con arritmias cardíacas (16,0%). Al comparar la proporción de autoanticuerpos entre el grupo de pacientes con cardiopatía chagásica crónica y los controles sanos, se detectaron diferencias muy significativas (24,5% *versus* 0%;  $p=0,0015$ ). De los 53 pacientes con infección crónica, 48 (90,6%) presentaron algún grado de alteración cardíaca.

**Conclusiones.** En comparación con el grupo de controles sanos, la frecuencia de los autoanticuerpos contra receptores autonómicos se encuentra significativamente aumentada en pacientes con enfermedad de Chagas crónica y con otras formas de cardiopatía.

**Palabras clave:** enfermedad de Chagas, cardiomiopatía chagásica, autoanticuerpos, receptores beta-adrenérgicos, receptores muscarínicos, Panamá.

### Prevalence of autoantibodies against autonomic receptors in patients with chronic cardiopathies

**Introduction.** Chagas' disease is the main cause of chronic myocardiopathy in Central America. The mechanisms proposed for this cardiac pathology during the chronic phase remain controversial. Several studies have detected the presence of circulating autoantibodies against  $\beta$ -adrenergic and cholinergic muscarinic receptors of the myocardium in patients with Chagas disease. These autoantibodies can trigger intracellular signals and modify the cardiac function during the progression of the disease.

**Objectives.** The serological frequency of these autoantibodies was compared among patients with chronic Chagas disease, patients with other cardiopathies and healthy controls.

**Materials and methods.** The prevalence of autoantibodies against  $\beta$ -adrenergic and cholinergic muscarinic receptors was determined in four groups of Panamenian patients: 53 chagasic patients, 25 serologically negative patients with cardiac insufficiency, 25 patients with cardiac arrhythmia and 25 healthy individuals.

**Results.** The antibodies against autonomic receptors were more frequently observed in patients with chronic chagasic cardiomyopathy (24.5%) compared to the cardiac insufficiency group (20.0%) and the cardiac arrhythmia group (16.0%). The proportion of autoantibodies was significantly different between the groups with chronic chagasic cardiomyopathy and healthy controls (24.5% versus 0%;  $p=0.015$ ). Of the 53 chronically infected chagasic patients, 48 (90%) showed some degree of cardiac dysfunction.

**Conclusions.** The frequency of autoantibodies against autonomic receptors is significantly increased in patients with chronic Chagas disease and in patients with other cardiopathies.

**Key words:** Chagas disease, Chagas cardiomyopathy, autoantibodies; receptors, adrenergic, beta; receptors, muscarinic; Panamá.

La enfermedad de Chagas continúa siendo un serio problema de salud pública en varios países de Latinoamérica, principalmente en aquellas regiones donde las condiciones epidemiológicas particulares impiden un control eficiente de los vectores. Las constantes inmigraciones hacia Europa y Estados Unidos procedentes de áreas endémicas de América Latina, han posibilitado que la infección sea diagnosticada con relativa frecuencia en otras latitudes.

La enfermedad se caracteriza por presentar manifestaciones clínicas que difieren geográficamente. Estas diferencias se han atribuido tanto a factores inmunogenéticos del huésped como a la variabilidad genética que presenta *Trypanosoma cruzi*, el agente causal de la enfermedad de Chagas (1). Una vez establecida, la infección con *T. cruzi* es crónica e incurable. Aproximadamente, un tercio de las personas afectadas con infección crónica desarrollan trastornos cardíacos característicos de la cardiopatía chagásica crónica que llevan progresivamente a insuficiencia cardíaca, bloqueos de conducción aurículo-ventriculares o muerte súbita (2).

Se considera que esta parasitosis es la primera causa de miocarditis en Centroamérica y Suramérica, y la segunda causa de insuficiencia

cardíaca en algunos países de esas regiones (3). Por muchos años se ha descrito que la enfermedad de Chagas en Panamá presenta una baja prevalencia y se postula que sus formas clínicas muestran un curso más benigno que el observado en otros países de Centroamérica y Suramérica (4,5). Sin embargo, no se han realizado estudios clínicos recientes dirigidos a investigar la patogenia de esta enfermedad en el país.

Existe controversia sobre los mecanismos causantes de la patología cardíaca observada durante la cardiopatía chagásica crónica. Se han propuesto, principalmente, dos hipótesis que no son mutuamente excluyentes. La primera sugiere que el origen de los procesos inflamatorios que desencadenan la patología es la acción directa de los parásitos y la respuesta inmune contra ellos. La segunda se basa en el desarrollo de un proceso autoinmune, en el cual los anticuerpos y otras células del sistema inmune del huésped terminan causando daño al miocardio (2,6). Al respecto, se ha detectado la presencia de anticuerpos circulantes dirigidos contra los receptores beta-adrenérgicos y colinérgicos muscarínicos del miocardio en pacientes chagásicos. Estas moléculas pueden desencadenar señales intracelulares y alterar la función cardíaca durante el curso de la infección (7,8). Se ha planteado que la detección de estos autoanticuerpos podría tener valor clínico como marcadores tempranos de alteraciones cardíacas en pacientes chagásicos afectados crónicamente (9).

El objetivo de nuestro estudio fue establecer la prevalencia de anticuerpos anti-receptores autonómicos en pacientes panameños afectados

Correspondencia:

Azael Saldaña, Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudio de la Salud, Avenida Justo Arosemena y Calle 35, apartado postal No. 0816-02593, Ciudad de Panamá, República de Panamá.

Teléfonos: (507) 527 4811, (507) 527 4815  
asaldana@gorgas.gob.pa

Recibido: 29/07/08; aceptado:27/11/08

crónicamente con la enfermedad de Chagas y compararla con la observada en pacientes con otras formas de cardiopatía y en controles sanos.

## Materiales y métodos

### **Población de estudio**

En el estudio se evaluaron 103 pacientes que asistieron de forma secuencial al Servicio de Cardiología del Hospital Santo Tomás en Ciudad de Panamá. Éste es un hospital público de tercer nivel que brinda servicios clínicos a pacientes con un nivel socioeconómico bajo. A todos los participantes se les aplicó un cuestionario epidemiológico para evaluar los factores de riesgo asociados con la enfermedad de Chagas. Como grupo de controles sanos se incluyeron 25 pacientes hospitalizados en la Sala de Cirugía Ortopédica con electrocardiograma normal y sin antecedentes o evidencia serológica de la enfermedad de Chagas u otra afección cardiaca. Se excluyeron del estudio a los sujetos que presentaban hipertensión arterial, diabetes mellitus, historia de tabaquismo o alcoholismo, dislipidemia, obesidad, cardiopatías congénitas e isquémicas, valvulopatías, fiebre reumática, miocarditis viral, sífilis, infección por VIH y otras enfermedades autoinmunes.

A toda la población incluida se le elaboró la historia clínica y se le practicó un examen clínico con énfasis en el sistema cardiovascular, y se le tomó un electrocardiograma vectorial de superficie de 12 derivaciones, radiografía de tórax y ecocardiograma bidimensional (*EchoCG*, General Electric, Vivid 5, transductor de 5 mHz). Para detectar la infección con *T. cruzi*, a todos los sujetos se les extrajeron 15 ml de sangre y se evaluaron con tres pruebas serológicas de diferente metodología: ELISA (*Chagatest*, Wiener Lab., Argentina), *ImmunoComb II* (Orgenics, Israel) y Western Blot con antígeno total de epimastigotes (10,11). Se consideraron chagásicos los sujetos que resultaron positivos en las tres pruebas.

De acuerdo con los resultados de los análisis, los pacientes se clasificaron en tres grupos clínicos. El grupo I estuvo conformado por pacientes con cardiopatía chagásica en estado

crónico, agrupados de la siguiente forma, según la clasificación propuesta por Puigbo *et al.* (12): estadio IA, asintomáticos, electrocardiograma y radiografía de tórax normales, fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) normal con datos de movilidad parietal normal determinada por *EchoCG*; estadio IB, asintomáticos, electrocardiograma y radiografía de tórax normales, FEVI normal con anomalías en movilidad parietal determinadas por *EchoCG*; estadio II, síntomas mínimos, conducción anormal o extrasístole ventricular compleja, radiografía de tórax normal o acinesia segmentaria con FEVI normal determinada por *EchoCG*; y estadio III, insuficiencia cardiaca congestiva o arritmias, conducción anormal con agrandamiento cardiaco y FEVI disminuido/disfunción segmental en *EchoCG*.

El grupo II lo conformaron 25 pacientes seronegativos con diagnóstico clínico de insuficiencia cardiaca congestiva basado en los criterios de Framingham, excluyendo casos por los criterios previamente mencionados.

El grupo III incluyó 25 pacientes seronegativos con arritmias cardiacas, incluyendo arritmias supraventriculares y ventriculares, bradiarritmias o trastornos de la conducción demostradas por electrocardiograma o prueba de Holter en 24 horas. En este grupo se excluyeron los pacientes que presentaban arritmias secundarias a fármacos, alteraciones hidroelectrolíticas, cardiopatía isquémica y síndromes de preexcitación, así como también, extrasístoles ventriculares clase I y II.

### **Evaluación de anticuerpos antirreceptores autonómicos**

La detección de autoanticuerpos contra receptores beta-adrenérgicos y colinérgicos muscarínicos se realizó en muestras de suero obtenidas a partir de sangre venosa, empleando un estuche comercial de ELISA (Chagacor, Laboratorios Lemos S.R.L., Buenos Aires, Argentina). Este estuche emplea como antígenos péptidos sintéticos cuya secuencia de aminoácidos es idéntica al receptor muscarínico colinérgico y beta-adrenérgico. Este ensayo, por lo tanto, detecta los autoanticuerpos IgG dirigidos contra ambos receptores autonómicos.

Todas las muestras se evaluaron en tres ensayos independientes. Se consideraron muestras reactivas aquéllas que dieron resultados positivos en, al menos, dos ocasiones.

### **Análisis estadístico**

Los resultados cualitativos fueron comparados en tablas de contingencia 2x2 empleando la prueba de ji al cuadrado. En caso de que algún grupo presentara valores menores de cinco, se aplicó la prueba exacta de Fisher. En todos los casos se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$ . Los datos se analizaron con los programas Epilnfo, versión 3.2.2, y Open Epidemiology (<http://www.openepi.com>).

### **Consideraciones éticas**

El estudio contó con las aprobaciones del Comité Nacional de Bioética de Investigación en Salud y del Comité de Bioética del Hospital Santo Tomás. Todos los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio.

### **Resultados**

Inicialmente se compararon las variables de sexo y edad en el grupo de pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica y los grupos

con arritmia cardiaca, insuficiencia cardiaca y los controles sanos. La distribución de estas variables no presentó diferencias estadísticamente significativas en los distintos grupos evaluados en relación con el grupo de cardiomiopatía chagásica crónica (cuadro 1). La prevalencia de autoanticuerpos contra receptores autonómicos fue más frecuente en el grupo de pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica (24,5%) comparado con el grupo de insuficiencia cardiaca (20,0%) y con el grupo con arritmias cardiacas (16,0%). En los controles sanos no se detectaron estos autoanticuerpos (cuadro 1).

En el análisis estadístico, la proporción de estos autoanticuerpos resultó similar entre el grupo de pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica y los grupos con insuficiencia cardiaca ( $p=0,88$ ) o arritmia cardiaca ( $p=0,57$ ). Sin embargo, se detectaron diferencias muy significativas al comparar el grupo de cardiomiopatía chagásica crónica con los controles sanos (24,5% *versus* 0%;  $p=0,008$ ) (cuadro 1). Se observó una tendencia similar al comparar los controles sanos con los pacientes de insuficiencia cardiaca (20,0% *versus* 0%;  $p=0,014$ ) y con el grupo con arritmias cardiacas (16,0% *versus* 0%;  $p=0,03$ ).

De acuerdo con la clasificación empleada por Puigbó y colaboradores (12), de los 53 pacientes

**Cuadro 1.** Prevalencia de autoanticuerpos contra receptores autonómicos y características generales de los pacientes en los grupos evaluados y en controles sanos.

	<b>Grupo 1</b> Cardiopatía chagásica crónica (n=53)	<b>Grupo 2</b> Insuficiencia Cardíaca (n=25)	<b>Grupo 3</b> Arritmia cardíaca (n=25)	<b>Controles</b> Controles sanos (n=25)
Edad (años)	47,8±6,6	57,8±6,4 <sup>(1)</sup>	56,0±6,9 <sup>(2)</sup>	39,1±7,1 <sup>(3)</sup>
Sexo (M/F)	30/23	14/11 <sup>(4)</sup>	18/7 <sup>(5)</sup>	16/9 <sup>(6)</sup>
Autoanticuerpos contra receptores autonómicos (%)	24,5	20,0 <sup>(7)</sup>	16,0 <sup>(8)</sup>	0 <sup>(9)</sup>

<sup>(1)</sup> Grupo 1 (47,88 ± 6,6) Vs. grupo 2 (57,8±6,4);  $p=0,89$

<sup>(2)</sup> Grupo 1 (47,88 ± 6,6) Vs. grupo 3 (56,0±6,9);  $p=0,77$

<sup>(3)</sup> Grupo 1 (47,88 ± 6,6) Vs. grupo controles sanos (39,1±7,1);  $p=0,64$

<sup>(4)</sup> Grupo CCC (57%) Vs. grupo IC (56%);  $p=0,84$

<sup>(5)</sup> Grupo CCC (57%) Vs. grupo AC (72%);  $p=0,29$

<sup>(6)</sup> Grupo CCC (57%) Vs. grupo CS (64%);  $p=0,71$

<sup>(7)</sup> Grupo CCC (24,5%) Vs. grupo IC (20%);  $p=0,88$

<sup>(8)</sup> Grupo CCC (24,5%) Vs. grupo AC (16%);  $p=0,57$

<sup>(9)</sup> Grupo CCC (57%) Vs. grupo CS (0%);  $p=0,008^{***}$

CCC: cardiomiopatía chagásica crónica; IC: insuficiencia cardiaca; AC: arritmia cardiaca; CS: controles sanos

infectados crónicamente con *T. cruzi*, 48 (90,6%) presentaron algún grado de alteración cardíaca. De cinco pacientes (9,4%) ubicados en la fase asintomática IA, dos (15,4%) presentaron anticuerpos antirreceptores autonómicos. En fase IB (enfermedad miocárdica temprana) se encontraron 7 (13,2%) pacientes, de los cuales, cinco presentaron (38,5%) anticuerpos antirreceptores autonómicos. Se encontraron 26 (49,1%) pacientes en la fase II (enfermedad miocárdica avanzada), cuatro (30,7%) de ellos presentaron anticuerpos antirreceptores autonómicos; y en la fase III (enfermedad miocárdica grave), se ubicaron 15 (28,3%) pacientes, dos de ellos (15,4%) con anticuerpos antirreceptores autonómicos. Estadísticamente no se encontraron diferencias al comparar la distribución de los anticuerpos antirreceptores autonómicos entre los diferentes estadios arriba señalados.

### Discusión

La presencia de autoanticuerpos con acción agonista sobre receptores beta-adrenérgicos y colinérgicos muscarínicos del miocardio ha sido previamente descrita en el suero de pacientes chagásicos (7,9) y en el de ratones infectados experimentalmente con *T. cruzi* (13). Estos autoanticuerpos también se han observado con diferentes frecuencias en pacientes con cardiopatías de origen no chagásico, incluyendo cardiomiopatía idiopática dilatada, cardiomiopatías isquémicas, arritmias y trastornos de la conducción (7,14,15).

Nuestro estudio confirma que la frecuencia de autoanticuerpos contra neuroreceptores se encuentra significativamente aumentada en pacientes con cardiomiopatía chagásica. Se postula que estos autoanticuerpos podrían generarse como consecuencia del mimetismo molecular que ocurre durante la infección con *T. cruzi*. Al respecto, se ha observado que las regiones C terminales de las proteínas ribosómica de *T. cruzi* pueden interactuar con los epítomos presentes tanto en los receptores beta-adrenérgicos como en los muscarínicos (16-18).

Al igual que en otros estudios, nosotros también observamos que la frecuencia de los anticuerpos antirreceptores autonómicos se encuentra aumen-

tada en los grupos de cardiopatías de origen no chagásico, con respecto a los controles sanos. En estos casos se sugiere que la presencia de autoanticuerpos se da en respuesta a antígenos propios que normalmente están secuestrados y que son liberados por daños en las células cardíacas, los cuales pueden originar alteraciones cardíacas (19,20).

Los diversos efectos funcionales que pueden ejercer los anticuerpos contra los receptores  $\beta$ 1 adrenérgicos y M2 colinérgicos en el tejido cardíaco, podrían explicar la variedad de alteraciones cardíacas observadas durante la enfermedad de Chagas (7,9,18). Sin embargo, no se han realizado estudios multicéntricos bien diseñados en distintas poblaciones endémicas que permitan establecer con claridad si estos autoanticuerpos están implicados directamente en la etiología de estas enfermedades o, si más bien, son la consecuencia de la propia enfermedad.

Por otra parte, algunos autores han encontrado que la frecuencia de anticuerpos antirreceptores autonómicos es significativamente mayor en pacientes en la fase crónica de la enfermedad de Chagas que en pacientes que se encuentran en la fase asintomática (9,21). Este hallazgo ha llevado a sugerir que la detección de estos autoanticuerpos podría tener utilidad como marcadores tempranos del pronóstico y de la evolución de la enfermedad. En nuestro estudio no detectamos diferencias en la frecuencia de dichos anticuerpos entre los diferentes estados clínicos de la enfermedad de Chagas. Sin embargo, el bajo número de pacientes evaluados en las distintas fases clínicas de la enfermedad no permite descartar esta posibilidad.

Se ha descrito que, entre los anticuerpos antirreceptores autonómicos, la frecuencia de los anti-beta-adrenérgicos es significativamente mayor en pacientes con arritmias ventriculares, mientras que los anti-muscarínicos son más prevalentes en pacientes con disfunción del nodo sinusal (7). Ambas alteraciones cardíacas pueden coexistir en pacientes con cardiomiopatía chagásica crónica (2). El no poder discernir con la metodología empleada si los autoanticuerpos

detectados están dirigidos específicamente contra los receptores beta-adrenérgicos o los muscarínicos, es una limitación de nuestro estudio que impide formular hipótesis sobre la posible utilidad de estos anticuerpos como marcadores de alteraciones cardíacas particulares en pacientes con la enfermedad de Chagas.

Se ha sugerido que la enfermedad de Chagas en Panamá cursa principalmente de forma asintomática y que las formas crónicas son más benignas que en muchos de los países de la región (4,5). En este sentido es importante destacar que 90,6% de los pacientes seropositivos incluidos en esta investigación presentaron algún grado de alteración cardíaca al ser evaluados con los procedimientos antes descritos. Aunque el diseño de este estudio y el método de selección de la muestra no permiten generalizar los resultados al resto de la población con enfermedad de Chagas en Panamá, nuestros hallazgos sugieren que los trastornos cardíacos son frecuentes en los pacientes chagásicos y que es necesario evaluar un número mayor y heterogéneo de pacientes seropositivos para poder establecer con certeza estadística la mayor frecuencia y seriedad de la patología cardíaca en pacientes infectados con *T. cruzi* en el país.

En conclusión, podemos mencionar que los autoanticuerpos contra neurorreceptores autonómicos están presentes en 24,5% de los pacientes panameños con cardiomiopatía chagásica crónica evaluados en este estudio. Sería importante establecer las implicaciones clínicas que pueden tener la detección y la cuantificación de estos autoanticuerpos para el beneficio de los pacientes afectados.

### Agradecimientos

Se agradece a Carlos Justo y a Vanessa Pineda por su colaboración en los procedimientos de laboratorio; a Lisbeth A. Hurtado y a Vicente Bayard por la colaboración en los análisis estadísticos y su interpretación.

### Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses con respecto a los resultados de esta investigación.

### Financiación

El presente estudio fue parcialmente financiado por el Programa I+D (FID-04) de la Secretaría Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (SENACYT) en Panamá y por el Organismo Internacional de Energía Atómica (PAN 6010).

### Referencias

1. **Devera R, Fernandes O, Coura JR.** Should *Trypanosoma cruzi* be called "cruzi" complex? A review of the parasite diversity and the potential of selecting population after *in vitro* culturing and mice infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003;98:1-12
2. **Engman DM, Leon JS.** Pathogenesis of Chagas heart disease: role of autoimmunity. *Acta Trop.* 2002;81:123-32.
3. **Moncayo A.** Chagas disease: current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the Southern Cone countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003;98:577-91.
4. **Sousa OE.** Anotaciones sobre la enfermedad de Chagas en Panamá. Frecuencia y distribución de *Trypanosoma cruzi* y *Trypanosoma rangeli*. *Rev Biol Trop.* 1972;20:167-9.
5. **Nuñez JM.** Enfermedad de Chagas: datos pertinentes y revisión de casos atendidos en el Hospital Santo Tomás 1955 a 1964. *Arch Med Panameños.* 1966;15:35-47.
6. **Kierszenbaum F.** Chagas' disease and the autoimmunity hypothesis. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12:210-23.
7. **Chiale PA, Ferrari I, Mahler E, Vallaza MA, Elizari MV, Rosenbaum MB, et al.** Differential profile and biochemical effects of antiautonomic membrane receptor antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction. *Circulation.* 2001;103:1765-71.
8. **Borda E, Pascual J, Cossio P, De La Vega M, Arana R, Sterin Borda LA.** Circulating IgG in Chagas' disease which binds to beta-adrenoreceptors of myocardium and modulates their activity. *Clin Exp Immunol.* 1984;57:679-86.
9. **Giménez L, Mitelman J, González C, Borda E, Sterin-Borda L.** Anticuerpos antirreceptores autonómicos, alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y arritmias en sujetos con enfermedad de Chagas. *Rev Arg Cardio.* 2003;71:109-13.
10. **Saldaña A, Samudio F, Miranda A, Herrera LM, Saavedra SP, Cáceres L, et al.** Predominance of *Trypanosoma rangeli* infection in children from a Chagas' disease endemic area in the west-shore of the Panama Canal. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100:729-31.
11. **Vasquez JE, Krusnell J, Orn A, Sousa OE, Harris RA.** Serological diagnosis of *Trypanosoma rangeli* infected patients. A comparison of different methods and its

- implications for the diagnosis of Chagas' disease. *Scand J Immunol.* 1997;45:322-30.
12. **Puigbo JJ, Giordano H, Iosa D.** Chagas' cardiomyopathy: cardiovascular autonomic dysfunction as the first manifestation of the disease. *Inter J Angiol.* 1998;7:123-9.
  13. **García S, Ramos CO, Senra JF, Vilas-Boas F, Rodrigues MM, Campos-de-Carvalho AC, et al.** Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas' disease decreases cardiac alterations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:1521-8.
  14. **Limas CJ, Goldenberg IF, Limas C.** Autoantibodies against beta-adrenoreceptors in human idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Res.* 1989;64:97-103.
  15. **Jahns R, Boivin V, Siegmund C, Inselmann G, Lohse MJ, Boege F.** Autoantibodies activating human  $\beta$ 1-adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. *Circulation.* 1999;99:649-54.
  16. **Kaplan D, Ferrari I, López-Bergami P, Mahler E, Levitus G, Chiale P, et al.** Antibodies to ribosomal P proteins of *Trypanosoma cruzi* in Chagas' disease possess functional autoreactivity with heart tissue and differ from anti-P autoantibodies in lupus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:10301-6.
  17. **Ferrari I, Levin MJ, Wallukat G, Elies R, Lebeque D, Chiale P, et al.** Molecular mimicry between the immunodominant ribosomal protein PO of *Trypanosoma cruzi* and a functional epitope on the human  $\beta$ 1-adrenergic receptor. *J Exp Med.* 1995;182:59-65.
  18. **Joensen L, Borda E, Kohout T, Perry S, García G, Sterin-Borda L.** *Trypanosoma cruzi* antigen that interacts with the beta1-adrenergic receptor and modifies myocardial contractile activity. *Mol Biochem Parasitol.* 2003;127:169-77.
  19. **Jahns R, Boivin V, Hein L, Triebel S, Angermann CE, Ertl G, et al.** Direct evidence for a  $\beta$ 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 2004;113:1419-29.
  20. **Hyland KV, Leon JS, Daniels MD, Gialfis N, Woods LM, Bahk TJ, et al.** Modulation of autoimmunity by treatment of an infectious disease. *Infect Immun.* 2007;75:3641-50.
  21. **Talvani A, Rocha MO, Ribeiro AL, Borda E, Sterin-Borda L, Teixeira MM.** Levels of anti-M2 and anti-beta1 autoantibodies do not correlate with the degree of heart dysfunction in Chagas' heart disease. *Microbes Infect.* 2006;8:2459-64.