

Presencia de disautonomía como predictor del desarrollo de cardiopatía estructural en pacientes con enfermedad de Chagas

Presence of Dysautonomia as a Predictor of Structural Heart Disease in Patients with Chagas Disease

DANIEL A. CHIRINO NAVARTA¹, MTSAC, , MACARENA MUJICA GUTIÉRREZ¹, , MARIELA S. LEONARDI¹, , CLAUDIO DIZEO¹, MTSAC, , JOSÉ G. ESCOBAR CALDERÓN¹, MTSAC, 

RESUMEN

Introducción: Varios estudios han demostrado la presencia de disfunción autonómica en etapas tempranas de la enfermedad de Chagas (ECH). La maniobra de Valsalva (MV) ha sido ampliamente utilizada para evaluar la función autonómica en diversas patologías. El Índice de Valsalva (IV), la relación entre la máxima taquicardia y bradicardia inducidas por la MV estándar, es una de las pruebas más utilizadas para evaluar la función autonómica. El papel de la disautonomía evaluada mediante el IV como predictor temprano del desarrollo de cardiopatía estructural en pacientes con Chagas sin cardiopatía demostrable ha sido poco estudiado.

Objetivo: Evaluar si el IV es un predictor del desarrollo temprano de alteraciones estructurales cardíacas en el seguimiento de pacientes con ECH

Material y métodos: Se incluyeron prospectivamente pacientes con serología positiva de Chagas. Se excluyeron los pacientes con anormalidades en el electrocardiograma (ECG), el ECG Holter de 24 horas o el ecocardiograma. Se realizó una MV con registro continuo del intervalo R-R en el ECG. El IV se calculó dividiendo el intervalo RR más largo después de la MV por el intervalo RR más corto durante la MV. Se consideró IV anormal un valor $<1,1$.

Fue punto final primario del estudio el desarrollo de cardiopatía estructural, definido como uno de los siguientes: dilatación del ventrículo izquierdo (VI) (diámetro diastólico > 60 mm en hombres o >55 mm en mujeres), deterioro de la función ventricular (caída > 10 puntos de la fracción de eyección -FEVI-, o FEVI <5 0%), arritmia ventricular compleja o bloqueo auriculoventricular de segundo grado Mobitz II, o mayor.

Resultados: Se incluyeron 200 pacientes, edad 45 ± 8 años, 44 % mujeres. Se encontró IV anormal en el 24% (n=48). La mediana de seguimiento fue de 38 meses (rango intercuartílico, RIC, 19-43). El punto final primario se presentó en el 4,5 % (n=9). En el análisis multivariado, el IV anormal fue un predictor independiente del punto final primario (HR 3,81, IC 95 % 2,81-5,92; p=0,011). El área bajo la curva ROC fue de 0,77 (IC95% 0,63-0,92)

Conclusiones: La presencia de IV anormal basal es un predictor de desarrollo de cardiopatía estructural en pacientes con ECH estadio 0, con una capacidad de discriminación moderada.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas - Disautonomía - Índice de Valsalva - Pronóstico

ABSTRACT

Background: Several studies have demonstrated the presence of autonomic dysfunction in early stages of Chagas disease (ChD). The Valsalva maneuver (VM) has been widely used to assess autonomic function in many conditions. The Valsalva ratio (VR), which the ratio of maximal to minimal heart during the VM, is one of the most widely used tests for assessing autonomic function. The role of dysautonomia assessed by the VR as a predictor of early development of structural heart disease in Chagas disease patients without overt heart disease has not been well studied.

Objective: The aim of this study was to evaluate whether the VR can predict early development of structural cardiac abnormalities during the follow-up of patients with ChD.

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:339-344. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i5.20814>

Recibido: 30/04/2024 - Aceptado: 02/09/2024

Dirección para correspondencia: Daniel Agustín Chirino Navarta. Bartolome Mitre 3565, CABA, CP: 1039. E-Mail: daniel.chirino@hotmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Servicio de cardiología, Sanatorio Franchín, Buenos Aires, Argentina

Methods: Patients with positive serology test for Chagas disease were screened. Patients with abnormal electrocardiogram (ECG), abnormal 24-hour Holter monitoring or abnormal echocardiogram were excluded. The VM was performed with continuous recording of the R-R interval on the ECG. The VR was calculated by dividing the longest RR interval after VM by the shortest RR interval during VM. A VI <1.1 was considered abnormal result.

The primary end point was the development of structural heart disease, defined as any of the following: left ventricular (LV) dilatation (LV diastolic diameter > 60 mm in men or > 55 mm in women), LV dysfunction [LV ejection fraction (EF) drop > 10 points or LVEF < 50%], complex ventricular arrhythmia or second-degree atrioventricular block type Mobitz II or greater.

Results: A total of 200 patients were included; mean age was 45 ± 8 years and 44% were female. Abnormal VR occurred in 24% (n = 48). Median follow-up was 38 months (interquartile range, IQR, 19 - 43). The primary end point occurred in 4.5% (n = 9). On multivariate analysis, abnormal VR was an independent predictor of the primary end point (HR 3.81, 95 % CI 2.81- 5.92; p=0.011). The area under the ROC curve was 0.77 (95% CI 0.63-0.92).

Conclusions: An abnormal VR at baseline is a predictor of early development of structural heart disease in patients with ChD considered to be stage 0, with moderate discrimination capacity.

Key words: Chagas disease - Dysautonomía - Valsalva ratio - Prognosis

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas (ECH) sigue siendo un importante problema de salud en Latinoamérica y, debido a los procesos migratorios, en las últimas décadas se ha extendido a otras regiones como Estados Unidos y Europa. En Argentina, se estima que afecta entre 1,5 y 2 millones de personas, de las cuales entre 350 y 500 mil padecen algún grado de cardiopatía. (1,2)

En la etapa crónica de la ECH hay un periodo de tiempo variable en que no existe evidencia de cardiopatía estructural ni de afectación de otros órganos. Este periodo se conoce como Chagas indeterminado o crónico sin patología demostrable. (3,4) Sin embargo, se sabe que aproximadamente el 30 % de los pacientes con serología positiva desarrollarán algún grado de cardiopatía estructural a lo largo de su evolución. La evaluación pronóstica de estos pacientes representa un importante desafío.

Varios estudios han demostrado la presencia de disfunción autonómica en etapas tempranas de la ECH. (5-8) Estas alteraciones podrían estar implicadas en la progresión de la enfermedad.

La maniobra de Valsalva (MV) ha sido ampliamente utilizada para evaluar la función autonómica en diversas patologías. (9) El Índice de Valsalva (IV), la relación entre la máxima taquicardia y bradicardia inducidas por la MV estándar, es una de las pruebas más utilizadas para evaluar la función autonómica, debido a que es fácil, reproducible y económica. (9,10)

El papel de la disautonomía evaluada mediante el IV como predictor del desarrollo temprano de cardiopatía estructural en pacientes con Chagas sin cardiopatía demostrable ha sido poco estudiado.

El objetivo de este estudio fue evaluar si el IV, como expresión de disautonomía, es un predictor del desarrollo temprano de alteraciones estructurales cardíacas en el seguimiento de pacientes con ECH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, en un solo centro que cuenta con un programa de seguimiento de pacientes con ECH. Se incluyeron pacientes entre julio 2016 y julio del 2018 con serología positiva para *Trypanosoma Cruzi* (al menos por dos métodos diferentes: Hemaglutinación indirecta, ELISA o Inmunofluorescencia Indirecta). A todos se les realizó historia clínica, examen físico, electrocardiograma (ECG), Ecocardiograma Doppler y ECG Holter de 24 horas.

Se incluyeron pacientes considerados sin patología demostrable, condición definida como ausencia de síntomas o signos cardiovasculares, examen físico cardiovascular normal, ECG considerado normal, ecocardiograma sin alteraciones significativas y ECG Holter de 24 horas dentro de parámetros normales. Se excluyeron pacientes con historia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad tiroidea, cardiopatía isquémica, enfermedades neurológicas o insuficiencia renal.

A los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se les realizó la MV estándar. El procedimiento estandarizado es el siguiente: el paciente permanece en decúbito dorsal, donde se le indica que sople a través de una boquilla conectada a un manómetro hasta alcanzar una presión espiratoria de 40 mmHg. Una vez alcanzada esta presión, el paciente la mantiene durante 15 segundos bajo supervisión constante. Posteriormente, se libera la boquilla y el paciente continúa respirando normalmente. Durante todo el procedimiento, se realiza un registro continuo de ECG, comenzando 15 segundos antes de la espiración y continuando 15 segundos después.

El IV se calcula midiendo (en milisegundos) el intervalo RR más corto durante la prueba, denominado "RR menor intra Valsalva", y el intervalo RR más prolongado en el período descompresivo, denominado "RR mayor post Valsalva". Este último es el numerador y el primero es el denominador, de manera que la fórmula queda construida de la siguiente manera: $RR \text{ mayor post Valsalva} / RR \text{ menor intra Valsalva} = IV$ (índice de Valsalva). Se considera anormal un $IV < 1,1$.

Se realizó seguimiento de los pacientes con entrevistas médicas periódicas programadas en el programa de seguimiento de ECH de la institución, realizadas según criterio médico.

Se consideró punto final primario el desarrollo de cardiopatía estructural, definido como uno de los siguientes:

dilatación del ventrículo izquierdo (diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, VI, >60 mm en hombres o >55 mm en mujeres), deterioro de la función ventricular izquierda (caída >10 puntos de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo -FEVI- o FEVI <50 %), arritmia ventricular compleja o bloqueo auriculoventricular segundo grado Mobitz II o mayor.

El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional y los pacientes firmaron un formulario de consentimiento informado antes de ser incluidos.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media $\pm$ desviación estándar y las categóricas como porcentaje. Para las comparaciones entre los grupos con IV normal y anormal se utilizó para las variables continuas el test t de Student, si la distribución fue normal, o test de Wilcoxon cuando la distribución fue no normal. En cuanto a las variables categóricas, se utilizó el test de chi cuadrado y test exacto de Fisher si alguna de las variables presentaba frecuencia esperada <5.

Se realizó el análisis univariado para el punto final de desarrollo de cardiopatía estructural mediante regresión con el modelo de riesgos proporcionales de Cox, incluyendo el IV como variable continua, como variable dicotómica (IV normal/anormal) y las variables que resultaran con diferencias significativas entre los grupos con y sin disautonomía. Las variables predictoras, con un valor de $p < 0,10$ en el análisis univariado fueron incluidas en un modelo multivariado. Además, se realizó análisis de sobrevida mediante el método de Kaplan-Meier para la variable IV dicotomizada en normal/anormal.

Para establecer el poder de discriminación del IV, se construyó una curva ROC para establecer el área bajo la curva (ABC). Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Para el análisis general se utilizó el software Epi-info 7 y Statistix 8. Para la construcción de la curva ROC se utilizó el programa Epidat 3.1.

RESULTADOS

Se evaluaron 280 pacientes, de los cuales fueron excluidos 80 por presentar alguno de los criterios de exclusión. Se incluyeron entonces 200 pacientes, con edad promedio de 45 ± 8 años, el 44 % mujeres. En la Tabla 1 se muestran las características basales de la población. El IV fue de $1,22 \pm 0,12$, y se encontró IV anormal en el 24 % de los pacientes ($n=48$).

El grupo IV anormal mostró mayor relación E/e' en el ecocardiograma Doppler ($9,48 \pm 2,5$ vs. $7,1 \pm 1,8$, $p < 0,001$) y menor onda S en el Doppler tisular ($0,08 \pm 0,02$ vs. $0,10 \pm 0,02$ cm/seg, $p = 0,023$). Además, se observó una tendencia en el límite de la significación en la tensión arterial diastólica (TAD) basal y la frecuencia cardíaca (FC) máxima alcanzada en el ECG Holter basal de 24 h. El resto de las variables no presentaron diferencias entre los grupos.

La mediana de seguimiento fue de 38 meses (rango intercuartílico 19-43) y el punto final de desarrollo de

Tabla 1. Características generales

	Total (n=200)	IV normal (n=152)	IV Anormal (n=48)	P
Edad (años)	47 (6)	48 (5)	46 (5)	0,176
Mujeres, n (%)	89 (44,5)	67 (44)	22 (45)	0,655
TAS (mmHg)	117 (14)	117 (14)	116 (15)	0,712
TAD (mmHg)	68 (11)	69 (10)	66 (13)	0,053
Índice de Valsalva	1,22 (0,12)	1,32 (0,10)	1,01 (0,02)	<0,001
ECG Holter de 24 h				
FC promedio	73 (8)	73 (8)	72 (7)	0,423
FC mínima (lpm)	52 (6)	52 (6)	53 (4)	0,825
FC máxima (lpm)	120 (15)	121 (22)	115 (15)	0,052
Ecocardiograma				
DDVI (mm)	47 (4,2)	47 (4,4)	46 (3,7)	0,721
SIV (mm)	9,2 (1,1)	9,2 (1,1)	9,5 (2,2)	0,232
AAI (cm ²)	17,5 (3,9)	18,1 (3,6)	17,4 (4)	0,303
FEVI	63 (5)	63 (5)	63 (5)	0,675
Relación E/A	1,26 (0,43)	1,21 (0,4)	1,28 (0,35)	0,324
Relación E/e'	7,9 (3,1)	7,1 (1,8)	9,48 (2,5)	<0,001
Onda S tisular (m/s)	0,09 (0,02)	0,10 (0,02)	0,08 (0,02)	0,023

AAI: área de aurícula izquierda; DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; ECG: electrocardiograma; FC: frecuencia cardíaca; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IV: Índice de Valsalva; SIV: septum interventricular en diástole; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica. Las variables cuantitativas se presentan como media (DE)

cardiopatía estructural se presentó en el 4,5 % (n=9). De estos, 3 presentaron aumento del diámetro diastólico, sin deteriorar la función ventricular; 1 paciente deterioró la FEVI, 4 presentaron arritmia ventricular y 1 paciente presentó bloqueo AV de segundo grado. Ningún paciente falleció durante el seguimiento y solo un paciente presentó internación para implante programado de marcapasos.

En la Tabla 2 se muestra el análisis univariado y multivariado para el punto final primario.

En el análisis multivariado, tanto el IV como variable continua (HR 1,02; IC 95% 1,01-1,06; p=0,042) como el IV anormal (HR 3,81; IC 95% 2,81- 5,92; p=0,011) fueron predictores independientes de desarrollo de cardiopatía. En la Figura 1 se presenta la curva de Kaplan-Meier, y el área bajo la curva ROC (ABC) fue de 0,77 (IC 95%: 0,62-0,93). Ver Figura 2.

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo encontramos que en una población de pacientes con ECH, sin evidencia inicial de cardiopatía, un IV anormal se asoció a desarrollo de temprano de cardiopatía estructural en el seguimiento relativamente corto de 3 años. Los pacientes que tenían un IV

anormal presentaron más de 3,5 veces chance mayor de desarrollar cardiopatía temprana, con una capacidad de discriminación moderada (ABC 0,77).

Hace más de 20 años, Olivera et al. (11) encontraron un menor IV en pacientes con ECH sin cardiopatía evidente, comparado con controles sanos. Además, en el seguimiento, el IV anormal se asoció a la aparición de bloqueos AV de segundo grado en pacientes chagásicos. Más tarde, Ribeiro et al. (12) publicaron un metaanálisis de 7 estudios y más de 350 pacientes (incluyendo al estudio de Olivera antes mencionado), y encontraron que el IV se encontraba disminuido en pacientes con ECH sin evidencia de patología estructural, comparado con pacientes sin Chagas.

El IV evalúa la integridad de la función autónoma cardíaca basándose en las respuestas de la frecuencia cardíaca asociadas con el mecanismo barorreflejo estabilizador de la presión arterial. (9) Es un método sencillo, reproducible, económico, que no requiere de mayor equipamiento. Sin embargo, hay que destacar que la MV involucra un mecanismo complejo de regulación autonómica que incluye al sistema simpático y parasimpático. Durante la maniobra, la presión arterial aumenta al mismo tiempo que ocurre bradicardia, al final de la prueba la presión arterial disminuye y la

Tabla 2. Análisis univariado y multivariado para el punto final primario

	HR	Univariado IC 95%	p	HR	Multivariado IC 95%	p
IV (continuo)	1,03	1,01-1,04	0,042	1,02	1,01-1,06	0,042
IV anormal	4,31	2,76-6,22	0,012	3,81	2,81-5,92	0,011
Relación E/e	1,03	0,99-1,04	0,074	1,01	0,93-1,06	0,212
Onda S Tisular	1,01	0,93-1,02	0,224	--	--	--

HR: hazard ratio IC 95%: intervalo de confianza del 95%

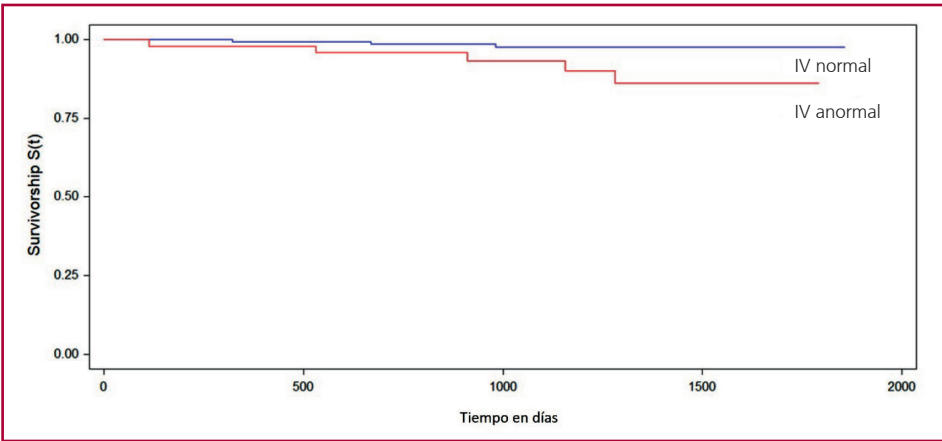
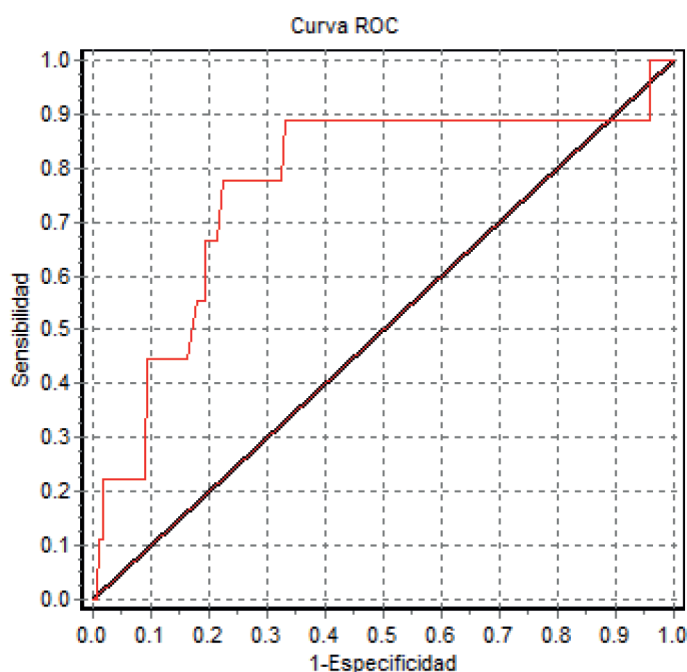


Fig. 1. Curva de Kaplan-Meier: IV normal/anormal para el punto final primario de desarrollo de cardiopatía estructural

Logrank test: p<0.01
IV: índice de Valsalva

Fig. 2. Curva ROC: Índice de Valsalva como variable continua para el punto final primario de desarrollo de cardiopatía estructural.



frecuencia cardíaca aumenta. Entonces, un IV normal refleja una adecuada respuesta de los barorreceptores al aumento y caída de la presión arterial; mientras que un IV reducido refleja una disfunción vasovagal. (13,14)

Clásicamente, se ha considerado como normal un IV mayor de 1,5. (10) Sin embargo, en varios trabajos el IV se ha considerado anormal cuando es $\leq 1,1$. (15-17) Nosotros decidimos considerar este último punto de corte por ser más específico de disfunción autonómica (17)

También se ha demostrado alteración de la función autonómica en etapas tempranas de la ECH comparado con controles, utilizando otros métodos como la variabilidad de la frecuencia cardíaca, el índice de arritmia respiratoria (18,19) o la incontinencia cronotrópica en la prueba de esfuerzo. (19) Estas alteraciones ocurren temprano en el curso de la enfermedad y antes del desarrollo de la disfunción del ventrículo izquierdo. (20) Sin embargo, estos estudios no han evaluado si la presencia de disautonomía predice progresión a la de la ECH. Recientemente, un estudio de pequeñas dimensiones encontró una mayor tasa de arritmia ventricular inducida por ejercicio y de disfunción autonómica en pacientes con ECH sin cardiopatía aparente respecto a controles sin ECH. (21) Por otro lado, Moraes et al. analizaron una cohorte de 550 pacientes añosos con serología para Chagas en Brasil, con un seguimiento a 14 años y encontraron que la presencia de disautonomía no se asoció en forma independiente a muerte súbita, cuando se ajustó por edad y factores de riesgo cardiovascular. (22)

La patogénesis de la disfunción vagal no está del todo aclarada. Por un lado, se ha descrito la denervación relacionada con la destrucción de las células de los ganglios de las neuronas vagales y las fibras nerviosas, probablemente debido al proceso inflamatorio. (23) También se ha estudiado el papel de los autoanticuerpos circulantes contra receptores muscarínicos que podría provocar desensibilización y/o regulación negativa de estos receptores. (8) Varios estudios han demostrado una mayor actividad de anticuerpos anti-M2 y anti-beta 1 en pacientes chagásicos con evidencia de disautonomía, pero con función ventricular conservada. (5)

En el presente trabajo, encontramos una tasa de progresión a cardiopatía estructural del 4,5% en algo más de 3 años, lo que implica aproximadamente 1,4% por año. Un metaanálisis publicado recientemente que incluyó 23 estudios (24) encontró una tasa anual de progresión en pacientes con ECH indeterminado promedio de 1,9 %. Esta revisión incluyó estudios realizados en Argentina y Brasil hace más de 10 años. Más recientemente, una cohorte de pacientes con ECH indeterminada, evidenció una tasa de progresión del 1,48 % anual. (25) Cabe destacar que los eventos fueron leves y ningún paciente falleció en el seguimiento. Ello coincide con la revisión sistemática de González et al., (26) que encontraron una muy baja tasa de muerte súbita en los pacientes con ECH sin patología demostrable.

Limitaciones

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio de un solo centro,

con un seguimiento relativamente corto para el tipo de patología. Si bien la tasa de progresión fue similar a la reportada, la poca cantidad de eventos seguramente limita el análisis. Por otro lado, la disautonomía se evaluó mediante un solo método, el IV. La mayoría de los estudios utiliza más de un método para evaluar disautonomía. Nosotros decidimos utilizar el IV, debido a que es económico, fácil de realizar y bastante factible para utilizar en la práctica cotidiana.

CONCLUSIÓN

Como conclusión, encontramos que la presencia de IV anormal basal es un predictor de desarrollo temprano de cardiopatía estructural en pacientes con ECH considerados en estadio 0, con una capacidad de discriminación moderada.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses
(Ver formularios de conflicto de intereses de los autores en la web)

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec* 2015;90:33-43.
2. Spillmann C, Burrone S, Coto HB. Análisis de la situación epidemiológica de la enfermedad de chagas en argentina: avances en el control. *Rev Argent Salud Pública* 2012. disponible en: <https://rasp.msal.gov.ar/index.php/rasp/article/view/306/244>
3. Benassi MD, Avayú DH, Tomasella MP, Valera ED, Pesce R, Lynch S, et al. Consenso Enfermedad de Chagas 2019. Versión resumida. *Rev Argent Cardiol*. 2022;90:1-24.
4. Programa Nacional de Chagas. Ministerio de Salud de la Nación. Guías para la atención al paciente infectado con (tripanosoma cruzi) enfermedad de Chagas. 2012- Disponible en: www.argentina.gob.ar
5. Thiers CA, Barbosa JL, Pereira Bde B, Nascimento EM, Nascimento JH, Medei EH et al. Autonomic dysfunction and anti-M2 and anti- α 1 receptor antibodies in Chagas disease patients. *Arq Bras Cardiol* 2012;99:732-9. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000067>
6. Junqueira LF Jr, Soares JD. Impaired autonomic control of heart interval changes to Valsalva manoeuvre in Chagas' disease without overt manifestation. *Auton Neurosci*. 2002;97:59-67. [https://doi.org/10.1016/S1566-0702\(02\)00014-0](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(02)00014-0)
7. Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J* 2001;14:260-5. <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.111406>
8. Ribeiro AL, Gimenez LE, Hernandez CC, de Carvalho AC, Teixeira MM, Guedes VC et al. Early occurrence of anti-muscarinic autoantibodies and abnormal vagal modulation in Chagas disease. *Int J Cardiol* 2007;117:59-63. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.04.053>
9. Junqueira EJ. Teaching cardiac autonomic function dynamics employing the Valsalva (Valsalva-Weber) maneuver. *Adv Physiol Educ* 2008;32:100-6. <https://doi.org/10.1152/advan.00057.2007>
10. Levin AB. A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by the Valsalva maneuver. *Am J Cardiol* 1996;18:90-9. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(66\)90200-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(66)90200-1)
11. Oliveira E, Ribeiro AL, Assis Silva F, Torres RM, Rocha MO. The Valsalva maneuver in Chagas disease patients without cardiopathy. *Int J Cardiol* 2002;82:49-54. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(01\)00599-X](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(01)00599-X)
12. Ribeiro AL, Campos MS, Baptista LM, de Sousa MR. The Valsalva maneuver in Chagas disease patients without cardiopathy. *Clin Auton Res* 2009;20:79-83. <https://doi.org/10.1007/s10286-009-0044-z>
13. Loni SBA. Valsalva ratio: a measure of stress in first year medical students. *Int J Res Med Sci* 2018;7:1599-604. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20150236>
14. Palamarchuk IS, Baker J, Kimpinski K. The utility of Valsalva maneuver in the diagnoses of orthostatic disorders. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016;310:243-52. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00290.2015>
15. Herrera RA, Coviello A, Saint Yacumo A, Callejas CA, Bianchi JM, Rodriguez Maisano E et al. Herrera RA, Estudio del sistema nervioso autónomo a nivel central y periférico en estadios precoces de la enfermedad de Chagas crónica. *Rev Fed Arg Cardiol* 2002;31:434-40.
16. Pafili K, Trypsianis G, Papazoglou D, Maltezos E, Papanas N. Simplified Diagnosis of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes Using Ewing's Battery. *Rev Diabet Stud* 2015; 12:213-9. <https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.213>
17. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491-8. <https://doi.org/10.2337/diacare.8.5.491>
18. Ribeiro AL, Ferreira LM, Oliveira Ed, Cruzeiro PC, Torres RM, Rocha MO. Active orthostatic stress and respiratory sinus arrhythmia in patients with Chagas' disease with preserved left ventricular global systolic function. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82:40-4.
19. Rocha AL, Lombardi F, da Costa Rocha MO, Barros MV, Val Barros Vda C, Reis AM, et al. Chronotropic incompetence and abnormal autonomic modulation in ambulatory Chagas disease patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006;3:3-11. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2006.00054.x>
20. Villar JC, Leon H, Morillo CAL. Cardiovascular autonomic function testing in asymptomatic T. cruzi carriers: a sensitive method to identify subclinical Chagas' disease. *Int J Cardiol* 2004;93:189-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.03.002>
21. Costa HS, Nunes MC, Souza AC, Lima MM, Carneiro RB, Sousa GR, et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and vagal dysfunction in Chagas disease patients with no apparent cardiac involvement. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015;48:175-80. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0295-2014>
22. Moraes DN, Nascimento BR, Ribeiro AL. Abstract 11419: Prognostic Value of Vagal Dysautonomia in Patients With Chagas Disease: 14-year Results of a Population Cohort of the Elderly. *Circulation* 2022;(suppl146): A11419. https://doi.org/10.1161/circ.146.suppl_1.11419
23. Junqueira Júnior LF, Beraldo PS, Chapadeiro E, Jesus PC. Cardiac autonomic dysfunction and neuroganglionitis in a rat model of chronic Chagas' disease. *Cardiovascular Res* 1992;26:324-9. <https://doi.org/10.1093/cvr/26.4.324>
24. Chadlawada S, Sillau S, Archuleta S, Mundo W, Bandali M, Parra-Henao G, et al. Risk of chronic cardiomyopathy among patients with the acute phase or indeterminate form of Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2020;3:e2015072. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.15072>
25. Hasslocher-Moreno AM, Xavier SS, Saraiva RM, Sangenis LHC, Holanda MT, Veloso HH et al. Progression rate from the indeterminate form to the cardiac form in patients with chronic Chagas disease: twenty-two-year follow-up in a Brazilian urban cohort. *Trop Med Infect Dis* 2020;5:E76. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5020076>
26. Gonzalez G, Ortiz Fragola J, Azzato F, Milei J. La muerte súbita no es frecuente en la enfermedad de Chagas crónica sin cardiopatía demostrable. *Rev Argent Cardiol*. 2019;87:53-6. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i1.14511>