

Alteraciones musculares periféricas en la enfermedad de Chagas*

Drs. María Montes de Oca*, Sonia H. Torres**, Héctor J. Finol***, José G. Loyo****, Francia Vásquez*, Noelina Hernández**, Juan J. Puigbó****, Hugo Giordano****, Begoña Anchústegui**

RESUMEN

La enfermedad de Chagas sigue siendo un problema en Venezuela y en varios países de Latinoamérica. Este trabajo presenta datos sobre las alteraciones que esta enfermedad produce en los músculos esqueléticos periféricos, lo cual puede contribuir a la incapacidad funcional que presentan muchos de los pacientes. Fueron estudiados 19 pacientes con enfermedad avanzada, a quienes se les hizo evaluación cardiorrespiratoria, ecocardiograma, prueba de ejercicio y biopsia del músculo cuádriceps. El 42 % presentó incapacidad funcional moderada a severa, medida por el consumo máximo de oxígeno, que estuvo relacionada con cambios morfológicos y metabólicos en las fibras musculares. Se hallaron alteraciones en la microvasculatura muscular compatibles con daño autoinmune. En conclusión, los pacientes con enfermedad de Chagas sufren alteraciones en la musculatura periférica que puede contribuir a la incapacidad funcional y al grado de afectación por esta enfermedad. La determinación de la capacidad funcional debería agregarse a la evaluación de la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. Músculo periférico. Incapacidad funcional. Consumo máximo de oxígeno. Alteraciones metabólicas.

SUMMARY

Chagas' disease is still a problem in Venezuela and other Latin American countries, in spite of efforts to control the disease. Peripheral muscle alterations that contribute to decreased functional capacity in moderate to advanced Chagas' disease patients are analyzed in the present work. Nineteen Chagas' disease patients were studied, including cardio-respiratory evaluation, echocardiogram, exercise test and quadriceps muscle biopsy. The results showed 42 % patients with moderate to severe decrease of maximal oxygen consumption. Muscle biopsies presented morphologic and metabolic alterations, some related to functional capacity. Capillary vessel damage in muscle was similar to that found in autoimmune diseases. In conclusion, Chagas' disease patients showed peripheral muscle alterations related to decreased functional capacity. The functional capacity changes may contribute to the severity of the disease and should be added to the evaluation of the patients.

Key words: Chagas' disease. Peripheral muscle. Functional capacity. Maximal oxygen consumption. Metabolic alterations.

En una revisión sobre la enfermedad de Chagas (ECh) en Venezuela (1), se recuerda que apenas 10 años después de los hallazgos de Carlos Chagas en Brasil, Tejera detectó en nuestro país la presencia del *Trypanosoma cruzi* asociada con el vector *Rhodnius prolixus*. Torrealba utilizó este insecto para el xenodiagnóstico de la enfermedad y le correspondió describir la magnitud del problema en las zonas rurales de los llanos y en la región andina en los años 30 a 58, además de ubicar al vector en los ranchos de techo de paja (2,3). Pifano entre los años 60 y 73 atribuyó casi 5 000 muertes a la ECh

*Servicio de Neumonología, Hospital Universitario de Caracas (HUC).

**Sección para el Estudio de la Adaptación Muscular (SEAM), Instituto de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela (UCV).

***Centro de Microscopía Electrónica, Facultad de Ciencias, UCV.

****Unidad de Cardiomiopatía (HUC).

*****Centro Médico de Caracas.

•Trabajo presentado en la sesión de la Academia Nacional de Medicina del 20 de julio de 2006.

(4). Entre los años 61 y 71 se realizó un estudio longitudinal clínico-epidemiológico en un área endémica, la comunidad rural de Belén, en el estado Carabobo, donde se encontró una alta prevalencia de la infección por *T. cruzi* (47,3 %); de la población afectada 13,2 % mostraron cardiopatía chagásica (5). De las 853 personas estudiadas inicialmente, al cabo de 10 años aproximadamente el 10 %, había muerto, poco más de la mitad por miocardiopatía crónica. Estas cifras son similares a lo que sucede en el área endémica de nuestro continente, desde el sur del Río Grande, hasta la Patagonia, en la cual unos 18 millones de personas se encuentran afectados con la enfermedad. De ellos el 30 % al 40 % desarrolla daño cardíaco, con síntomas cardiovasculares presentes en un 20 % (6).

La campaña contra la enfermedad, que empezó en 1961 en Venezuela logró reducir una seroprevalencia de 44,5 % a 9,2 % a lo largo de cuatro décadas (7), pero en el presente, ha ocurrido un repunte de la enfermedad, ya que en un estudio llevado a cabo entre 1995 y 2002 se encontró una seroprevalencia de 11,7 % en individuos de 75 localidades rurales de 10 estados del país, de los cuales 8,5 % fue en niños menores de 10 años (1). Además, en un trabajo realizado en Caracas y los estados Miranda y Vargas se encontró infección natural del *T. cruzi* en el vector *Panstrongylus geniculatus*, y en muchos de los insectos estudiados se comprobó reacción positiva con suero antihumano, lo cual señala que estos insectos han picado a seres humanos, planteando el riesgo de que este vector pueda transmitir la enfermedad en áreas no consideradas endémicas (8).

En nuestro país se han realizado una serie de estudios que han contribuido a la caracterización clínica de la ECh (9-11), a definir las alteraciones que se manifiestan en el electrocardiograma (12), el ecocardiograma (13) y en la cineangiografía y otros procedimientos (ver referencias 10 y 11), las modificaciones neurovegetativas que produce (14), las lesiones cardíacas (9,15), y a tratar de encontrar medicamentos que sean efectivos en su tratamiento (16).

La enfermedad presenta tres fases: aguda, indeterminada y crónica. Las alteraciones cardíacas y musculares se desarrollan 10 a 20 años después de la infección, por lo cual en la fase indeterminada la enfermedad puede pasar desapercibida. En la fase aguda el *T. cruzi*, está presente en los tejidos, al contrario de la fase crónica, en la cual rara vez lo está.

En vista de la emigración de individuos afectados desde Latino América hacia Estados Unidos y Europa, el interés en esta enfermedad se ha extendido, ya que por no diagnosticarse o por errores de diagnóstico, la posibilidad de transmisión de la ECh por transfusiones se ha incrementado (17).

Deseamos en el presente trabajo discutir algunos aspectos de la ECh en relación con el músculo periférico, ya que siguiendo nuestra línea de investigación de la repercusión de las enfermedades sistémicas en el músculo esquelético, hemos tenido la oportunidad de estudiar un grupo de pacientes chagásicos.

Parte de la incapacidad funcional que presentan los pacientes con ECh puede deberse no sólo al daño cardíaco, sino a alteraciones que esta enfermedad pueda producir en los músculos esqueléticos. De hecho, la neuropatía periférica de la enfermedad afecta al músculo (18), pero aun en ausencia de daño al sistema nervioso, pueden presentarse alteraciones en el músculo periférico. Los factores que en ausencia de lesión neuromuscular podrían contribuir al daño del músculo esquelético se han puesto en evidencia en la insuficiencia cardíaca crónica y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en las cuales las alteraciones en el flujo sanguíneo, la hipoxia, y el desuso podrían estar jugando un papel importante en la disfunción muscular (19). Los pacientes que tienen daño cardíaco suelen presentar también alteración muscular periférica y existen amplias evidencias de que en dichos sujetos se produce un proceso de autoinmunidad (20). Estos procesos autoinmunes pueden afectar el endotelio de los capilares (21). Es posible que al estar alterada la microcirculación, el riego y la oxigenación de las fibras musculares estén disminuidos, originando cambios metabólicos anaeróbicos y comprometiendo la función muscular.

Los músculos esqueléticos están formados por tres tipos de fibras, las tipo I son de contracción lenta, poseen altos niveles de enzimas oxidativas, están rodeadas de abundantes vasos capilares, y no son fatigables; las de tipo IIb son de contracción rápida, tienen un metabolismo anaeróbico, están rodeadas por un menor número de capilares y se fatigan rápidamente; las fibras de tipo IIa, también son de contracción rápida, son medianamente fatigables y tienen enzimas aeróbicas y anaeróbicas. Los distintos músculos, según sus características funcionales, están formados por proporciones variables de los distintos tipos de fibras. Se ha visto que

en varias enfermedades crónicas, en las cuales disminuye la capacidad funcional muscular, aumenta la proporción de las fibras IIB con detrimento de la fibras tipo I, e igualmente disminuyen los niveles de las enzimas oxidativas en los músculos esqueléticos (19).

La alteración de la capacidad funcional de los pacientes con ECh tiene implicaciones en la calidad de vida de estos pacientes y más aún, puede tener un valor pronóstico, como se ha demostrado al determinar el consumo máximo de oxígeno en el ejercicio en pacientes con cardiopatías (22,23). La mayoría de las clasificaciones para evaluar la gravedad de los pacientes con ECh está basada en los signos clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos (24,25). Ninguna de las clasificaciones toma en cuenta la capacidad física de los enfermos, por lo cual sería conveniente incluir parámetros que evalúen el intercambio gaseoso en el ejercicio para aumentar el valor pronóstico de la clasificación de gravedad de la enfermedad.

En los trabajos que reseñamos aquí (26,27), fueron estudiados 19 pacientes con ECh avanzada (11 en estadio II y 8 en estadio III), de 55 ± 9 años de edad. Como controles se tomaron 11 sujetos sanos (52 ± 9 años). Hemos utilizado la clasificación de severidad de Puigbó y col. (24), en la cual se describen tres estadios: I, con corazón normal o con leves anomalías de motilidad del ventrículo izquierdo, y/o disfunción diastólica; II: con anomalías electrocardiográficas, motilidad cardíaca segmentaria alterada, sin insuficiencia cardíaca, y III: con dilatación ventricular, ECG anormal, disfunción autonómica, insuficiencia cardíaca y/o arritmia marcada.

Los pacientes fueron incluidos en el estudio si tenían evidencia serológica y clínica de ECh crónica estable y si eran capaces de realizar una prueba de ejercicio. Todos fueron evaluados desde el punto de vista cardiorrespiratorio; se les hizo estudio ecocardiográfico y fueron sometidos a una prueba de ejercicio en una correa sin fin con un protocolo de rampa ascendente. Tanto a los pacientes como a los controles se les practicó una biopsia por aguja en la porción del vasto lateral del músculo *Cuadriceps femoris*. Por técnicas histoquímicas se estudiaron los tipos de fibras y su capilarización. Con determinaciones fluorométricas se evaluaron las enzimas citrato sintetasa (CS), β -hidroxi-acil-CoA-deshidrogenasa (HAD) y lactato deshidrogenasa (LDH). En 6 pacientes se hizo estudio morfológico

ultraestructural del músculo.

Función pulmonar y respuesta al ejercicio

Los pacientes mostraron un amplio rango en la prueba cardiopulmonar de ejercicio: 58 % con disminución leve o sin alteración del consumo máximo de oxígeno ($VO_2 > 20$ mL/kg.min), 26 % con moderada incapacidad (16-20 mL/kg.min), y el resto de moderada a severa incapacidad, sin que ningún paciente mostrara incapacidad muy severa de menos de 6 mL/kg.min (Figura 1). El grupo mostró una disminución de la reserva de frecuencia cardíaca e índices anormales de aporte de oxígeno (pulso de oxígeno y $\Delta FC/\Delta VO_2$), (Cuadro 1).

Estudio ecocardiográfico

El ecocardiograma en reposo, practicado con Doppler a color transtorácico, dio como resultado una ligera dilatación ventricular izquierda con fracción de eyección conservada en el grupo de pacientes. En algunos casos se encontró dilatación de la aurícula izquierda.

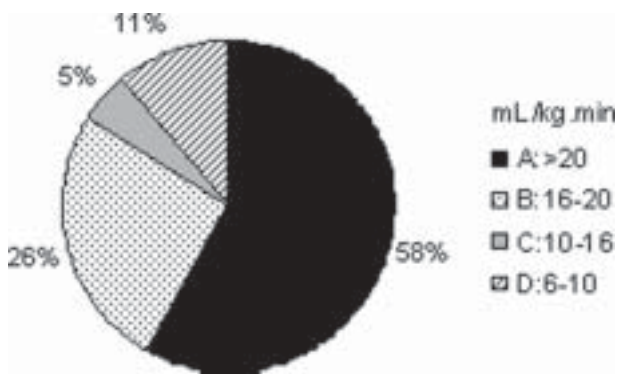


Figura 1. Porcentaje de pacientes con enfermedad de Chagas que presentaron distintos niveles de consumo máximo de oxígeno.

Alteraciones musculares

En los pacientes se encontró un aumento en la proporción de las fibras tipo IIB (Figura 2). Algunas fibras, especialmente del tipo I y IIB mostraron disminución del área de sección (Cuadro 2) y con el

Cuadro 1

Parámetros fisiológicos en la prueba estándar ergométrica en bicicleta (15 watt/min)

Parámetro	Promedio ± D.E.	Rango
VO ₂ (L/min)	1,6 ± 0,7	0,35 - 2,6
VO ₂ (mL/kg/min)	22 ± 7	7 - 31
VE L/min	66 ± 22	17 - 97
VR %	60 ± 15	27 - 94
FC máx (latidos/min)	148 ± 25	106 - 196
Reserva FC	90 ± 16	65 - 126
SaO ₂ reposo (mmHg)	97 ± 1,3	95 - 99
SaO ₂ max (mmHg)	96 ± 1,8	92 - 99
UA (L/min)	1,2 ± 0,56	0,16 - 2,10
UA (%)	62 ± 19	21 - 99
Max pulso O ₂ (mL/lat)	10,4 ± 4,1	2,8 - 19
Max pulso O ₂ (%)	78 ± 19	29 - 112
VD/VT reposo	0,39 ± 0,06	0,30 - 0,50
VD/VT al ejercicio max.	0,32 ± 0,07	0,20 - 0,40
ΔFC/ΔVO ₂	77 ± 48	34 - 250
Disnea en reposo	1,2 ± 0,7	0 - 3
Disnea al ejercicio máx.	2,9 ± 2,3	0 - 7

VO₂: Consumo máximo de oxígeno. VE: Ventilación minuto. VR: Volumen residual FC: Frecuencia cardíaca. SaO₂: Saturación de oxígeno. UA: Umbral anaeróbico.

estudio ultraestructural se encontraron signos de atrofia como son la existencia de espacios libres de miofibrillas (Figura 3A) y el plegamiento del sarcolema (Figura 3B). La enzima oxidativa del ciclo de Krebs, CS se encontró disminuida en los pacientes (9,98 ± 2,6 μmol/min.g peso húmedo) en relación con el nivel en los sujetos controles (10,79 ± 1,7; P < 0,05). Igualmente la enzima LDH estuvo disminuida en los pacientes (144 ± 64 μmol/min.g peso húmedo vs. controles 182 ± 55; P < 0,01). No hubo diferencias significativas en los niveles de la HAD.

El número de capilares en contacto con las fibras tipo IIa se encontró disminuido y el número de capilares por milímetro cuadrado se encontró aumentado en el músculo de los pacientes (Cuadro 2) Los capilares musculares mostraron alteraciones: algunos de ellos con la luz muy reducida o totalmente ocluidos (Figura 4A); muchos capilares tenían el endotelio proliferativo y una distribución desigual de las caveolas, y la alteración encontrada con más frecuencia fue la membrana basal del capilar engrosada y reduplicada (Figura 4B).

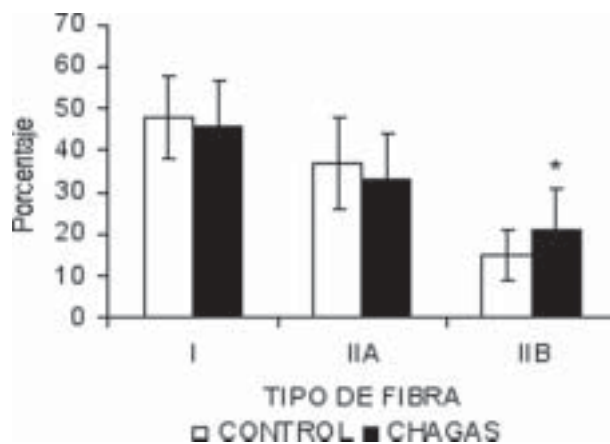


Figura 2. Proporción de los distintos tipos de fibras en la porción vasto lateral del músculo cuádriceps, en sujetos controles y pacientes con enfermedad de Chagas avanzada.

Cuadro 2

Características del músculo esquelético

Variable	ECh	Control
Área promedio (μm ²)	4 819±1 350	5 618±1 090
Área fibras tipo I (μm ²)	5 438±1 404	6 906±1 477*
Área fibras tipo IIa (μm ²)	4 584±1 339	5 439±1 146
Área fibras tipo IIb (μm ²)	4 016±1 248	5 172±1 297*
Índice capilar/ fibra	1,42±0,29	1,54±0,18
Número de capilares/mm ²	305±45	268±49*
No. de contactos capilares		
Fibras tipo I	4,3±0,7	4,6±0,4
Fibras tipo IIa	3,5±0,6	4,1±0,6*
Fibras tipo IIb	3,0±0,6	3,5±0,9

Relaciones entre los parámetros de la prueba de ejercicio y las características musculares.

El umbral anaeróbico se correlacionó directa y significativamente con los niveles de las tres enzimas estudiadas. El pulso de oxígeno estuvo correlacionado en forma directa y significativa con el índice capilar por fibra, con los capilares en contacto con la fibras tipo I y con el área promedio de las fibras musculares.

Los resultados más relevantes de estos trabajos son la demostración de que los pacientes con ECh avanzada presentan un amplio rango de capacidad para el ejercicio, no relacionada con la severidad de la enfermedad medida por los parámetros usuales, lo

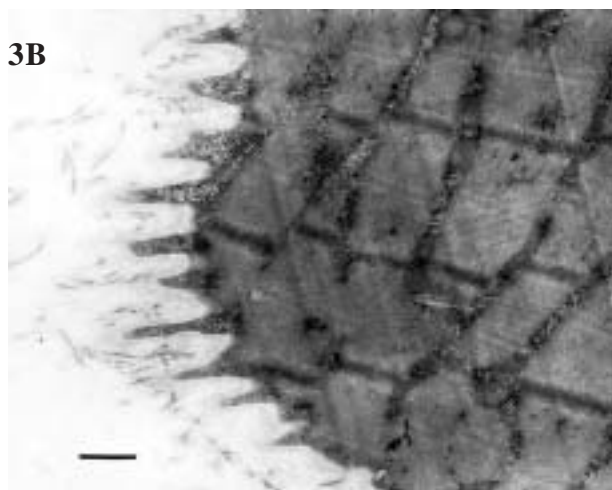
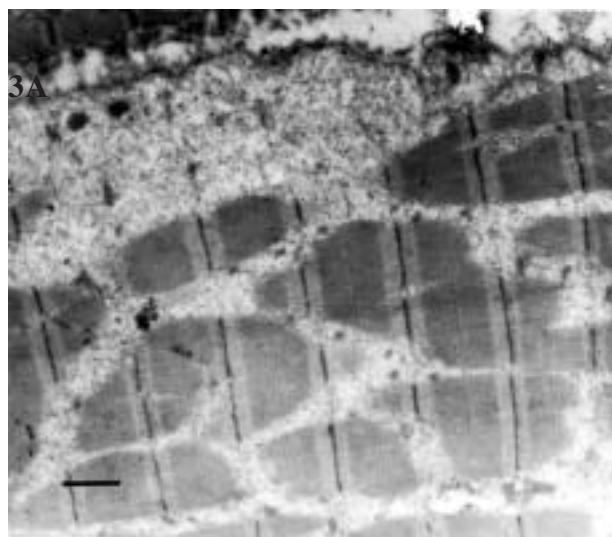


Figura 3. Cortes longitudinales de músculo cuádriceps de pacientes con enfermedad de Chagas. En A se ve pérdida de la estructura sarcomérica en algunos espacios, y en B, el plegamiento del sarcolema de la fibra muscular. Ambos son signos de atrofia muscular. A. Barra= 2 μ m. B. Barra= 1 μ m.

que implica que factores periféricos están involucrados. Los músculos de los pacientes se caracterizaron por un aumento de la proporción de las fibras IIB, que son las fibras anaeróbicas, y por una disminución de la enzima CS que es un indicador de la capacidad oxidativa del músculo. Además se encontró una relación entre las características del

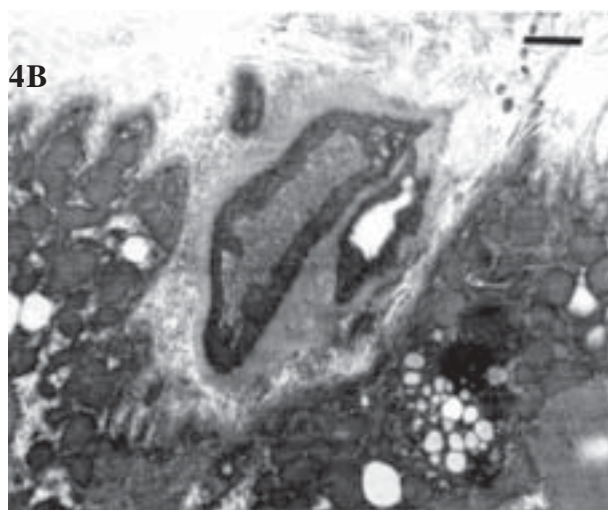
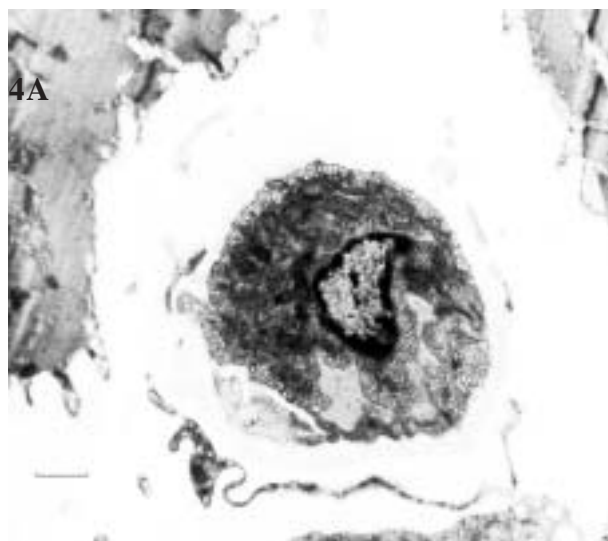


Figura 4. Corte oblicuo (A) y corte longitudinal (B) de músculo cuádriceps de pacientes con enfermedad de Chagas. En A se destaca un capilar con la luz casi ocluida (L). En B se nota el marcado engrosamiento de la membrana basal del capilar (MB) y la fibra muscular con el sarcolema plegado y abundante lipofuscina. Barras= 1 μ m.

músculo con el umbral anaeróbico y el pulso de oxígeno, que son índices del aporte de oxígeno al músculo. De acuerdo con estos resultados, la actuación durante el ejercicio y el aporte de oxígeno a ellos durante la actividad, en la ECh avanzada parecen estar estrechamente relacionados con las anomalías del músculo esquelético.

Las alteraciones musculares encontradas en los pacientes chagásicos son parecidas a las reportadas en los pacientes con insuficiencia cardíaca, en los cuales se ha descrito disminución de las fibras tipo I con aumento de las fibras tipo II, especialmente de las IIB, y disminución de las enzimas oxidativas (28,29). También se encontraron alteraciones similares en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (30,31).

Un resultado inesperado en dichos trabajos fue la disminución de la LDH en los músculos de los pacientes con ECh, pero es posible que las fibras IIB atroficas tengan menos cantidad de esta enzima, o que exista una adaptación de los niveles de la misma al metabolismo anaeróbico, como lo sugiere la correlación directa entre el umbral anaeróbico y los niveles de LDH.

Los capilares por mm² en los músculos de los pacientes se encontraron aumentados, posiblemente porque la disminución del área de las fibras fue más marcada que la reducción del número de capilares; sin embargo, hubo una reducción del número de capilares en contacto con las fibras tipo IIa. Quizás más importante que el factor numérico es el haber encontrado muchos capilares alterados. Los cambios hallados en ellos son similares a los que se encuentran en las enfermedades autoinmunes (32,33). Esto va en apoyo a los trabajos que demuestran que pacientes infectados con *T. cruzi* desarrollan anticuerpos contra el endotelio (21). El daño capilar puede contribuir a disminuir el aporte de oxígeno hacia el músculo, creando condiciones de anaerobiosis y limitando la resistencia de los músculos a la actividad.

En base a lo hallado en estos trabajos, puede sugerirse que en la clasificación de la gravedad de la enfermedad se incluyan parámetros que reflejen la capacidad funcional de los pacientes, tal como lo es el consumo máximo de oxígeno. En este sentido, en un trabajo reciente, Mady y col. (34) encuentran una relación entre la capacidad funcional máxima de los pacientes chagásicos, la fracción de eyección cardíaca y su clase funcional según el criterio de la *New York Heart Association*. Si bien en los pacientes estudiados por nosotros la fracción de eyección se encontró normal, a pesar de que el consumo de oxígeno estuvo disminuido en el 42 % de ellos, esta limitación influye en su calidad de vida y puede tener valor pronóstico.

Nuestra contribución consistió en haber demostrado que la capacidad de ejercicio de los pacientes chagásicos está determinada parcialmente

por las alteraciones en los músculos periféricos, y que hay indicios de que el daño muscular pueda deberse a mecanismos autoinmunes que afecten la microvasculatura muscular y al propio músculo esquelético.

REFERENCIAS

1. Añez N, Crisante G, Rojas A. Update on Chagas disease in Venezuela – a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99:1-13.
2. Torrealba JF. Resumen de la práctica del xenodiagnóstico para la enfermedad de Chagas en Zaraza (Guárico, Venezuela). *Rev Med Vet Parasitol*. 1940;2:25-43.
3. Torrealba JF, Pieretti RV, Ramos I, Díaz-Vásquez A, Hernández-Pieretti O. Encuesta sobre enfermedad de Chagas en la Penitenciaría General de Venezuela. *Gaceta Méd Caracas*. 1958;67:19-58.
4. Pifano F. Estado actual de la enfermedad de Chagas en Venezuela. Focos naturales de la tripanosomiasis en el medio silvestre y su repercusión en las comunidades rurales. *Foro Enfermedad de Chagas, San Carlos Cojedes*, 1974 junio 19. 23p.
5. Nava-Rhode JR, Puigbó JJ, García Barrios H, Gil Yépez C. Estudio clínico epidemiológico de diez años en una comunidad rural chagásica en Venezuela. *IV Congreso Mundial de Cardiología (Abstract):381*. Buenos Aires. 1974.
6. Pan American Health Organization. Status of Chagas' Disease in the region of the Americas. *Epidemiologic Bulletin, Pan American Health Organization, Washington DC*. 1984.
7. Aché A, Matos AJ. Interrupting Chagas disease transmission in Venezuela. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2001;43:37-43.
8. Carrasco HJ, Torrellas A, García C, Segovia M, Feliciangeli MD. Risk of *Trypanosoma cruzi* I (Kinetoplastida:Trypanosomatidae) transmisión by *Panstrongylus geniculatus* (Hemiptera:Reduviidae) in Caracas (Metropolitan District) and neighboring Status, Venezuela. *Int J Parasitol*. 2005;35:1379-1384.
9. Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: A clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol*. 1997;60:49-54.
10. Puigbó JJ, Acquatella H, Suárez C, Loyo JG, Giordano H. Clinical Aspects of Chagas' disease. En: Trentori MC, Segura EL, Hayes DL, editores. *Arrhythmia management in Chagas' disease*. Armonk NY: Futura Publishing Co. Inc. © 2000.

11. Puigbó JJ. Contribución al estudio de la miocardiopatía chagásica crónica en Venezuela. Una visión panorámica. Parte II. *Gac Méd Caracas*. 2001;109:304-317.
12. Pérez Dávila V, Acquatella H, Puigbó JJ, Braun Y, Gómez JR, Gusmán R. Hallazgos iniciales del electrocardiograma de señales promediadas en sujetos chagásicos asintomáticos. *Rev Fac Med*. 1994;XVII:66-67.
13. Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, Giordano H, Suárez JA, Casal H, et al. M- Mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. A clinical and pathologic study. *Circulation*. 1980;62:787-799.
14. Puigbó JJ, Giordano H, Iosa D. Chagas' cardioneuropathy: Cardiovascular autonomic dysfunction as the first manifestation of the disease. *Int J Angiol*. 1998;7:123-129.
15. Suárez C, Puigbó JJ, Giordano H, Acquatella H, Combellas I, Gómez JR. Últimos avances de la patología cardíaca chagásica. *Rev Fac Med (Caracas)*. 1994;17:35-56.
16. Benaim G, Sanders JM, García-Marchan Y, Colina C, Lira R, Caldera AR, et al. Amiodarone has intrinsic anti-*Trypanosoma cruzi* activity and acts synergistically with posaconazole. *J Med Chem*. 2006;49:892-899.
17. Leiby DA, Herron RM, Read EJ, Lenex BA, Stumpf RJ. *Trypanosoma cruzi* in Los Angeles and Miami blood donors: Impact of evolving donor demographics on seroprevalence and implications for transfusion transmission. *Transfusion*. 2002;42:549-555.
18. Sica RE, González Cappa SM, Sanz OP, Mirkin G. Peripheral nervous system involvement in human and experimental chronic American trypanosomiasis. *Bull Soc Pathol Ex*. 1995;88:156-163.
19. Gosker HR, Wouters EFM, Van der Vasse GI, Schols AMWJ. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: Underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:1033-1047.
20. Laguens RP, Argel ML, Chambi J, Storino R, Cabeza Meckert PM. Presence of antiheart and antiskeletal muscle glycolipid autoantibodies in the sera of patients with chagasic cardiopathy. *Can J Cardiol*. 1994;10:769-776.
21. Cossio PM, Laguens R P, Diez C, Szareman A, Segal A, Arana RM. Antibodies reacting with plasma membrane of striated muscle and endothelial cells. *Circulation*. 1974;50:1252-1259.
22. Mady C, Cardoso RH, Barreto AC, daLuz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation*. 1994;90:3098-3102.
23. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, Miller DD, Miller LW, Shaw LJ, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:345-352.
24. Puigbó JJ, Giordano H, Suárez C, Acquatella H, Combellas I. Aspectos clínicos en la enfermedad de Chagas. En: Madoery RJ, Madoery C, Cámara MI, editores. Buenos Aires: Organismo Oficial del Congreso Nacional de Medicina; 1993.p.27-38.
25. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' Heart disease. *Curr Probl Cardiol*. 1995;20:825-924.
26. Montes de Oca M, Torres SH, Loyo JG, Vásquez F, Hernández N, Anchústegui B, et al. Exercise performance and skeletal muscles in patients with advanced Chagas disease. *Chest*. 2004;125:1306-1314.
27. Torres, SH, Finol HJ, Montes de Oca M, Vásquez F, Puigbó JJ, Loyo JG. Capillary damage in skeletal muscle in advanced Chagas' disease patients. *Parasitol Res*. 2004;93:364-368.
28. Ralston MA, Merola AJ, Leier CV. Depressed aerobic enzyme activity of skeletal muscle in severe chronic heart failure. *J Lab Clin Med*. 1991;117:370-372.
29. Drexler H, Riede U, Munzel T, König H, Funke E, Just H. Alteration of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation*. 1992;85:1751-1759.
30. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, Casaburi R. Peripheral muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2000;21(4):665-677.
31. Montes de Oca M, Torres SH, González Y, Romero E, Hernández N, Tálamo C. Cambios en la tolerancia al ejercicio, calidad de vida, relacionada con la salud y características de los músculos periféricos después de 6 semanas de entrenamiento en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:413-418.
32. Jerusalem F, Rakusa M, Engel AG, MacDonald RD. Morphometric analysis of skeletal muscle capillary ultrastructure in inflammatory myopathies. *J Neurol Sci*. 1974;23:391-402.
33. Finol HJ, Márquez A, Montes de Oca I, Müller B, Rivera H. Muscle ultrastructure in some autoimmune diseases. *Acta Microscópica*. 1992;1:55-62.
34. Mady C, Salemi VM, Ianni BM, Ramires FJ, Arteaga E. Maximal functional capacity, ejection fraction, and functional class in Chagas cardiomyopathy. Are these indices related? *Arq Bras Cardiol*. 2005;84:152-155.