

INTERACCION DE AUTOANTICUERPOS CHAGASICOS CON EL TERCER DOMINIO EXTRACELULAR DEL RECEPTOR MUSCARINICO CARDIACO HUMANO.

IMPLICANCIAS FUNCIONALES Y PATOLOGICAS*

JUAN C. GOIN, CLAUDIA PEREZ LEIROS, ENRI BORDA, LEONOR STERIN-BORDA

Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFYBO-CONICET); Cátedras de Farmacología, Facultades de Odontología y Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen Este trabajo demuestra, en pacientes chagásicos, la presencia de autoanticuerpos circulantes reactivos contra el tercer dominio extracelular del receptor muscarínico M₂ humano utilizando un péptido sintético correspondiente a la secuencia 169-192 del receptor, mediante técnicas de ELISA e *immunoblotting*. Anticuerpos anti-péptido purificados por inmutofinidad revelaron actividad muscarínica cardíaca, ya que deprimieron la contractilidad, inhibieron la producción de AMPc e incrementaron los niveles de GMPc; estos efectos fueron bloqueados específicamente por el péptido sintético y por atropina. Comprobamos una fuerte asociación entre presencia de autoanticuerpos anti-péptido M₂ y manifestaciones de disautonomía en los pacientes, sugiriendo su posible utilidad como marcadores tempranos de disautonomía.

Palabras clave: cardiopatía, enfermedad de Chagas, receptor muscarínico, autoanticuerpos, contractilidad, AMPc, GMPc

Una de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la infección crónica por *Trypanosoma cruzi* es la alteración de la función cardíaca que afecta en grados variables a los individuos infectados. Diversas evidencias sugieren la participación de mecanismos autoinmunitarios en la patogenia de esta cardiomiopatía: Entre ellas, se destaca la asociación entre los bajos niveles de parásitos detectables en los tejidos y la presencia de infiltrados linfomononucleares en el miocardio junto con autoanticuerpos circulantes dirigidos contra antígenos cardíacos¹. Además se describió en pacientes y en modelos experimentales en ratones un estado de inmunosupresión,

que probablemente contribuye al curso crónico de la enfermedad de Chagas^{2, 3}. En cuanto a los anticuerpos que reconocen estructuras del miocardio, se identificaron autoanticuerpos circulantes contra receptores de neurotransmisores en humanos y en modelos murinos⁴⁻⁹. Estos anticuerpos tienen la capacidad de unirse y activar receptores β adrenérgicos o muscarínicos de acetilcolina (mAChR), así como de interferir en la acción de los ligandos endógenos, observaciones que podrían explicar el bloqueo lento y progresivo de receptores autonómicos que caracterizan al síndrome disautonómico previo a los síntomas de cardiopatía¹⁰⁻¹². Más aún, en un estudio reciente realizado con pacientes chagásicos crónicos, informamos sobre una asociación entre la presencia de autoanticuerpos circulantes con actividad muscarínica y síndrome disautonómico⁴.

El propósito de este trabajo fue estudiar la interacción molecular de autoanticuerpos presentes en el suero de pacientes chagásicos crónicos no cardíopatas con los mAChRs humanos del

* Trabajo premiado por la Fundación Lucio Cherny como el mejor de los que se presentaron en la *Sección Multidis-ciplinaria* durante la XLI Reunión de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica en Paraná, noviembre 1996.

Dirección postal: Dra. Leonor Sterin-Borda, CEFYBO-CONICET, Serrano 669, 1414 Buenos Aires, Argentina

subtipo M_2 . En particular, y teniendo en cuenta las propiedades inmunogénicas del tercer dominio extracelular de estos receptores¹³, nos propusimos: i. Aislar y purificar del suero de pacientes chagásicos con o sin disautonomía la población de anticuerpos contra ese dominio del receptor M_2 humano; ii. Investigar la capacidad de dicha fracción de anticuerpos de unirse y activar mAChRs M_2 cardíacos o modificar la acción de agonistas específicos; iii. Evaluar la asociación entre presencia de autoanticuerpos y síndrome disautonómico.

Se estudiaron dos grupos de pacientes entre 25 y 60 años con serología positiva para Chagas, residentes en el conurbano bonaerense. A) Grupo I (n = 85): Sin síntomas clínicos de cardiopatía, con ECG y Rx de tórax normales y antecedentes de haber residido en zona endémica. Este grupo fue subdividido en Grupo IA (n = 36): Con disfunción autonómica cardiovascular (DAC) según presentaran dos o más pruebas funcionales alteradas para DAC: Presión arterial disminuida, respuesta anormal a las pruebas posturales, maniobra de Valsalva, reflejo tusígeno, al frío e hiperventilación¹¹. Grupo IB (n = 49): Con respuestas normales a las pruebas mencionadas. B) Grupo Control (n = 50): Individuos seronegativos para Chagas sin evidencias de enfermedades cardiovasculares, sistémicas o virales.

El péptido de 24 aminoácidos (V-R-T-V-E-D-G-E-C-Y-I-Q-F-F-S-N-A-A-V-T-F-G-T-A) correspondiente al tercer dominio extracelular del receptor muscarínico de acetilcolina (mAChR) humano fue sintetizado utilizando la estrategia de activación F-moc/HOBt/DCC para los diferentes residuos, mediante un sintetizador automático. El péptido fue posteriormente purificado y sometido a análisis de aminoácidos en un analizador automático. La fracción IgG de sueros chagásicos o normales fue aislada mediante precipitación con sulfato de amonio 40% seguido de cromatografía en DEAE celulosa⁸. Las fracciones IgG de 8 pacientes chagásicos fueron sometidas en forma independiente a cromatografía de afinidad usando columnas AffiGel 15 (BioRad) unido covalentemente al péptido sintético. A partir de cada fracción IgG chagásica sembrada en la columna (IgGch total), se eluyó en primer término con PBS la población de anticuerpos (Acs) que no interactuaron con el péptido. Luego, mediante elución con KSCN 3 M, NaCl 1 M se obtuvo la fracción de Acs antipéptido M_2 específicos que, finalmen-

te se dializaron contra PBS, concentraron por ultrafiltración y se midió la concentración de IgG por inmunodifusión radial.

La reactividad inmunológica de los sueros y de las diferentes fracciones IgG contra el péptido sintético fue evaluada por enzoinmunoensayo (ELISA)¹⁴. Se adjudicó reactividad positiva a todo suero chagásico (dilución 1/100) cuyo valor de densidad óptica (DO) resultara superior al valor promedio + 2 DS de los sueros normales estudiados en la misma dilución. Para determinar si las diferentes fracciones IgG obtenidas podían reconocer a los mAChRs cardíacos subtipo M_2 , se preparó fracción microsomal de aurículas de ratas Wistar macho de aproximadamente 250 g de peso y las proteínas solubilizadas de esta preparación fueron analizadas por «immunoblotting» con anticuerpos purificados⁷.

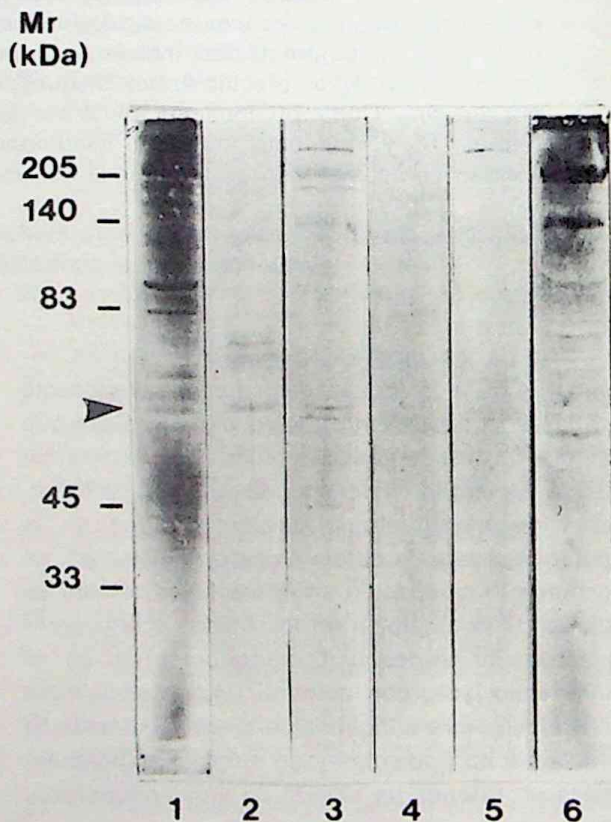


Fig. 1.— Immunoblotting de membranas cardíacas. Las proteínas fueron reveladas con: 1. IgG ch total, 2. Ac mono-clonal anti-mAChR, 3. IgGch anti-p M_2 , 4. IgGch anti-p M_2 + p M_2 , 5. IgGch no anti-p M_2 , 6. IgGN. Las siglas y concentraciones fueron iguales a las referidas en la TABLA 1. Los resultados son representativos de los Acs purificados a partir del suero de 5 pacientes chagásicos con DAC.

La valoración de la contractilidad cardíaca se llevó a cabo en aurículas aisladas de rata en baño de órgano, determinando los efectos inotrópicos (dF/dt) a frecuencia constante mediante un polígrafo⁵. Los efectos se registraron con las diferentes IgG luego de incubar las aurículas durante 30 minutos a 30°C en medio Krebs-Ringer-Bicarbonato (KRB). Por otra parte se evaluó en aurículas aisladas la capacidad de los Acs de modificar las concentraciones intracelulares de GMPc y AMPc⁶. Tanto en los ensayos de contractilidad como en la determinación de nucleótidos cíclicos se evaluó en paralelo el efecto de carbacol, la capacidad de los anticuerpos para modificar la respuesta al carba-col y la acción de la atropina y del péptido sintético como antagonistas de los efectos de los Acs.

En base a los resultados obtenidos, se investigó la existencia de una asociación entre la presencia de Acs anti-péptido M₂ en los sueros de

pacientes y la evidencia de DAC en dichos pacientes. Los diferentes grupos (IA, IB y Control) fueron comparados por medio del test Chi cuadrado. En los demás experimentos, los resultados fueron comparados mediante la prueba «t» de Student y las diferencias se consideraron significativas cuando $p < 0,05$.

El ensayo de ELISA demostró la presencia de anticuerpos dirigidos contra el péptido muscarínico (pM₂) en la fracción IgG del suero de pacientes chagásicos con DAC (IgGch total), cuyos valores de DO resultaron significativamente superiores a los obtenidos con la fracción IgG de sujetos normales (IgGN). La concentración de IgG ensayada para ambas fracciones (5.10⁻⁷M) corresponde aproximadamente a una dilución 1/128 del suero correspondiente. La fracción de Acs anti-péptido M₂ específicos (IgGch anti-pM₂) (5.10⁻⁸ M) evidenció un título de Acs anti-péptido similar a la IgGch total (10 veces más concentrada). La especifici-

TABLA 1.— Reactividad inmunológica y efectos farmacológicos de anticuerpos chagásicos dirigidos contra el péptido muscarínico.

	ELISA DO(405 nm)	dF/dt g/seg	GMPc pmol/g	AMPc pmol/mg
Control	-	8,5 ± 0,6	61,2 ± 3,7	3,6 ± 0,3
IgGch total	0,55 ± 0,08*	4,2 ± 0,3*	121,5 ± 3,4*	1,4 ± 0,2*
IgGch a-pM ₂	0,54 ± 0,09*	3,9 ± 0,2*	125,5 ± 1,8*	1,1 ± 0,2*
IgGch no a-pM ₂	0,07 ± 0,04	8,1 ± 0,5	70,4 ± 4,3	3,3 ± 0,3
IgGN	0,12 ± 0,04	8,3 ± 0,5	67,6 ± 5,6	3,5 ± 0,3
IgGch total+	0,14 ± 0,05	7,9 ± 0,6	73,3 ± 6,0	3,2 ± 0,3
+pM ₂				
IgGch a-pM ₂ +	0,13 ± 0,04	8,0 ± 0,6	62,5 ± 6,5	3,3 ± 0,3
+pM ₂				
IgGch a-pM ₂ +	-	8,1 ± 0,5	71,0 ± 3,4	3,1 ± 0,3
+ atropina				
carbacol	-	0,8 ± 0,7*	119,0 ± 6,0*	1,4 ± 0,2*
carbacol+	-	3,2 ± 0,5**	86,3 ± 2,0**	2,9 ± 0,2**
+IgGch a-pM ₂				
pM ₂	-	8,6 ± 0,5	60,5 ± 6,5	3,5 ± 0,3

La reactividad inmunológica de los Acs contra el péptido muscarínico (pM₂) se evaluó por ELISA. También se valoraron los efectos sobre la contractilidad (dF/dt), los niveles de GMPc y los niveles estimulados de AMPc (por PGE₁ 1 µM) en aurículas aisladas de rata, preincubadas con propranolol 0,5 µM. Las siglas y concentraciones utilizadas se indican en el texto. Los valores tabulados corresponden a $\bar{x} \pm ES$ de 7 fracciones IgG diferentes, en cada grupo. Significativamente diferente a IgGN* $p < 0,001$ y a Carbacol** $p < 0,01$.

dad de estos Acs fue confirmada ya que el pM_2 ($5 \cdot 10^{-7}$ M) inhibió la interacción Ac-Ag adsorbido. Sin embargo, la fracción IgGch depletada de Acs anti- pM_2 (IgGch no anti- pM_2) mostró valores de DO semejantes a los obtenidos con IgGN.

La técnica de «immunoblotting» permitió comprobar la interacción entre los Acs anti-péptido y el mAChR cardíaco. La Fig. 1 muestra que la IgGch total reconoce una fracción proteica correspondiente al receptor, en forma análoga a un Ac monoclonal anti-mAChR (control positivo). Coincidentemente, la fracción IgGch anti- pM_2 también reveló bandas correspondientes al mAChR. Por su parte, la IgGN, la fracción IgGch no anti- pM_2 y la fracción IgGch anti- pM_2 en presencia de pM_2 ($5 \cdot 10^{-7}$ M) no presentaron bandas que indicaran interacción con el receptor.

La fracción IgGch total ($5 \cdot 10^{-7}$ M) deprimió la contractilidad auricular en aproximadamente un 50% respecto del valor control, en forma similar al carbacol (10^{-6} M). Este efecto se pone de manifiesto bloqueando previamente los efectos β adrenérgicos de otras subpoblaciones de Acs con propranolol⁴. La IgGch anti- pM_2 en una concentración 10 veces menor reprodujo la acción de la IgGch total induciendo un efecto inotrópico negativo similar. La IgGN, en cambio, no tuvo efecto. Tanto el pM_2 como atropina (ambos $5 \cdot 10^{-7}$ M) bloquearon el efecto de los Acs anti- pM_2 . Por su parte, la IgGch no anti- pM_2 no sólo fue incapaz de deprimir la contractilidad auricular sino que, incluso, exhibió efecto inotrópico positivo (los valores de dF/dt (g/seg) en ausencia de propranolol fueron: Control = $8,6 \pm 0,6$; IgGch no anti- pM_2 = $15,8 \pm 0,8$). Para investigar si los efectos biológicos de los Acs anti-péptido y del carbacol eran mediados por el mismo dominio del receptor se evaluó el efecto de carbacol (10^{-6} M) sobre aurículas preincubadas con una concentración umbral ($2 \cdot 10^{-9}$ M) de IgGch anti- pM_2 . Pudo observarse que los Acs anti-péptido inhiben el efecto inotrópico negativo inducido por el agonista colinérgico.

También se investigó el efecto de los Acs anti-péptido sobre los eventos intracelulares acoplados al mAChR cardíaco. La IgGch anti- pM_2 ($5 \cdot 10^{-8}$ M) aumentó los niveles de GMPc e inhibió los niveles estimulados de AMPc en aurículas aisladas. Este efecto fue mimetizado por IgGch total ($5 \cdot 10^{-7}$ M) y carbacol (10^{-6} M) y revertido preincubando los tejidos con pM_2 o atropina. La IgGch no anti- pM_2 , si

bien no incrementó los niveles de GMPc ni modificó los niveles estimulados de AMPc en presencia de propranolol, logró estimular los niveles basales de AMPc en ausencia de PGE_1 y propranolol (basal = $1,0 \pm 0,1$ pmol/mg; IgGch no anti- pM_2 = $2,1 \pm 0,1$), confirmando su actividad β adrenérgica.

Finalmente se estudió la distribución de Acs anti-péptido en pacientes chagásicos que presentaban o no signos clínicos de DAC. Para ello se determinó la reactividad anti-péptido de cada suero estudiado por ELISA. Se observó que en el grupo IA, 32 de 36 pacientes (89%) presentaban Acs séricos anti- pM_2 , mientras que en el grupo IB, 13 de 49 pacientes (26%) resultaron positivos en la prueba realizada. Analizados estadísticamente estos datos indican que existe una fuerte asociación entre la presencia de Acs anti- pM_2 y la evidencia de DAC en los pacientes chagásicos estudiados ($X^2 = 32,4$, $p < 0,001$).

Los resultados expuestos demuestran, en primer lugar, la presencia de una población de autoanticuerpos contra el tercer dominio extracelular del mAChR M_2 humano. En segundo término, la interacción de los Acs purificados con los receptores muscarínicos cardíacos activa los sistemas de transducción acoplados a dichos receptores y modifica la función contráctil del miocardio. Por último, existe una fuerte asociación entre la presencia de Acs séricos anti-péptido y la evidencia de DAC en la población de pacientes chagásicos crónicos estudiados.

La interacción de los Acs anti- pM_2 para producir los efectos señalados es específica, ya que fue bloqueada tanto por el péptido como por el antagonista muscarínico atropina. Por otra parte, los Acs descritos no sólo activan a los mAChRs cardíacos sino que también disminuyen la respuesta del miocardio al estímulo del agonista colinérgico carbacol. Si se extiende este concepto a la actividad *in vivo* de los Acs, se podría especular que en una primera instancia, los Acs activarían a los receptores, y posteriormente podrían unirse irreversiblemente bloqueando progresivamente la neurotransmisión autonómica cardíaca. Es interesante destacar que sólo los Acs anti- pM_2 purificados por afinidad, pero no el resto de los Acs de la fracción IgG, inducen efectos muscarínicos en el miocardio. Esta observación sustenta la hipótesis de que la subpoblación de Acs anti- pM_2 es exclusivamente responsable de las respuestas muscarínicas car-

díacas de la fracción IgG del suero chagásico y que el tercer dominio extracelular del mAChR es esencial para el efecto biológico de estos Acs. Más aún, en trabajos previos postulamos la coexistencia de dos subpoblaciones de Acs en el suero chagásico, una de ellas con actividad β adrenérgica y otra con actividad colinérgica muscarínica sobre el miocardio⁴⁻⁹. Los resultados aquí presentados confirman esta hipótesis, ya que mientras los Acs anti-pM₂ inducen efectos mediados por mAChRs, la fracción IgGch no anti-pM₂ exhibe actividad β adrenérgica.

La presencia de Acs dirigidos a mAChRs no es exclusiva de la enfermedad de Chagas, ya que también fue detectada en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática¹⁴. Sin embargo, no se ha demostrado hasta el presente una correlación entre la existencia de estos Acs en el suero de los pacientes y las manifestaciones clínicas de la enfermedad¹⁵. En el caso de los pacientes chagásicos aquí estudiados, pudimos demostrar una fuerte asociación entre presencia de Acs anti-peptido y signos clínicos de DAC.

Estas evidencias, en conjunto, sugieren la participación de autoanticuerpos en la patogenia de la miocardiopatía chagásica crónica; por otra parte, la detección de estos Acs en pacientes chagásicos sin signos de DAC sugiere la posibilidad de asignar un valor pronóstico de DAC a un resultado positivo en esta prueba inmunológica. De este modo, los Acs anti-peptido podrían constituir marcadores tempranos de DAC.

Por último el hallazgo de que la actividad muscarínica de los Acs pueda neutralizarse mediante el uso de péptidos sintéticos abre el camino para posibles aplicaciones terapéuticas.

Summary

Interaction of Chagasic autoantibodies with the third extracellular domain of the human heart muscarinic receptor. Functional and pathological implications

Herein we demonstrate by ELISA and immunoblotting the presence in the sera of chagasic patients of circulating autoantibodies against the third extracellular domain of human muscarinic acetylcholine receptors by using a synthetic peptide corresponding to the sequence 169-192 of the receptor. Immunoaffinity purified anti-peptide antibodies displayed cardiac muscarinic

activity as decreased contractility and cAMP production and increased cGMP levels. These effects were specifically blocked by the synthetic peptide and by atropine. A strong association between the existence of circulating autoantibodies and the presence of dysautonomia was shown, making these autoantibodies an appropriate marker of heart autonomic dysfunction.

Bibliografía

1. Storino R, Milei J. Miocardiopatía Chagásica Crónica. Storino & Milei (eds) Buenos Aires: Club de Estudio, 1986; 121-175.
2. Cunninham D, Grogil N, Kuhn R. Suppression of antibody responses in humans infected with *T. cruzi*. *Inf Immunol* 1980; 30: 496-9.
3. Sterin-Borda L, Gorelik G, Genaro A, Goin JC, Borda E. Human chagasic IgG interacting with lymphocyte neurotransmitter receptors trigger intracellular signal transduction. *FASEB J* 1990; 4: 1661-7.
4. Goin JC, Borda E, Pérez Leiros C, Storino R, Sterin-Borda L. Identification of antibodies with muscarinic cholinergic activity in human Chagas disease: pathological implications. *J Aut Nerv Sys* 1994; 47: 45-52.
5. Sterin-Borda L, Gorelik G, Borda E. Chagasic IgG binding with cardiac muscarinic cholinergic receptors modifies cholinergic-mediated cellular transmembrane signals; *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 61: 389-97.
6. Goin JC, Pérez Leiros C, Borda E, Sterin-Borda L. Human chagasic IgG and muscarinic cholinergic receptor interaction: pharmacological and molecular evidence. *Mol Neuropharmacol* 1994; 3: 189-96.
7. Goin JC, Pérez Leiros C, Borda E, Sterin-Borda L. Modification of cholinergic-mediated cellular transmembrane signals by the interaction of human chagasic IgG with cardiac muscarinic receptors. *Neuroimmunomodulation* 1994; 1: 284-91.
8. Borda E, Pascual J, Cossio P, Vega M, Arana R, Sterin-Borda L. A circulating IgG in Chagas disease which binds to beta adrenoceptor of myocardium and modulates its activity. *Clin Exp Immunol* 1984; 54: 679-86.
9. Sterin-Borda L, Cantore M, Pascual J, et al. Chagasic IgG binds and interacts with cardiac beta adrenoceptor coupled adenylate cyclase system. *Int J Immunopharmacol* 1986; 8: 581-8.
10. Koberle F. Pathogenesis of Chagas' disease. in: Ciba Foundation Symposium. Amsterdam: Associated Scientific Publications; 1974; 137-58.
11. Iosa D, Dequattro V, De Ping Lee D, Elkayan U, Caeiro T, Palmero H. Pathogenesis of cardiac neuromyopathy in Chagas disease and the role of the autonomic nervous system. *J Aut Nerv Sys* 1990; 30: 83-8.
12. Sterin-Borda L, Borda E. Participation of autonomic nervous system in the pathogenesis of Chagas disease. *Acta Physiol Pharmacol et Ther Latinoam*

- 1994; 44: 109-23.
13. Fu M, Schulze W, Wolf W, Hjalmarson A, Hoebeke J. Immunocytochemical localization of M₂ muscarinic receptors in ventricles with anti-peptide anti-bodies. *J Histochem Cytochem* 1994; 42: 337-43.
 14. Fu L, Magnusson Y, Berge C, Liljeqvist A, Waagstein F, Hjalmarson A, Hoebeke J. Localization of a functional autoimmune epitope on the second extracellular loop of human muscarinic receptor m₂ in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1993; 91: 1964-8.
 15. Fu L, Hoebeke J, Magnusson Y, et al. Autoantibodies against cardiac G-protein coupled receptors in patients with cardiomyopathy but not with hypertension. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72: 15-20.

Fe de erratas

Este Resumen fue presentado en la XX reunión anual de la SAIC pero no fue incluido, por error, en Medicina (Buenos Aires), Vol. 56, Nº 5/2, 1996. En su lugar se repitió el resumen 149.

198. Relaciones entre asimetrías interhemisféricas de la actividad eléctrica cerebral, frecuencia cardíaca y factores de personalidad.- A.A. Yorrio, L. Pompilio, C. Marro, N. Leibovich de Figueroa, E.T. Segura.

Cátedras de Neurofisiología y Biología del Comportamiento, Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires; IBYME-CONICET, Buenos Aires

Las asimetrías de amplitud interhemisféricas de la actividad alfa EEG se presentan normalmente en un elevado número de sujetos normales, tanto en condiciones de reposo mental como ante la presentación de estímulos y la realización de tareas que implican habilidades cognitivas. Numerosos estudios investigaron la relación de estas asimetrías con preferencia manual y con diferencias individuales en capacidades cognitivas. También fueron comprobadas asimetrías asociadas a estados emocionales. El presente trabajo estudia las relaciones entre factores de personalidad y rasgos de personalidad que predisponen a estados de ansiedad y asimetría alfa EEG en sujetos normales. Fueron estudiados 55 voluntarios normales a quienes se efectuaron una evaluación psicológica y registro EEG en sesiones separadas. Se comprobaron correlaciones positivas (Pearson) significativas entre la asimetría alfa y las siguientes variables psicológicas: Ansiedad fóbica ($P < 0,005$), ansiedad ante la evaluación ($P < 0,01$), ansiedad cognitiva ($P < 0,005$), ansiedad motora ($P < 0,005$), ansiedad fisiológica ($P < 0,01$) y ansiedad total ($P < 0,002$) de la prueba de situaciones y respuestas de ansiedad (Tobal y Cano Vindel, 1984). Se encontraron correlaciones negativas significativas entre asimetría alfa y las siguientes variables psicológicas: Neuroticismo ($P < 0,001$) y Mentira ($P < 0,01$) de la prueba de personalidad (Eysenk y Barrett, 1977). Otras correlaciones significativas positivas: entre frecuencia cardíaca basal y datos psicológicos: ansiedad rasgo ($P < 0,01$), ansiedad estado ($0,01$), ansiedad expresada a través del sistema fisiológico ($p < 0,01$), ansiedad expresada a través del sistema motor ($p < 0,01$) y ansiedad ante las cosas de la vida cotidiana ($p < 0,01$); negativa: entre frecuencia cardíaca basal y asimetría alfa ($P < 0,005$). Estos hallazgos sugieren que el grado de activación tónica lateralizada en un hemisferio cerebral podría predisponer a estilos de afrontamiento ante estresores.