

Utilización de métodos diagnósticos incruentos para la detección de lesiones miocárdicas en el período indeterminado de la infección chagásica crónica

RESUMEN

Antecedentes

En el Chagas indeterminado se han descrito numerosas manifestaciones sugestivas de lesiones subclínicas evidenciadas por estudios de electrocardiografía de alta resolución, variabilidad de la frecuencia cardíaca y estudio de la función endotelial mediante ultrasonografía Doppler.

Objetivos

El propósito de este estudio es el de describir la frecuencia de alteraciones en un conjunto de pruebas diagnósticas no invasivas de lesiones miocárdicas, autonómicas y de función endotelial en pacientes con Chagas indeterminado, respecto de sujetos controles no chagásicos, estimar la probabilidad combinada de positividad entre las pruebas y evaluar la fuerza de asociación y la concordancia entre ellas.

Material y método

Se incorporaron en el estudio 84 pacientes con serología positiva para Chagas, 45 hombres, 39 mujeres de entre 18 y 50 años, edad promedio 42 años, sin factores de riesgo, clínicamente normales, sin alteraciones electrocardiográficas ni de la radiografía de tórax. El grupo control estuvo constituido por 45 sujetos sanos, 28 hombres y 17 mujeres de 20 a 45 años, edad promedio 41 años. A ambos grupos se les realizaron señales promediadas (PVT), estudios de la variabilidad de la frecuencia cardíaca por sistema Holter de 24 horas (VFC) y ultrasonografía de la arteria humeral para función endotelial (EE). Para la valoración estadística de los resultados se utilizó la técnica de χ^2 cuadrado, pruebas de la *t* de Student o de Mann-Whitney, ANOVA, correlación y regresión y coeficiente de concordancia.

Resultados

En los sujetos sanos no se detectaron anomalías en ninguno de los estudios realizados. En cambio, se registró un alto y significativo porcentaje de pacientes con la presencia de los tres métodos (PVT, VFC, EE) alterados (19%). No se observaron diferencias significativas entre ambos sexos. La mayor asociación se halló entre VFC y EE ($r_s = 0,76$ en muestra total; $r_s = 0,72$ en chagásicos), con el mayor coeficiente de concordancia.

Conclusiones

Las pruebas utilizadas resultaron positivas solo en algunos sujetos chagásicos. La concordancia

¹ Unidad Cardiología, Hospital Municipal de Agudos Teodoro Alvarez, Buenos Aires

² Centro de Investigaciones Epidemiológicas. Academia Nacional de Medicina

³ Hospital Municipal de Agudos Teodoro Alvarez

⁴ Unidad Cardiología, Hospital Municipal Bernardino Rivadavia, Buenos Aires

⁵ Para optar a Miembro Titular SAC

Trabajo recibido para su publicación: 4/00. Aceptado: 10/00

Dirección para separatas: Dr. Jorge Mitelman, Av. Belgrano 2124, 6° piso "A", (1094) Buenos Aires, Argentina

mas alts se encontro entre VFC y EE. Si bien la asociacion y la concordancia entre pruebas resultaron significativas, **estudios prospectivos deberan aclarar si estos resultados se nutren de una base fisiopatologica comun o si predicen o no algun tipo de lesion.** *Rev Argent Cardiol* 2000; 68: 797-802.

Palabras clave Chagas perfodo indeterminado - Potenciales ventriculares tardfos - Senales promediadas - Variabilidad de la frecuencia cardfaca - Estudio endotelial

INTRODUCCION

A punto de comenzar el nuevo siglo, la enfermedad de Chagas continua siendo un problema acuciante de salud publica en toda Latinoamerica e incluso en los Estados Unidos, donde estadísticas recientes indican la presencia de 100.000 infectados. (1-4) Muchos paises aun hoy no tienen planes de lucha contra el vector, no realizan controles serológicos y carecen de estadísticas de infectados y enfermos. (3, 5)

Las continuas migraciones internas y externas han provocado la aparición del Chagas urbano creando situaciones nuevas. (6) Tanto en la ciudad de Buenos Aires como en los alrededores se detectan diariamente numerosos casos de infectados que desconocen su estado. Las comunicaciones recientes de la OPS-OMS informan sobre un control definitivo de la enfermedad en el año 2005 a nivel vectorial. (7) Esto no modifica la evolución de los infectados que superaran largamente ese lapso.

En el ámbito clínico subsisten dudas e incógnitas sobre los mecanismos que intervienen en la evolución de la enfermedad, porque algunos presentan manifestaciones severas, como arritmias graves y aun muerte súbita, en tanto que otros no las evidencian.

El *Trypanosoma cruzi* afecta la función cardfaca en forma compleja. (11) Dado que el parásito posee una neuraminidasa, se ha postulado que esta puede afectar los grupos de ácido sialico de los glucoesfingolípidos de las membranas de las fibras de conducción cardfaca, del sistema autonómico y de las células endoteliales del miocardio y los vasos sanguíneos. (12, 13) Sin embargo, es evidente que en condiciones aun no identificadas de tipo bioquímico, inflamatorias, transducción de señales, alteraciones microvasculares y del sistema autonómico, convergen para precipitar disfunciones sobre los tejidos específicos cardíacos. (14)

Desarrollos recientes en la electrocardiografía de alta resolución (PVT), (15-18) del estudio de las alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardfaca (VFC), (19-25) y la ultrasonografía para estudio endotelial (EE), (26, 27) han permitido el estudio de manifestaciones subclínicas de esta enfermedad.

OBJETIVOS

Describir la frecuencia de alteraciones en un conjunto de pruebas diagnósticas no invasivas, de le-

siones miocárdicas, autonómicas y de función endotelial en pacientes con Chagas indeterminado respecto de sujetos controles no chagásicos.

Estimar la probabilidad combinada de positividad entre las pruebas y evaluar la fuerza de asociación y la concordancia entre ellas.

MATERIAL Y METODOS

Poblacion

En un estudio transversal se incorporaron 84 individuos, 45 hombres y 39 mujeres con edades comprendidas entre los 18 y los 50 años (promedio 42 años) con serología positiva para Chagas (2 a 3 reacciones), según criterios del Instituto Nacional de Parasitología Dr. Mario Fatala Chaben (reacción de hemaglutinación indirecta positiva con títulos > 1/32, método de Elisa positivo y la prueba de inmunofluorescencia positiva con títulos > 1/32), clínicamente normales, sin alteraciones del electrocardiograma ni de la radiografía de tórax.

Se excluyeron del estudio los pacientes que presentaron factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, tabaquismo), alcoholismo, endocrinopatía u otro tipo de enfermedad con repercusión cardfaca.

Como grupo control se incorporaron 45 sujetos sanos de 20 a 45 años (media 41 años), 28 hombres y 17 mujeres a quienes se les realizaron exámenes similares. A todos se les efectuaron estudios de promediación de señales, variabilidad de frecuencia y ultrasonografía Doppler.

Descripción de los procedimientos diagnosticos

Electrocardiografía de alta resolución: se utilizó el equipo GBI ECG-PS que usa la plaqueta de adquisición de datos ECG Galix de alta resolución, registrando una media de 350 ciclos. Las señales se registraron a través de las tres derivaciones bipolares, ortogonales Z, Y, X, que se promediaron. El análisis se realizó mediante el sistema de dominio de tiempo, la frecuencia de corte utilizada fue de 40 Hz. El filtro digital utilizado fue del tipo Butterworth de cuarto orden con procesamiento bidireccional. Los valores aceptados como normales fueron los criterios del Expertus Consensus Document (QRS < 114 mseg, RMS 40 > 20 uV, LAS 40 < 38 mseg), (28, 29) considerando positivos la anormalidad de los tres.

Variabilidad de la frecuencia cardiaca: se registro durante 24 horas mediante un grabador Holter de estado solido de tres canales, marca Galix modelo GBI-3 S con tarjeta de memoria. Las mediciones se efectuaron en el dominio de tiempo y en dominio de frecuencia de acuerdo con las recomendaciones de la Fuerza de Tareas del Comite de Electrocardiografia y Electrofisiologia.(30)

En dominio de tiempo se obtuvieron el valor medio del intervalo RR, el desvio estandar del total de los intervalos RR (SDNN; VN: 141 ± 39 mseg), el desvio estandar de la media de los intervalos RR registrados cada 5 minutos (SDANN; VN: 127 ± 35 mseg), la raiz cuadrada media de la diferencia entre intervalos RR consecutivos (RMSSD; VN: 27 ± 12) y la diferencia porcentual entre intervalos RR consecutivos mayor de 50 mseg (pNN50; VN: $> 15\%$ como alta variabilidad y $< 4\%$ como baja variabilidad).

En dominio de frecuencia se realizo el analisis espectral y del poder espectral de cada una de las frecuencias: muy baja (VLF debajo 0,04 Hz), baja (LF 0,04-0,40 Hz) y alta (HF 0,15-0,40 Hz).

Para la relacion LF/HF se considero VN de 1,5-2,0.

Ultrasonografia: se utilizo un ecocardiografo marca General Electric Logic 400 MA, midiendose con transductor de 7,5 MHz el diametro y flujo de la arteria humeral basal y posisquemia por compresion (con el mango del tensiometro insuflado hasta 200 mm Hg), durante cinco minutos para respuesta endotelio dependiente y posteriormente antes de la administracion de nitroglicerina sublingual y despues de ella para evaluar la reaccion endotelio independiente (metodo de Celejmajer). (31, 32)

Se consideraron anormales respuestas del diametro de la arteria inferiores al 10% del basal.

Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y las continuas se describieron como media \pm desvio estandar. Las diferencias entre grupos respecto de variables cualitativas se estudiaron a traves de la prueba de chi cuadrado; las diferencias entre medias para dos muestras independientes de distribucion normal (segun la prueba de

Tabla 1
Caracterfsticas generales de la muestra

	Chagksicos (n = 84)	Controles (n = 45)	p
Edad (anos)	42,0 \pm 7,7	40,6 \pm 5,5	0,267
Sexo femenino (%)	37,8	46,4	
Sexo masculino (%)	62,2	53,6	0,344
PVT anormal (%)	46,4	0	< 0,0001
VFC anormal (%)	26,2	0	< 0,0001
EE anormal (%)	36,9	0	< 0,0001

Shapiro-Wilk) se evaluaron a traves de la prueba de la t de Student. En caso de distribuciones no normales de variables cuantitativas se efectuo la prueba de Mann-Whitney cuando se tratara de dos grupos de datos. En el caso de comparaciones de tres grupos, para variables cuantitativas de distribucion normal, se empleo el analisis de variancia de una via (ANOVA), con prueba de la t de Bonferroni como prueba *post hoc*. La probabilidad de interseccion positiva (positividad con dos o mas pruebas) sirvio de base para el calculo de la probabilidad (frecuencia relativa) de la union de pruebas positivas (P {[VFC] U[EE]U[PVT]}). La correlacion univariada entre dos pruebas diagnosticas se efectuo a traves del procedimiento no parametrico de Spearman, hallandose los correspondientes coeficientes de correlacion. La concordancia entre pruebas diagnosticas se estimo como: coeficiente de concordancia = "agreement observado" - "agreement esperado"/1 - "agreement esperado", calculandose la significacion estadistica a partir del error estandar del estimado. La significacion estadistica se considero para un nivel de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la Tabla 1 pueden observarse las caracteristicas generales de la muestra, en cuanto a edad, sexo, positividad de PVT, VFC y EE.

No existio diferencia entre chagasicos y controles en terminos de edad ni en lo que respecta a distribucion por sexos.

Tabla 2
Potenciales ventriculares tardios (PVT)

	N° de pacientes	QRS d*	RMS 40*	LAS 40*
Chagdsicos con prueba anormal	39	126 \pm 8 mseg**	8 \pm 4 uV**	48 \pm 15 mseg**
Chag6sicos con prueba normal	45	108 \pm 2mseg	12 \pm 3uV	32 \pm 5mseg
Controles	45	110 \pm 4mseg	14 \pm 4uV	30 \pm 5meeg

PVT*: Potenciales ventriculares tardfos positivos. QRSd: Duracibn complejo vector magnitud. RMS 40: Rafz cuadrada media de los ultimos 40 mseg del QRS. LAS 40: Senales de baja amplitud.

Valores expresados como media y desvio estandar.

* ANOVA $p < 0,0001$.

** $p < 0,05$ versus controles y sujetos con prueba normal.

Tabla 3
Variabilidad de la frecuencia cardíaca

	<i>N' de pacientes</i>	<i>SDNN (mseg)*</i>	<i>SDANN (mseg)*</i>	<i>pNN 50%</i>
Chagasicos con prueba anormal	22	42 ± 7**	78 ± 3**	3 (entre 1 y 8)
Chagasicos con prueba normal	62	175 ± 5	148 ± 6,1	13
Controles	45	172 ± 9	155 ± 5	16

* ANOVA $p < 0,0001$.

** $p < 0,05$ versus controles y chagasicos con prueba normal.

Valores expresados como media y desvio estandar.

VFC: Variabilidad de la frecuencia cardíaca disminuida. VFCN: Variabilidad de la frecuencia cardíaca normal. SDNN: Desviación estandar del intervalo RR medio. SDANN: Desviación estandar del promedio de los intervalos RR medidos cada 5 min durante 24 horas; registro Holter. pNN50: Número de dos intervalos consecutivos con variabilidad > 50 mseg.

Tabla 4
Estudio endotelial

	<i>N' de pacientes</i>	<i>Resp. didm. posisquemia*</i>	<i>Resp. didm. posisordil*</i>	<i>Resp. flujo posisquemia*</i>	<i>Resp. flujo posisordil*</i>
Chagasicos con prueba anormal	31	7,6 ± 1,1**	8 ± 2,4**	28,4 ± 5**	32 ± 3**
Chagasicos con prueba normal	53	18,5 ± 4	15 ± 3,3	76 ± 8	72 ± 4
Controles	45	27,5 ± 2	19 ± 5,1	80 ± 4	76 ± 4,2

Valores expresados como promedio ± desvio estandar.

* ANOVA $p < 0,0001$.

** $p < 0,05$ versus controles y chagasicos con prueba normal.

Solo se hallaron estudios positivos en chagasicos.

En las Tablas 2, 3 y 4 se muestran los resultados de las pruebas de PVT, VFC y EE en enfermos chagasicos y controles.

La probabilidad estimada de intersección entre PVT y VFC positivos es del 20,2% en chagasicos; en ellos, la intersección entre PVT y EE se dio con una frecuencia relativa del 27,3% y la correspondiente a EE y VFC, del 25,0%. Las tres pruebas resultaron positivas en el 19,1% de los chagasicos. La probabilidad de positividad P ([VFC] U [PVT] U [EE]) fue del 17,9%.

Los coeficientes de correlación de Spearman se exponen en la Tabla 5. Considerando tanto los resultados positivos como los negativos, la concordancia entre pruebas se muestra en la Tabla 6.

DISCUSION

Los métodos que hemos utilizado, PVT, VFC y EE, actualmente están reconocidos y aceptados para eva-

luar la cardiopatía coronaria y algunos de ellos (PVT y VFC) también fueron utilizados en Chagas con el fin de encontrar una herramienta de diagnóstico y pronóstico en la infección chagásica donde del 10% al 30% de los pacientes desarrollara enfermedad cardíaca.

Los estudios de seguimiento de Pinto Diaz, Puigbo y Manzullo (4, 36, 37) señalan que la edad de mayor riesgo y complicaciones se encuentra entre los 38 y los 42 años. Esta circunstancia hace imprescindible que se encuentren métodos incruentos para detectar lesiones precozmente. Asimismo, en otros estudios clínicos (16, 17) se ha comunicado que los PVT son sensibles para detectar sustrato arritmogénico en la enfermedad en distintos periodos.

Actualmente son numerosos los grupos de investigación en el análisis de los PVT en Chagas en nuestro país pero sin información sobre los resultados concluyentes hasta ahora sobre su valor pronóstico.

Estudios previos señalan la importancia del compromiso del sistema nervioso autónomo en la pa-

Tabla 5
Correlación entre las pruebas (coeficiente r de Spearman)

	<i>Muestra total (n = 129)</i>		<i>Chagásicos (n = 84)</i>	
	<i>rS</i>	<i>p</i>	<i>rS</i>	<i>p</i>
PVT + VFC	0,46	0,000001	0,37	0,0005
VFC + EE	0,76	0,000001	0,72	0,000001
EE + PVT	0,54	0,000001	0,43	0,00005

Tabla 6
Concordancia entre las pruebas (muestra total)

	<i>Agreement observado</i>	<i>Agreement esperado</i>	<i>Coefficiente de concordancia</i>	<i>p</i>
PVT y EE	0,81	0,6	0,53	0,00001
VFC y EE	0,91	0,67	0,74	0,00001
PVT y VFC	0,79	0,63	0,43	0,00001

tología aguda y crónica de la enfermedad de Chagas. Las alteraciones autonómicas alcanzarían al 40% de los sujetos chagásicos, algo que ya fue reiteradamente demostrado en los estudios de Koberle hasta los más recientes de losa con distintas pruebas diagnósticas. (13) La disfunción endotelial microvascular recientemente ha concentrado mayor atención y se han comenzado a estudiar los procesos involucrados en la agresión inflamatoria miocárdica (activación leucocitaria y de citoquinas). (38, 39) Si bien no encontramos en la literatura (40) estudios de ultrasonografía en Chagas, este método se ha probado en el estudio de factores de riesgo para enfermedad coronaria en trabajos de Celejmajer y otros. (27)

Las pruebas que utilizamos según los criterios establecidos en Material y métodos resultaron positivas solo en algunos sujetos chagásicos. La concordancia más alta se encontró en VFC y EE, resultando para ello más eficiente el coeficiente R de Spearman. Si bien la asociación y concordancia entre pruebas resultaron significativas, estudios prospectivos deberán aclarar si estos resultados se nutren de una base fisiopatológica común o si predicen o no algún tipo de lesión. Yu y colaboradores (41) han postulado que la agresión parasitaria ocasiona cambios profundos en los fosfolípidos de membrana de las células miocárdicas, neuronales y endoteliales que podrían llegar a explicar las alteraciones encontradas con las pruebas utilizadas. Actualmente se están llevando a cabo investigaciones para confirmar o descartar estos hallazgos. La utilidad de estos métodos en la detección de eventuales daños miocárdicos subclínicos deberá ser confirmada a través de estudios prospectivos que contrasten los resultados de estas pruebas contra los obtenidos a través de una técnica de probada sensibilidad en el diagnóstico de lesiones miocárdicas como es la biopsia endomiocárdica. Continuará como asignatura pendiente en Chagas la realización de estudios multicéntricos que demuestren el valor pronóstico y diagnóstico de estos estudios.

SUMMARY

NON-INVASIVE DIAGNOSTIC METHODS FOR DETECTION OF FUNCTIONAL ANOMALIES IN CHRONIC CHAGAS' DISEASE

Background

Many suggestive manifestations of sub clinical injuries, revealed not only by high-resolution electrocardiography studies but also by the heart rate variability registries, and the study of endothelial function by means of electrocardiography have

been described in the undetermined period of chronic Chagas' infection.

Objective

1. To describe the frequency of alterations by means of all the available non-invasive diagnoses tests of autonomic, myocardial injuries and endothelial function, in chagasic patients during the undetermined chronic phase, and relate them with the findings in normal individuals. 2. To estimate the combined probability of positive results among the tests and to evaluate the strength of association and coincidence among them.

Material and method

Eighty-four patients with positive serology for Chagas' disease have been enrolled for this study. (45 male, 39 females, mean age 42 years old [range 18-50]. The population was essentially free of risk factors, with normal clinical evaluation and normal images in chest X-ray studies and normal electrocardiographic patterns. Control group consisted in 45 healthy subjects (28 men, 17 women mean age 41 years old [range 20-45]). All subjects were submitted to the following diagnostic tests: late ventricular potential (PVT), heart rate variability (VFC) by means of 24-hour Holter recordings, and ultrasound of humeral artery to assess endothelial function (EE). Statistic tests employed to compare data and their significance were: chi square test or Mann-Whitney, Student's test, ANOVA, correlation, regression and coefficient of concordance.

Results

No abnormalities were detected in patients from the control group. Chagasic patients exhibited statistically significant alterations (19%) in the parameters evaluated by the three methodological approaches (PVT, VFC and EE) Gender differences were not seen. There was a really dramatic association between VFC and EE in patients with Chagas' disease ($r_s = 0.76$ in the whole population and $r_s = 0.72$ in patients).

Conclusions

The results of the abovementioned tests were positive only in some of the chagasic patients. Highest correlation between results and illness was detected with VFC and EE tests. Further prospective studies are necessary to assess if seen alterations have an underlying physiopathology or if they are predictive of any kind of injury.

Keywords Undetermined Chagas' chronic phase - Late ventricular potentials - Heart rate variability - Endothelial study

BIBLIOGRAFIA

1. Hagar J, Rahimtoola S. Chagas' heart disease in the United States. *N Engl J Med* 1991; 11: 763-768.

2. Kirchoff L. American trypanosomiasis (Chagas disease) - A tropical disease now in the United States. 1993; 9: 639-644.
3. Schmunis G. La trypanosomiasis americana como problema de salud publica. Organizacion Panamericana de la Salud 1994; 547: 3-31.
4. Manzullo E. Epidemiologia de la enfermedad de Chagas en la Argentina. Rev Fed Arg Cardiol 1988; 17:141-152.
5. OPS/HPC/HCT. Iniciativa del Cono Sur. VI Reunion de la Comision Intergubernamental para la eliminacion del Triatoma Infestans y la interrupcion de la transmision de la trypanosomiasis americana. por transfusion. 1997; pp 1-83.
6. Storino R, Auger S, Wojdyla D y col. Analisis descriptivo multivariado de la enfermedad de Chagas en 2.160 pacientes. Rev Argent Cardiol 1998; 66: 17-39.
7. Moncayo A. Chagas' disease - A disease whose days are numbered. Heart Beat 1997; 1: 1-2.
8. Gonzalez Zuelgaray J, Cuesta U, Medina F y col. Muerte subita y enfermedad de Chagas. 1993; 1: 9-11.
9. Junqueira J. Possible role of autonomic heart dysfunction in sudden death associated with Chagas disease. Arch Bras Cardiol 1991; 6: 429-434.
10. Manzullo E, Chuit R. Risk of death due to chronic chagasic cardiopathy. Mem Inst Oswaldo Cruz 1999; 94: 317-320.
11. Tanowitz H, Kirchoff L, Douglas. Chagas disease. Clinical microbiology. Circulation 1992; 5: 400-419.
12. Morris S, Tanowitz H, Murray W. Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. Circulation 1990; 82: 1900-1908.
13. Iosa D. Cardioneuropatia chagastica cronica. Patogenia y tratamiento. La enfermedad de Chagas y el sistema nervioso. OPS 1994; 6:109-159.
14. Laranja F, Diaz E, Nobrega G y col. Chagas' disease. Clinical, epidemiological and pathologic study. Circulation 1956; 14:1035.
15. Dubner S. Estudio no invasivo de la actividad electrica. En: Bertolasi C, Barrero C, Lined G (eds). Cardiologia 2000. Editorial Medica Panamericana; 1997; pp 334-337.
16. Madoery C, Ghindo J, Esparza E y col. Electrocardiograffa de sepal promediada en la enfermedad de Chagas. Rev Argent Cardiol 1992; 60: 93-101.
17. Madoery C, Ghindo J, Madoery R. Electrocardiograffa de alta resolution. Potenciales ventriculares tardios en la enfermedad de Chagas. En: Madoery R, Camera M (eds). Actualizaciones en la enfermedad de Chagas. Cordoba, Argentina 1992; pp 149-159.
18. Madoery C. Potenciales ventriculares tardfos en la miocardiopatia chagastica cronica. Capitulo de Cardiologia 1993; 4: 221.
19. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM y col. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 729.
20. Vetulli M. La estratificacion no invasiva del riesgo de muerte subita arritmica. En: Elizari M, Chiale P y col. Arritmias cardiacas. Bases celulares y moleculares, diagnostico y tratamiento. Buenos Aires, Argentina, Propulsora Literaria SRL 1998; pp 144-157.
21. Ramirez A, Sanchez R. Control autonomico de la presion arterial y la frecuencia cardiaca. IMS 1998; pp 10-13.
22. Jimenez A, Luengo C, Perez Mendez y col. Estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el infarto agudo de miocardio y su funcion ventricular y otras variables clinicas. Rev Esp Cardiol 1996; 49: 75-83.
23. Silveira M, Ferlin E. Variabilidad de la frecuencia cardiaca. Utilidad del analisis espectral para evaluar el sistema nervioso autonomo. Rev Argent Cardiol 1992; 60: 77-80.
24. Dubner S. Valor de la electrocardiograffa ambulatoria en el diagnostico de las arritmias. Variabilidad espontanea de la frecuencia cardiaca. Capitulo de Cardiologia. Arritmias 1997; 5: 244-259.
25. Fuenmayor AJ, Fuenmayor AM. Sudden death in patients with chagasic myocarditis. Arch Inst Cardiol Mex 1996; 2: 157-161.
26. Liu P, Mak, Stewart D. Papel del sistema microvascular en la progresion de la insuficiencia cardiaca. Am J Cardiol 1999; 8: 23-26.
27. Celejmajer D, Sorensen K, Vanda M. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-1115.
28. Cain M, Jeffrey L, Morton F. ACC Expert Consensus Document. Signal-Averaged Electrocardiography. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 238-249.
29. Breithardt G, Cain M, Flowers. Standards for analysis of ventricular late potential using high-resolution or signal-averaged electrocardiography: A statement by a Task Force Committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 999-1006.
30. Marek M. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.
31. Celejmajer D, Sorensen K, Bully col. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1468-1474.
32. Celejmajer D, Adams M, Clarkson P y col. Pasive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy adults. N Engl J Med 1996; 334: 150-154.
33. Mitelman J, Gimenez L, Manzullo E y col. Prevalencia de potenciales ventriculares en el Chagas indeterminado. Distrito Regional de La Rioja; 1999.
34. Mitelman J, Gimenez L, Manzullo E y col. Estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en perfodo indeterminado de la enfermedad de Chagas. Distrito Regional de La Rioja; 1999.
35. Mitelman J, Gimenez L, Dziouksz F. Alteracion de la funcion endotelial en el Chagas indeterminado. XXVI Congreso Argentino de Cardiologia 1999.
36. Puigbo J. Cuatro anos de estudio longitudinal de una comunidad rural con endemicidad chagastica. Bol Of Sanitaria Panam 1969; 66: 112-114.
37. Pinto Dfaz J. Doenca de Chagas e Bambui, Minas Gerais, Brasil. Estudio clinico epidemiologico a partir de fase aguda entre 1940 y 1982. Tesis Doctoral, Belo Horizonte.
38. Rossi MA, Ramos SG. Coronary microvascular abnormalities in Chagas' disease. Am Heart J 1996; 182: 207-210.
39. Rossi MA, Mengel JO. The pathogenesis of chronic Chagas' myocarditis: The role of autoimmune and microvascular factor. Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo 1992; 34: 593-599.
40. Zaher C. Bibliografia Enfermedad de Chagas. 1984-1985. Bireme/OPS, 1997; 1-670.
41. Hakomori Sen, Yamamura S, Handa K. Signal transduction through glyco (sphingo) lipids. En: Ledeen RW (ed). Sphingolipids as signaling modulators in the nervous system. Ann NY Acad Sci, USA 1998; 845: 1-9.