

Estado protrombótico en estadios tempranos de la enfermedad de Chagas crónica

Ramón N. Herrera, Elba Díaz, Rossana Pérez, Sergio Chaín, Roque Sant-Yacumo, Eduardo Rodríguez, Jorge Bianchi, Alfredo Coviello, Julio Miotti, Isolina Flores, Fernando de la Serna, Juan Muntaner, Sofía Berman y Héctor Luciardi

Departamento de Hemostasia y Trombosis. Hospital Centro de Salud Zenón J. Santillán. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán. Argentina.

Introducción. Las complicaciones tromboembólicas son frecuentes en estadios avanzados del período crónico de la enfermedad de Chagas.

Objetivo. Estudiar, con marcadores de trombosis (trombóticos y fibrinolíticos), si existe un estado protrombótico en los estadios tempranos de la enfermedad de Chagas crónica.

Pacientes y método. Se estudió a 42 pacientes con enfermedad de Chagas crónica (12 varones y 30 mujeres) con una edad promedio de $32,5 \pm 6,7$ años, comparándolos con 21 voluntarios sanos (10 varones y 11 mujeres) con una edad promedio de $24,2 \pm 5,6$ años. Los marcadores de trombosis utilizados fueron: fragmento 1 + 2, complejo ATM, PDF/pdf, dímero D y β -tromboglobulina. Se evaluó la fibrinólisis pre y poscompresión con el tiempo de lisis de las euglobulinas, así como la dosificación de t-PA y PAI-1.

Resultados. En los marcadores de trombosis se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con enfermedad de Chagas crónica y controles en las variables F1 + 2 ($p < 0,0001$), ATM ($p < 0,0001$), PDF/pdf ($p < 0,05$) y dímero D ($p < 0,05$). La β -tromboglobulina no alcanzó significación estadística ($p = 0,06$). En cuanto a las variables fibrinolíticas, la diferencia fue estadísticamente significativa en el tiempo de lisis de las euglobulinas ($p < 0,0001$), tanto en condiciones basales como después de provocar estrés con oclusión venosa. En cambio, los valores de t-PA y PAI-1 en condiciones similares no pusieron de manifiesto diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados.

Conclusiones. En los resultados obtenidos se observa que no existe alteración de la fibrinólisis, pero el incremento significativo de los marcadores de trombosis (F1 + 2, complejo ATM, PDF/pdf y dímero D) sugeriría la existencia de un estado protrombótico en estadios tempranos de la enfermedad de Chagas crónica.

Palabras clave: Chagas. Marcadores. Trombosis. Fibrinólisis.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 333-4

Correspondencia: Dr. H. Luciardi/Dr. R.N. Herrera.
Chile, 372. 4000 Tucumán. Argentina.
Correo electrónico: hectorlucas@sinectis.com.ar

Recibido el 12 de noviembre de 2001
Aceptado para su publicación el 12 de noviembre de 2002.

The Prothrombotic State in Early Stages of Chronic Chagas' Disease

Background. Thromboembolic complications are frequent in advanced Chagas' disease.

Objective. This study was designed to explore the presence of a prothrombotic state in the early stages of chronic Chagas' disease by evaluating serum markers of thrombosis and fibrinolysis.

Patients and method. Forty-two patients with chronic Chagas' disease (12 men and 30 women, 32.5 ± 6.7 years) were compared with 21 healthy volunteers (10 men and 11 women, 24.2 ± 5.6 years). The markers of thrombotic activation used were fragment 1 + 2, ATM complex, PDF/pdf, D-dimer, and β -thromboglobulin. Fibrinolysis was evaluated before and after venous occlusion, together with euglobulin lysis time, t-PA, and PAI-1 titers.

Results. The markers of thrombotic state were significantly higher in patients with chronic Chagas' disease than in controls: F1 + 2 ($p < 0.0001$), ATM ($p < 0.0001$), PDF/pdf ($p < 0.05$), and D dimer ($p < 0.05$). There was no significant difference in β -thromboglobulin ($p = 0.06$). Euglobulin lysis time, a global fibrinolytic marker, differed significantly ($p < 0.0001$) between patients with Chagas' disease and healthy volunteers. However, the more specific fibrinolytic markers t-PA and PAI-1 did not differ significantly between the two study groups.

Conclusions. Although there were no significant differences in fibrinolytic markers between patients with chronic Chagas' disease and healthy volunteers, the significant increase in thrombosis markers (F1 + 2, ATM complex, PDF/pdf, and D dimer) suggests the presence of a prothrombotic state in the early stages of chronic Chagas' disease.

Key words: Chagas' disease. Markers. Thrombosis. Fibrinolysis.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas es una afección parasitaria, hística y hemática, producida por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi*, un hematófilo que anida y

ABREVIATURAS

ECG: electrocardiograma.
 PIOPED: Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis.
 GOT: glutámico oxal acético transaminasa.
 GPT: glutámico pirúvico transaminasa.
 VN: valor normal.
 F1 + 2: fragmento 1 + 2.
 ATM: complejo T/AT modificada
 PDF/pdf: productos de degradación del fibrinógeno.
 TLE: tiempo de lisis de euglobulina.
 t-PA: activador tisular del plasminógeno.
 PAI-1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno.
 DE: desviación estándar.
 EE: error estándar.

se reproduce en los tejidos. Esta infección es transmitida por insectos hemípteros, hematófagos de la subfamilia *triatomidae*; en la Argentina el más frecuente en el ciclo nosogénico es *Triatoma infestans*, adaptado y fijado ecológicamente en la vivienda humana¹⁻³.

De acuerdo con lo constatado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la enfermedad de Chagas es la afección tropical más frecuente de América Latina. Existen alrededor de 90 millones de personas expuestas al riesgo de padecer la infección por habitar zonas endémicas en convivencia con el agente vector, y se calcula que 24,7 millones están parasitados por *T. cruzi*¹⁻³.

La enfermedad de Chagas se limita al continente americano y está ampliamente difundida en América Latina. Su distribución geográfica se extiende desde el paralelo 40° de latitud norte en el sur de los EE.UU. hasta el paralelo 45° de latitud sur de Argentina y Chile⁴.

En Argentina, donde la lesión visceral más frecuente es la cardíaca, se calcula que existen alrededor de 3 millones de habitantes infectados, con la probabilidad de la existencia de 750.000 enfermos con alteraciones cardíacas de distinto grado a lo largo de su vida, con una incidencia de 60.000 casos nuevos por año¹.

En estadios avanzados del período crónico de esta enfermedad son frecuentes las complicaciones tromboembólicas pulmonares y, eventualmente, sistémicas por embolia paradójica, que se producen por desprendimientos de émbolos provenientes de trombos formados centralmente en zonas discinéticas y/o en aneurismas de las cavidades cardíacas derechas, así como también de émbolos que se desprenden de trombosis localizadas en el territorio venoso de la vena cava inferior, causantes de una considerable morbimortalidad⁵⁻⁹.

En términos fisiopatológicos, en el proceso trombótico se ha implicado una serie de factores, clásicamente resumidos en la tríada de Virchow: a) estasis y alteración del flujo sanguíneo; b) lesión del endotelio, y c) presencia de potencialidades trombóticas¹⁰⁻¹².

El objetivo de esta investigación fue estudiar –a través de marcadores de trombosis y de fibrinólisis– la existencia de un estado protrombótico en pacientes con enfermedad de Chagas crónica en estadios tempranos de la evolución de la enfermedad, clase funcional Ia, Ib y II, de la clasificación de Puigbo et al¹³ de 1992, comparándolos con voluntarios sanos.

PACIENTES Y MÉTODO

Entre marzo de 1996 y de 2001 se estudiaron 42 pacientes con enfermedad de Chagas crónica (12 varones y 30 mujeres) con una edad promedio de $32,5 \pm 6,7$ años, comparados con 21 voluntarios sanos (10 varones y 11 mujeres) con una edad promedio de $24,2 \pm 5,6$ años.

El grupo control fue seleccionado según un muestreo accidental de voluntarios estudiantes del último año de medicina de la Universidad Nacional de Tucumán. Se les aplicaron las mismas pruebas que a los pacientes con enfermedad de Chagas. Los datos demográficos y las pruebas realizadas en ambos grupos se presentan en la tabla 1.

Como criterios de inclusión, los pacientes debían ser serológicamente positivos a dos reacciones para detectar IgG > 1:32 y estar en clase funcional Ia, Ib, o II de la clasificación de Puigbo et al¹³ (tabla 2).

TABLA 1. Datos demográficos y resultados de las pruebas realizadas para evaluar a pacientes con enfermedad de Chagas y controles

Sexo, edad, prueba	Con enfermedad de Chagas	Control
Sexo		
Varones	12	10
Mujeres	30	11
Edad (media \pm DE)	$32,5 \pm 6,7^*$	$24,2 \pm 5,6^*$
Evaluación clínica	42	21
Clase funcional		
Ib	31	0
II	11	0
Síntomas		
Ib	11	0
II	0	0
ECG	N: 38, A: 4	N: 21
Radiografía	N: 42	N: 21
Ecocardiograma		
FE	N: 42	N: 21
MP	N: 38, A: 4	N: 21
Pruebas denervatorias	A: 42*	N: 21*

*p < 0,05. NS: no significativa; N: normal; A: anormal; FE: fracción de eyección ventricular izquierda; MP: movimiento de pared posterior ventricular izquierda.

TABLA 2. Clasificación clínica de la cardiopatía chagásica

	Síntomas	ECG	Tamaño cardíaco	Fracción de eyección ventricular izquierda	Motilidad parietal ventricular izquierda	Función autonómica
Estadio I						
A	Ninguno	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
B	Ninguno	Normal	Normal	Normal	Anormalidades leves o disfunción diastólica	Puede ser anormal
Estadio II	Mínimos	Anormalidades de conducción o extrasístoles	Normal	Normal	Acinesia segmentaria Aneurismas	Puede ser anormal
Estadio III	Falla cardíaca congestiva Arritmias	Anormalidades de conducción Q patológicas Arritmias complejas	Mayor	Reducida	Disfunción global Anormalidad segmentaria de la motilidad parietal	Usualmente anormal

Tomada de Puigbo JJ, et al¹³.

Para evaluar la disfunción autonómica del aparato cardiovascular en la enfermedad de Chagas crónica se aplicó el protocolo denervatorio de investigación de trastornos autonómicos en el aparato cardiovascular en la enfermedad de Chagas crónica, aplicando los valores de referencia de Ewing¹⁴, recordando que, en la actualidad, para evaluar disautonomías tempranas con técnicas electrocardiográficas también se puede emplear la técnica de modulado no lineal, por ser muy sensible y específica para detectar alteraciones incipientes¹⁵.

Como criterios de exclusión se utilizaron los siguientes:

1. Presencia de trombosis venosa profunda diagnosticada por flebografía radioisotópica bilateral según los criterios internacionales¹⁶, y presencia de embolia de pulmón por patrón gammagráfico de ventilación perfusión (V/Q) anormal diagnosticada utilizando los criterios convencionales del PIOPED¹⁷, realizada con gammacámara Spect Elcint modelo SPx4.

2. Presencia de insuficiencia venosa profunda constatada por flebografía radioisotópica bilateral utilizando también criterios internacionales¹⁶.

3. Imágenes compatibles con trombos intracavitarios detectados por ecocardiograma Doppler (Ving-Med 800)¹⁸.

4. Coagulograma anormal: *a*) recuento de plaquetas < 150.000/ μ l (método directo de Brecker y Cronkite); *b*) tiempo de sangría > 4 min 30 s (método de Ivy); *c*) tiempo de tromboplastina parcial activado > 50 s (técnica de Bell y Alton); *d*) tiempo de protrombina > 120% (método de Quick); *e*) tiempo de trombina > 20 s (Dade Behring); *f*) fibrinógeno (método de Clauss, promedio de tres determinaciones), y *g*) petequiometría (método convencional con presión negativa).

5. Presencia de otra enfermedad de base con o sin medicación.

6. Laboratorio de rutina anormal: *a*) hemograma completo con índices hematimétricos (con contador hematológico Coulter AcT-10); *b*) eritrosedimentación

(método de Westerngreen); *c*) urea (método de Fawcett y Scott); *d*) creatinina (procedimiento de Hare); *e*) TGO, TGP y fosfatasa alcalina (método cinético optimizado); *f*) glucemia, colesterolemia y trigliceridemia (métodos enzimáticos), y *g*) orina completa.

7. Presencia de factores de riesgo no trombofílicos de enfermedad tromboembólica venosa: *a*) edad mayor de 40 años; *b*) presencia de varices según la clasificación del CEAP¹⁹; *c*) antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa; *d*) índice de masa corporal > 30 kg/m²; *e*) cáncer; *f*) terapia oncológica; *g*) inmovilización prolongada (mayor de 4 días); *h*) infarto de miocardio; *i*) insuficiencia cardíaca; *j*) accidente cerebrovascular; *k*) síndromes mieloproliferativos; *l*) síndrome nefrótico; *m*) embarazo y puerperio, y *n*) estrogénoterapia (sustitutiva o terapéutica).

8. Fibrilación-aleteo auricular crónico.

En nuestro trabajo, para determinar la generación de trombina se utilizó F1 + 2 (thrombonoskita F1 + 2 de Organon Teknika, valor normal [VN], 0,2-2,7 nmol/l). Para valorar las proteasas y los complejos que éstas forman con sus inhibidores se determinó el complejo ATM²⁰ (T/IXa/Xa/XIa-AT III; Asserachrom ATM-Stago, VN < 20 ng/ml). Para valorar los productos de degradación derivados de la acción trombínica o de la fibrinógeno(lisis) se determinó el PDF/pdf por aglutinación con partículas de látex (Stago, VN < 4,3 μ g/ml) y dímero D (Asserachrom DD-Stago, VN < 500 μ g/ml). Para valorar la activación plaquetaria se determinó la β -tromboglobulina (Asserachrom β -TG Stago, VN, 10-40 U/ml). Los marcadores de trombosis se agrupan de acuerdo con la clasificación de Yamamoto y Saito²¹. Para evaluar la fibrinólisis se utilizó como prueba global el tiempo de lisis de las euglobulinas (TLE) en condiciones basales y tras provocar estrés por oclusión venosa (método von Kaulla)²². Se consideraron VN hasta 120 min en condiciones basales, y \leq 50 min después de provocar estrés con

TABLA 3. Variables tromboticas

Variable	Con enfermedad de Chagas (n = 42) media ± DE	Controles (n = 21) Media ± DE	p*
F1 + 2	4,20 ± 1,52	1,87 ± 0,67	< 0,0001
ATM	18,53 ± 3,95	13,31 ± 4,45	< 0,0001
β-tromboglobulina	29,77 ± 12,04	25,38 ± 10,93	NS
PDF/pdf	5,76 ± 4,08	3,43 ± 0,93	< 0,05
Dímero D	355,48 ± 139,38	279,86 ± 66,20	< 0,05

*Test de la U de Mann-Whitney.

TABLA 4. Variables fibrinolíticas

Variable	Con enfermedad de Chagas (n = 42) media ± DE	Controles (n = 21) Media ± DE	p*
TLE			
Condiciones basales	137,40 ± 32,67	142,86 ± 15,21	< 0,0001
Condiciones de estrés	70,69 ± 30,09	42,38 ± 7,00	
t-PA			
Condiciones basales	0,40 ± 0,34	0,79 ± 0,25	
Condiciones de estrés	2,30 ± 1,75	3,08 ± 0,74	NS
PAI-1			
Condiciones basales	5,06 ± 3,96	2,66 ± 0,70	
Condiciones de estrés	11,92 ± 6,18	8,15 ± 1,82	NS

*Test de la U de Mann-Whitney.

oclusión venosa. Para la determinación de t-PA y PAI-1 se procedió de igual manera. Los valores de t-PA en condiciones basales (COASET t-PA, Chromogenix) fueron $0,57 \pm 0,77$ U/ml y después de provocar estrés con oclusión venosa se consideró valor de corte para nuestro laboratorio una media (M) de $3,08 \pm 0,74$ U/ml. Para el PAI-1 el VN en condiciones basales (BERICHROM PAI – Dade Behring) fue $3,1 \pm 0,2$ U/ml; y después de provocar estrés por oclusión venosa se consideró valor de corte para nuestro laboratorio una media de $8,15 \pm 1,8$ U/ml.

Análisis estadístico

Los datos demográficos y las pruebas utilizadas para clasificar a los pacientes con enfermedad de Chagas crónica y a los controles se describen mediante su frecuencia, con excepción de la edad, para la cual se emplea la media y la desviación estándar.

Para las 5 variables tromboticas (F1 + 2, ATM, β-tromboglobulina, PDF/pdf y dímero D) se calculó la

media y la DE. Sin embargo, por las características métricas de los datos, la significación de las diferencias entre los pacientes con enfermedad de Chagas crónica y los controles se determinó con el test de la U de Mann-Whitney.

Las variables fibrinolíticas (TLE, t-PA, y PAI-1) se describen con la media y la DE, tanto en condiciones basales como después de provocar estrés por oclusión venosa en ambos grupos. La significación de las diferencias entre pacientes con enfermedad de Chagas crónica y controles en cuanto al efecto del estrés también se determinó con el test de la U de Mann-Whitney.

Para considerar la significación de las diferencias se tuvo en cuenta un valor de $p < 0,05$.

Para los cálculos se utilizó el paquete estadístico Arcus Quickstat Biomedical Research Solutions de Addison Wesley Longman, Cambridge, Reino Unido.

RESULTADOS

Los pacientes con enfermedad de Chagas estudiados fueron 30 mujeres y 12 varones, con una edad promedio de $32,5 \pm 6,7$ años. De acuerdo con la clasificación de Puigbo et al, 31 enfermos se encontraban en clase funcional Ib (73,8%; 23 mujeres y 8 varones) y 11 en clase funcional II (26,2%; 7 mujeres y 4 varones).

Al estudiar la disfunción autonómica en el aparato cardiovascular, la respuesta fue anormal a una prueba en 9 casos (21,4%), a 2 pruebas en 13 casos (31,0%), a 3 pruebas en 18 casos (42,9%) y a 4 pruebas en 2 casos (4,8%). En ningún caso las 5 pruebas fueron anormales en el mismo paciente.

Los resultados obtenidos al analizar las variables tromboticas se exponen en la tabla 3. En los marcadores de trombosis se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con enfermedad de Chagas crónica y controles en las variables F1 + 2 ($p < 0,0001$), ATM ($p < 0,0001$), PDF/pdf ($p < 0,05$) y dímero D ($p < 0,05$). La β-tromboglobulina no alcanzó significación estadística ($p = 0,06$).

Cuando se evaluó la fibrinólisis, al analizar el tiempo de lisis de las euglobulinas (TLE) como prueba global, los pacientes con enfermedad de Chagas fueron clasificados en dos categorías según su respuesta en condiciones basales y después de provocar estrés con oclusión venosa. De los 42 pacientes con enfermedad de Chagas estudiados, 27 (64,0%) tuvieron respuesta normal y 15 (36,0%), respuesta anormal. Los valores de TLE, t-PA y PAI-1, en condiciones basales y después de provocar estrés con oclusión venosa, tanto en pacientes con enfermedad de Chagas como en controles, se presentan en la tabla 4.

Al analizar estas variables fibrinolíticas, la diferencia fue estadísticamente significativa para el tiempo de lisis de euglobulinas ($p < 0,0001$), tanto en condicio-

nes basales como después de provocar estrés con oclusión venosa. En cambio, los valores de t-PA y PAI-1 en condiciones similares no pusieron de manifiesto diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados.

DISCUSIÓN

En la historia natural de la enfermedad de Chagas, en los estadios tempranos del período crónico no existen generalmente fenómenos trombóticos²³ que, sin embargo, se producen con frecuencia en los estadios sintomáticos avanzados y que se correlacionan centralmente con la presencia de alteraciones contráctiles segmentarias, aneurismas e insuficiencia cardíaca, y periféricamente con factores de riesgo trombótico⁵.

Los marcadores de trombosis se definen como la presencia y/o el aumento de la concentración plasmática de ciertos productos derivados de la activación de diferentes sistemas que intervienen en la trombogénesis²⁴. En nuestro trabajo, el incremento significativo de F1 + 2, complejo ATM, PDF/pdf y dímero D sugieren la existencia de un estado protrombótico, en estadios tempranos del período crónico de la enfermedad de Chagas.

Al evaluar la fibrinólisis de forma global por medio del tiempo de lisis de la euglobulina (TLE) en los pacientes con enfermedad de Chagas crónica, y al compararlos con los controles, la diferencia fue estadísticamente significativa. Sin embargo, considerando que el TLE es una prueba global en la que pueden intervenir otras variables, se determinaron marcadores de fibrinólisis más específicos: t-PA y PAI-1. Los resultados de la determinación de t-PA y PAI-1, en condiciones basales y después de provocar estrés con oclusión venosa, sugieren que la fibrinólisis no estaría alterada en los estadios tempranos del período crónico de la enfermedad de Chagas.

La variable edad es un factor de riesgo trombogénico después de los 40 años. Por tanto, la diferencia de edad encontrada entre pacientes con enfermedad de Chagas crónica y controles fue desestimada. En cuanto al predominio de sexo femenino entre los integrantes de la muestra, también la desestimamos porque el sexo *per se* no es un factor de riesgo trombogénico independiente.

El análisis de los criterios de inclusión y exclusión aplicados en este trabajo, limitantes del tamaño de la muestra, dejan solamente gravitando como probables factores de riesgo trombótico las trombofilias congénitas y/o adquiridas.

Se define como estado hipercoagulable la presencia, en determinados individuos, de potencialidades trombóticas que activan el endotelio y los elementos formes de la sangre (principalmente a las plaquetas), que favorecen la cinética plasmática que lleva a la

formación de trombina, que perturban la actividad fibrinolítica, y que producen alteraciones hemorreológicas con fenómenos de turbulencia que predisponen a la trombogénesis²⁴. Los factores de riesgo trombótico se agrupan, según los consensos internacionales, en 3 grandes grupos: *a*) de índole general (edad, obesidad, inmovilización, antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa, varices, trombofilias congénitas y adquiridas y otras alteraciones hematológicas); *b*) asociados a procedimientos quirúrgicos (de muy alto, alto, mediano y bajo riesgo), y *c*) asociados a condiciones o procesos médicos (accidente cerebrovascular, gestación y puerperio, anticonceptivos orales, tratamientos hormonales sustitutivos, neoplasias y tratamientos oncológicos, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y arritmias)²⁵⁻²⁸.

El hallazgo de un estado protrombótico constituiría, a nuestro criterio, un factor de riesgo trombótico independiente que debería ser incorporado en la evaluación de las complicaciones tromboembólicas de esta enfermedad. En los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa se ha constatado que en el 96% de los casos presentaban uno o más factores de riesgo trombótico, siendo la frecuencia de enfermedad tromboembólica venosa más elevada cuanto mayor es el número de factores de riesgo acumulados por el paciente²⁹. También existe una cierta «memoria venosa» que estaría involucrada en la recurrencia del mismo acontecimiento, ya que en la evolución natural de la enfermedad tromboembólica venosa se comprobó una recidiva del 15% a los 2 años, del 30% a los 4 años y del 70% a los 8 años³⁰. En las recurrencias trombóticas desempeña un papel importante la permanencia de los factores de riesgo³¹.

Como la enfermedad de Chagas evoluciona con un deterioro orgánico progresivo, es coherente considerar que el estado protrombótico comprobado se perpetuaría o incluso se agravaría con la evolución de la enfermedad. Este estado protrombótico constituiría, a nuestro criterio, un factor de riesgo trombótico independiente, y es probable que su presencia cree la necesidad de replantear las conductas profilácticas y terapéuticas que hoy día se asumen en las complicaciones tromboembólicas de esta enfermedad.

CONCLUSIONES

La detección de diferencias estadísticamente significativas en los marcadores de trombosis entre pacientes con enfermedad de Chagas crónica y controles, en las variables F1 + 2 ($p < 0,0001$), ATM ($p < 0,0001$), PDF/pdf ($p < 0,05$) y dímero D ($p < 0,05$), constata la existencia de un estado protrombótico en los estadios Ib y II de la clasificación de Puigbo de la enfermedad de Chagas crónica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Milei J, Storino R, Matturri L, Rossi L. Anatomico-clinical and epidemiologic study of Chagas disease. *Pathologica* 1996;88:117-27.
2. Rassi A, Rassi A, Little W. Chagas' Heart Disease. *Clin Cardiol* 2000;23:883-9.
3. WHO, UNDP/World Bank. WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Tropical Disease Research: progress 1975-94: highlights 1993-94: 12th Programme Report of the UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR)- Geneva 1995; p. 125-34.
4. Hayes R, Schofield C. Estimación de tasas de incidencia de infecciones y parasitosis crónicas a partir de la prevalencia: la enfermedad de Chagas en América Latina. *Bol Ofic Sanit Panam* 1990;108:308-16.
5. Oliveira J, Correa de Araujo R, Navarro M, Muccillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 1983;52:147-51.
6. Arteaga Fernández E, Pereira Barretto AC, Ianni BM, Mady C, Lopes EA, Brito Vianna C, et al. Trombose cardíaca e embolia em pacientes falecidos de cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol* 1989;52:189-92.
7. Leonard R, Neville E, Hall R. Paradoxical embolism: a review of cases diagnosed during life. *Eur Heart J* 1982;3:362-70.
8. Carrasco Guerra H, Avilán L, Barboza J, Fuenmayor A, Dávila D, Pérez T. Enfermedad tromboembólica pulmonar y de los miembros inferiores en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva global crónica. *Arch Inst Cardiol Mex* 1978;48:214-32.
9. Braga J, Labrunie A, Villaca F, do Nascimento E, Quijada L. Thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Rev Paul Med* 1995;113:862-6.
10. Roldán Schiling V, Marín Ortuno F, Pineda Rocamora J, Climente Paya V, Martínez Martínez J, Marco Vera P, et al. Marcadores de hipercoagulabilidad y daño endotelial en pacientes con disfunción sistólica de origen isquémico. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1155-60.
11. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease. *Curr Probl Cardiol* 1995;20:825-924.
12. Lip G, Gibbs C. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1424-6.
13. Puigbo J, Giordano H, Suarez C, Acquatella H, Combellas I. Clinical aspects in Chagas' Disease. En: Madoery RJ, Madoery C, Camera MI, editores. Actualizaciones en la enfermedad de Chagas. Buenos Aires: Organismo oficial del Congreso Nacional de Medicina, 1992; p. 27-38.
14. Kistner R, Eklof B, Masuda E. Diagnosis of chronic venous disease of the lower extremities: the CEAP classification. *Mayo Clin Proc* 1996;71:338-45.
15. Moleiro F, Rodríguez AE, Misticchio F, Ruesta V, Octavio JA, Álvarez E, et al. Utilidad de la aplicación de técnicas de modelado no lineal en el análisis de electrocardiogramas de pacientes con infección chagásica. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1081-90.
16. Pujol del Poso A. Aplicaciones diagnósticas de los isótopos radiactivos. En: Series Monográficas Médicas. Medicina Nuclear. Barcelona: Editorial Científica Médica, 1980; p. 175-84.
17. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-9.
18. Feigenbaum H. Masas intra cardíacas. En: *Ecocardiografía*. 5.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1994; p. 569-607.
19. Kistner R, Eklof B, Masuda E. Diagnosis of chronic venous disease of lower extremities: the CEAP classification. *Mayo Clin Proc* 1996;71:338-45.
20. Roldán V, Marín F, Marco P, Climent V, Martínez JG, Monmeneu JV, et al. Anticoagulant therapy modifies fibrinolytic dysfunction in chronic atrial fibrillation. *Haemostasis* 2000;30:219-24.
21. Yamamoto K, Saito H. Diagnosis of predictive state of disseminated intravascular coagulation. *Nippon Rinsho* 1993;51:74-8.
22. Von Kaulla K, Von Kaulla E. Remarks on the euglobin lysis. En: Davidson J, Samama M, Desmoyers P, editors. *Progress in chemical fibrinolysis and thrombolysis*. New York: Daven Press, 1975; p. 131-49.
23. Espinoza R, Carrasco H, Belandria F, Fuenmayor A, Molina C, Martínez O. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Intern J Cardiol* 1985;8:45.
24. Rouvier J, Scazzioia A. Factores y marcadores de riesgo de trombosis. Cuadernos de Trombosis. Buenos Aires: Editorial Infomed. Tomo I 1999; p. 39-40.
25. Fernández Pavón A, Martínez Brotons F. Estado actual de la profilaxis primaria de la enfermedad tromboembólica venosa. Valoración del riesgo y recomendaciones en las áreas médicas y quirúrgicas. Incidencia y factores de riesgo en la enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 1999; 12:49-55.
26. Haas S. European consensus statement on the prevention of venous thromboembolism. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1993;4:55-8.
27. Alpert J, Dalen J. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Progr Cardiovasc Dis* 1994;36:417-22.
28. Prevention of Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. Consensus Conference. *JAMA* 1986;6:744-8.
29. Anderson F, Wheeler H. Physician practices in the management of venous thromboembolism. A community-wide survey. *J Vasc Surg* 1992;15:707-14.
30. Carter C. The natural history and epidemiology of venous thromboembolism. *Progr Cardiovasc Dis* 1994;36:423-38.
31. Coon W, Willis P. Recurrences of venous thromboembolism. *Surgery* 1973;73:823-7.