



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

Resonancia magnética cardiovascular como predictor de muerte súbita en enfermedad de Chagas

Andrés Alfonso Díaz Garzón



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**



RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR COMO PREDICTOR DE MUERTE SÚBITA EN ENFERMEDAD DE CHAGAS

*“Memoria de tesis doctoral presentada por **Andrés Alfonso Díaz Garzón** para optar al grado de doctor por la Universidad de Barcelona”.*

*Dirigida por Dr. **Josep Brugada Terradellas**, Sección de Arritmias Hospital
Clínic, (tutor)
Universidad de Barcelona*

*Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona*

Marzo, 2024

3. AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a mi esposa y a mi hija por ser el soporte y la inspiración de esta tesis en todos estos años, siendo en mi vida un apoyo incondicional para lograr este objetivo, A ellas gracias por tanto.

Agradezco a mi director de tesis, el Dr. Josep Brugada, por ser un verdadero mentor, y a los pacientes que son el fruto de inspiración de este trabajo

Agradezco a nuestro equipo de investigación por todo el tiempo que se apartaron de sus familias para cumplir con los objetivos de este estudio.

4. FINANCIACIÓN

Este proyecto de investigación fue financiado en su totalidad por el **Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación** de la República de Colombia, bajo la convocatoria 744 del 2016 y el contrato 749-2016.

5. ÍNDICE

1. PORTADA	1
2. APROBACIONES Y DECLARACIONES DE AUTORÍA	2
3. AGRADECIMIENTOS	5
4. FINANCIACIÓN	6
5. INDICE	7
6. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	8
7. ARTÍCULOS DE LA TESIS	9
8. INTRODUCCIÓN	10
9. HIPÓTESIS	37
10. OBJETIVOS	38
11. MATERIAL, MÉTODOS	39
12. RESULTADOS	55
13. DISCUSIÓN	71
14. CONCLUSIONES	81
15. BIBLIOGRAFÍA	82
16. ANEXOS	89

6. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- RMC: Resonancia Magnética Cardíaca
- MSC: Muerte Súbita Cardíaca.
- EC: Enfermedad de Chagas
- FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.
- FEVD: Fracción de eyección del ventrículo derecho
- CDI: Cardiodesfibrilador implantable
- RT: Realce Tardío del contraste con gadolinio
- ETT: Ecocardiograma Transtorácico Convencional
- STE: Ecocardiograma de rastreo de manchas o ecocardiograma con speckle tracking
- SLG: Strain longitudinal global
- SCG: Strain circunferencial global
- ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva
- AV: Arritmias ventriculares
- IF: Fase subclínica / indeterminada
- DM: Disfunción miocárdica
- DE: Desviación estándar

7. ARTÍCULOS DE LA TESIS

Tesis en formato clásico con 1 artículo original anexado

Esta tesis doctoral consta del compendio de resultados del análisis de métodos de imágenes diagnósticas cardíacas en pacientes positivos para la Enfermedad de Chagas en el escenario de la rotación real en los servicios de cardiología de las instituciones participantes.

Al momento del inicio de este estudio se conocían únicamente datos de un grupo de investigación en Brasil con estudios de análisis de datos retrospectivos sobre imágenes diagnósticas cardiovasculares en Enfermedad de Chagas, este estudio se propuso hacer un análisis estableciendo un único protocolo de adquisición de imágenes con el fin de analizar estos resultados y así mismo hacer una relación con la aparición de diferentes eventos adversos en toda la cohorte de pacientes.

7.1 Andrés Díaz, Juan José Diaztagle, Alejandro Olaya, Guillermo Mora, Ignacio López-Lima, Carolina Ayala, Gina P. P. Infante, Néstor Galizio, Frida T. Manrique, Julian F. Forero, Hector M. Medina, and Josep Brugada, Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Evidence of Edema in Chronic Chagasic Cardiomyopathy, Cardiology Research and Practice, Volume 2019 | Article ID 6420364 | <https://doi.org/10.1155/2019/6420364>
Revista ubicada en el cuartil 2 (Q2), en el año 2018 cuando fue sometido a publicación
Factor de impacto: 2.11 en el año 2023

8. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Chagas (EC), es una afección derivada de la transmisión de un parásito de tipo protozooario. Hoy en día es un importante problema de salud pública global debido a su estrecha relación con episodios de muerte súbita de origen cardíaco (1,2).

La cardiopatía Chagásica es una patología de interés crucial en salud pública; El vector de la enfermedad son los triatomíneos; un tipo de insectos hematófagos que se encuentran distribuidos principalmente en México, sur de Estado Unidos, centro y sur de América (1). LA OMS estima que de 8 a 11 millones de personas están infectadas en el mundo(2). En Estados Unidos hay aproximadamente 300.000 personas infectadas, la mayoría de origen americano (3). C. Bern y S. Montgomery reportan la prevalencia de las personas infectadas en Estados Unidos en relación con su origen de nacimiento en donde Argentina, Bolivia y El Salvador constituyen los países con el mayor porcentaje de casos (4). En América la Organización Panamericana de la Salud (OPS) estima una prevalencia de 1.44%, 41.200 casos nuevos anuales y que existen 108.595.000 personas en riesgo; además aproximadamente 2 millones de mujeres en edad reproductiva están infectadas, de las cuales entre 4 a 8% transmitirían la infección al feto por vía transplacentaria y consecuentemente nacerían anualmente unos 15.000 niños con Chagas congénito. La prevalencia de tripanosomiasis en Colombia se ha estimado entre 700.000 y 1.200.000 habitantes infectados y 8.000.000 de individuos en riesgo de adquirir la infección (5).

Se estima que el 30-40% de los infectados desarrolla cardiopatía dilatada, de estos pacientes alrededor del 50-60% muere de forma súbita de origen cardiovascular. Hoy cerca de 8 millones de personas están infectadas en todo el mundo, afectando principalmente Latinoamérica.(6) Típicamente la muerte sobreviene en personas jóvenes entre los 30 y 50 años, la tasa de mortalidad se considera cercana a las 10 mil muertes por año (7); la enfermedad se extiende en poblaciones vulnerables que carecen de recursos económicos y humanos para solventar las consecuencias que conlleva, por esta razón la búsqueda de mejores métodos para la selección adecuada de las terapéuticas de alto costo es vital en el marco del contexto social y sanitario estatal.

Además de ser un asunto médico se considera que el tratamiento adecuado y la resolución de los problemas de salud en los pacientes afectados es justo y urgente. Históricamente esta patología se desarrollaba dentro de nuestro continente, en principio se reportaron casos de infección aguda en 15 países americanos entre 1913 y 1943. (8). En 1956 se detectó por primera vez triatomos fuera del continente americano en monos de Java (Malamos); desde entonces, el aumento en la migración de ciudadanos latinoamericanos hacia Estados Unidos y Europa ha convertido la cardiopatía chagásica en una cuestión de salud pública a nivel global, siendo esta una más de las razones por las que la investigación acerca de la terapéutica y el mejor manejo de esta enfermedad se ha convertido no sólo un asunto local, sino de interés transnacional.(9-12). Los números son alarmantes y soportan la importancia de más y mejor investigación en esta cardiopatía; por ejemplo, se conoce que aún 100 millones de personas continúan en riesgo de adquirir esta infección (13) En Estados Unidos la miocardiopatía dilatada es responsable de aproximadamente 10000 muertes y 46000 estancias hospitalarias cada año, constituyendo la indicación más común para trasplante cardiaco, la etiología es indefinida en el 50% de los casos y la Enfermedad de Chagas es causante del 9%. (14). La Organización Panamericana de la Salud resalta que la EC es conocida como una enfermedad silenciosa, no sólo por la ausencia de síntomas en las etapas iniciales de la infección sino por el escaso acceso a servicios de salud en las poblaciones más afectadas, lo que genera que la detección temprana sea una de las mayores barreras para controlar los desenlaces más graves de la enfermedad, cuando los pacientes llegan a los servicios especializados, muchos de ellos ya están con un deterioro importante en su salud.

Estas cifras hacen evidente que la prevalencia y la incidencia de esta patología es importante y que es imperativo investigar a fondo más allá de la etiología; es una cuestión ineludible empezar a indagar y a buscar respuestas y definir cómo estratificamos el riesgo de muerte y delimitamos de forma más precisa y pertinente las terapéuticas más avanzadas disminuyendo el riesgo implícito en intervenciones innecesarias, beneficiando a los subgrupos en que se justifican tratamientos invasivos como implantes de desfibrilador y la ablación

del sustrato ventricular en taquicardia ventricular sostenida en cardiopatía chagásica.

La justificación de esta investigación radica en la necesidad de definir un predictor de muerte en cardiopatía chagásica, las evidencias científicas actuales soportan que la presencia de realce tardío del contraste en el miocardio se relaciona con fibrosis del músculo cardíaco y esta a su vez se comporta como la base anatómica y el sustrato de arritmias de origen ventricular,(15) estas como consecuencia conllevan a la muerte de pacientes en etapas productivas de la vida, generando un alto impacto social, hasta el momento esta información no se ha documentado en la Enfermedad de Chagas. Es el propósito de este protocolo validar estos hallazgos en esta enfermedad, dado que nuestra pregunta clínica deviene del interés general en la comunidad científica y aún continua sin respuesta.

La enfermedad de Chagas o *Tripanosomiasis* de las Américas es una infección zoonótica. Esta enfermedad es causada por un protozoo flagelado de la familia *Trypanosomatidae* (*Trypanosoma Cruzi*)(16), la identificación del parásito se debe a las investigaciones del doctor Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas; higienista, bacteriólogo y científico de origen brasilero que mientras trabajaba en el Instituto Oswaldo Cruz en una campaña contra la malaria descubre en 1908 el parásito que luego denominó *Trypanosoma cruzi*; en honor a su maestro (17).

La enfermedad es una afección parasitaria hística y hemática producida por *Trypanosoma cruzi*, protozoo flagelado, sanguíneo que anida y se reproduce en los tejidos (18); del *Phylum Sarcomastigóforos*, *Sub-phylum* Mastigóforos, orden Kinetoplastida, y la familia *Trypanosomatidae*(19). El *Trypanosoma Cruzi* comprende un conjunto de parásitos que afectan a muchos animales; mas de 150 especies de mamíferos e insectos. Los vectores que están relacionados con la infección en el hombre son el *Triatoma infestans* al sur de la línea ecuatorial, *Rhodnius prolixus* y *Triatoma dimidiata* al norte, estos son considerados los más frecuentemente implicados en el ciclo de la enfermedad y son los que tienen un comportamiento domiciliario (18).

Además de la transmisión por vectores la infección es plausible en el contexto de la transfusión de hemocomponentes; en donde el riesgo puede ser del 10 a 20% luego de la aplicación de una unidad de sangre de un donante infectado

(19), trasplante de órganos o tejidos y transmisión vertical (congénito), siendo esta última la segunda en importancia luego de la transfusional ya descrita. Se ha estimado un riesgo de transmisión vertical del 5% en mujeres con infecciones crónicas(3, 19).

El diagnóstico de la Enfermedad de Chagas se basa en la evaluación clínica, los antecedentes epidemiológicos y pruebas de laboratorio. Para el diagnóstico de laboratorio, los exámenes adecuados dependen de la etapa clínica del paciente.

En la etapa aguda los estudios se centran en la búsqueda y reconocimiento del *Trypanosoma cruzi* en sangre (metodología: parasitológica directa), porque en las etapas iniciales de la enfermedad se encuentran parasitemias importantes y a medida que transcurre la infección van disminuyendo hasta hacerse mínimas y aleatorias. En las etapas crónicas (inaparente o indeterminada y sintomática) las parasitemias son transitorias y por ello el diagnóstico se realiza fundamentalmente mediante el hallazgo de anticuerpos circulantes contra el *T. cruzi*. Se utiliza hemaglutinación indirecta, ELISA e inmunofluorescencia. Las técnicas de biología molecular pueden mostrar una variabilidad importante. (20) Entre los mecanismos fisiopatológicos implicados en la cardiopatía chagásica se han documentado: Alteraciones del sistema nervioso autónomo, problemas relacionados con la perfusión microvascular local, agresión miocárdica parásito dependiente y la lesión miocárdica mediada inmunológicamente. (21)

El tratamiento de la cardiopatía chagásica se enfoca básicamente en dos puntos: por una parte está dirigido a la destrucción del parásito y en el otro al manejo de las complicaciones resultantes de la infección, en este caso la falla cardíaca (22). La terapia anti-tripanosomal se realiza con dos medicamentos; el Nifurtimox y los derivados Benzimidazoles; medicamentos no aprobados por la FDA pero que se consideran la primera línea de tratamiento para la Enfermedad de Chagas con algunas indicaciones específicas (23). Dentro de las indicaciones con mayor fuerza de recomendación encontramos la infección aguda por el *Tripanosoma Cruzi*, edad menor de 18 años, reactivación en el contexto de VIH u otra inmunosupresión, Chagas congénito (1) y otras más discutidas como mujeres en edad reproductiva y edad de 19 a 50 años con cardiopatía leve a moderada (24). Posterior a la publicación del estudio “BENEFIT” se comprobó que la terapia antiparasitaria en las etapas crónicas

disminuye la presencia del parásito en sangre pero no logra detener la progresión de la cardiopatía o los desenlaces combinados de muerte, implante de dispositivo cardíaco, trasplante cardíaco, o episodio de muerte súbita recuperada. (25). El Benzimidazol clásicamente se utiliza en la fase aguda a 10 mg por kg día y en la fase crónica a 2.5 mg por kg sin sobrepasar la dosis máxima de 300 mg día; con una duración total de tratamiento de 60 días, el Nifurtimox se utiliza a una dosis de 8 a 10 mg por kg día por 90 días (26), sin embargo el uso de estos medicamentos conlleva a un alto índice de eventos adversos; en donde los dermatológicos son los más frecuentes, si nos referimos al Benzimidazol; especialmente el rash se resuelve de forma fácil con el uso de medicamentos antihistamínicos.

La presencia de dermatitis exfoliativa, dermatitis severa o asociación a fiebre y adenopatías deben invitar a la suspensión del mismo de una forma pronta, como también lo indica la presencia de neuropatía la cual es reversible con la suspensión y la aparición de supresión medular, que aunque rara puede llegar a ser mortal (23). Los eventos adversos más frecuentemente relacionados con el uso de Nifurtimox son los gastrointestinales presentados hasta en un 70% de los pacientes. En la fase aguda el objetivo de la terapia es la reducción de la severidad de los síntomas, el acortamiento de la enfermedad y la reducción de la parasitemia; el éxito de la curación en este escenario alcanza del 80 a 90% (23).

La cardiopatía crónica secundaria al proceso infeccioso sigue las directrices de manejo de la falla cardíaca secundaria a otras causas muy a pesar de que la mayoría de intervenciones no están validadas específicamente para los pacientes con cardiopatía chagásica bajo la premisa de que existe la misma activación neurohormonal independientemente de la causa de la misma(26,67). El manejo médico de la cardiopatía se basa en la utilización de cuatro grupos de medicamentos; los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), los bloqueadores de los receptores betadrenérgicos (BB) y los antagonistas de los receptores de aldosterona (AA). Botoni et al., en un ensayo clínico pequeño reportó conclusiones favorables hacia el uso de estos medicamentos; en donde

la utilización de Enalapril, Espironolactona y Carvedilol eran seguros y además producía beneficios en términos de función sistólica y estado clínico (28). A pesar de que tradicionalmente se han utilizado los betabloqueadores con precaución en los pacientes con cardiopatía chagásica por el alto riesgo inherente de estos paciente a disfunción sinusal y bloqueos auriculoventriculares de alto grado, estudios han demostrado seguridad e impacto en la supervivencia (29, 30). El uso de Digoxina no está contraindicada en los pacientes con cardiopatía chagásica, sin embargo requiere un monitoreo frecuente del ritmo y la frecuencia cardíaca por el riesgo de compromiso de la conducción auriculoventricular; la indicación más clara de su utilización es los pacientes con FEVI < 45%, NYHA II-IV y presencia de ritmo de fibrilación auricular (31).

El trasplante cardíaco es también una opción de tratamiento en los pacientes con falla cardíaca; Andrade et al., sugiere que en pacientes con refractariedad, dependencia de inotropia, soporte circulatorio y/o ventilatorio, consumo pico (VO_2) de oxígeno menor de 10 ml/kg/min, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular sostenida refractaria y persistencia en clase funcional III-IV a pesar de manejo médico óptimo se considere este manejo(31).

El uso de otros tratamientos como el implante de cardiodesfibrilador o el uso de terapia de resincronización se extrapola de otras causas de falla cardíaca (32). En el caso de la terapia de resincronización la utilización puede ser menor cuando se compara con otras cardiopatías debido a que la indicación más fuerte del mismo es la presencia de bloqueo completo de rama izquierda; siendo este mucho menos más frecuente en la lesión cardíaca por *Tripanosoma Cruzi* (42.9% de bloqueo completo de rama izquierda Vs. 71% bloqueo completo de rama derecha) (33). Los pacientes además tienen mayor riesgo de disfunción sinusal o bloqueo auriculoventricular avanzado lo que condiciona el uso de marcapasos con las indicaciones generales según las recomendaciones internacionales (32). Desde el punto de vista médico la Amiodarona se considera por la mayoría de cardiólogos con experiencia el medicamento de primera línea para el control de arritmias ventriculares (23, 34).

Los pacientes con cardiopatía crónica por Chagas tienen un incremento del riesgo de eventos tromboembólicos, las recomendaciones son las establecidas de forma estándar. La anticoagulación se debe considerar en pacientes con eventos embólicos previos, trombos ventriculares, fibrilación auricular y según el criterio médico en pacientes con aneurismas apicales (1, 26).

En la actualidad se considera al desfibrilador implantable una terapéutica segura y eficaz para la prevención de muerte súbita en pacientes recuperados de episodios de muerte de origen cardiovascular previa, un estudio observacional desarrollado en Latinoamérica registró como una importante conclusión que el 15% de los pacientes con desfibrilador desarrollaron episodios de tormenta arrítmica, definida como: más de 3 descargas apropiadas del dispositivo en 24 horas, un dato superior comparado con otras patologías(35). En cuanto al riesgo de muerte súbita un estudio clínico aleatorizado que comparó el uso de desfibrilador contra Amiodarona, un antiarrítmico del grupo III de Vaughan Williams, concluyó la superioridad del desfibrilador para evitar muerte súbita en prevención primaria basados en la escala Rassi de predicción de muerte súbita en Chagas y al menos 1 episodio de taquicardia ventricular no sostenida en un estudio Holter de 24 horas.(36).

Un estudio reciente comparó el uso de desfibrilador más Amiodarona Versus el uso de Amiodarona como único tratamiento confirmando una reducción significativa del riesgo en el grupo desfibrilador más Amiodarona, en el punto combinado de eventos cardiovasculares adversos incluida muerte súbita los mayores beneficios se obtuvieron en pacientes con FEVI <40%. (37). El proceso de estratificación de riesgo de muerte súbita en prevención primaria en cardiopatía chagásica es importante para definir la utilidad del uso del desfibrilador, esta terapia ha demostrado alta eficacia para el control de muerte de origen cardíaca. Existe interés por definir un método que se constituya en un predictor válido, de muerte en esta patología, preciso y de alta reproducibilidad que guíe las indicaciones de implantes de dispositivos y las terapéuticas intervencionistas de alto costo.

Hasta ahora la miocardiopatía dilatada ha sido la más importante y severa manifestación de la infección crónica en humanos y se caracteriza por falla cardíaca, arritmias, bloqueos cardíacos y fenómenos tromboembólicos.(38) Clásicamente se utiliza la ecocardiografía para evaluar la función sistólica, que se utiliza como predictor de muerte súbita, de ahí la necesidad de realizar ecocardiograma 2D / Color con Strain a todos los pacientes que también se someterán a la toma de Resonancia Magnética Cardíaca, puesto que es importante encontrar el método diagnóstico más efectivo que brinde valores predictores de MSC y analizar la efectividad de los métodos para hallazgos específicos. Con la publicación del trabajo de Cucunubá et al.(39) Un metanálisis que reunió 25 estudios de cohortes con más de 10 mil pacientes donde se analiza la mortalidad asociada a Chagas en subgrupos dependiendo del estadio de la enfermedad y el grado de compromiso cardíaco, se llegó a diversas conclusiones, una de las más relevantes es que la muerte ocurre igual en el grupo de pacientes con cardiopatía grave que en los que están asintomáticos o con sólo serologías positivas para la enfermedad y sin evidencia de afección cardíaca, pero más sorprendente resultó el hecho de que la muerte sobreviene más en el grupo de pacientes con cardiopatía mínima, lo que constituye un cambio en el paradigma de la historia natural de la enfermedad y de la muerte relacionada a Chagas, en parte por que los estudios pronósticos clásicos analizaron solo pacientes muy enfermos con gran afectación cardíaca desde el punto de vista estructural bajo la premisa de que los más enfermos mueren más, hoy se puede concluir que existió un sesgo de selección al no incluir pacientes en todos estadios de la enfermedad sin desconocer la importancia de los resultados en el subgrupo de pacientes con más cardiopatía estructural.

La muerte súbita cardíaca es la causa de muerte más frecuente (un 55-65% de los pacientes), seguida de la insuficiencia cardíaca congestiva. La tromboembolia predomina entre los pacientes con afecciones miocárdicas menos extensas, mientras que la muerte por insuficiencia de bombeo es ligeramente más común entre los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda grave o insuficiencia cardíaca congestiva. (40).

Los estudios clásicos para la estratificación del riesgo de muerte súbita en miocardiopatía chagásica incluyen (33) una revisión sistemática de 8 estudios observacionales con 3928 pacientes que concluyó que los factores de riesgo asociados a un peor pronóstico son: Una clase funcional III-IV NYHA, deterioro de la función sistólica en ecocardiogramas o ventriculografías, cardiomegalia en una radiografía de tórax y más recientemente la presencia de taquicardia ventricular no sostenida en una monitorización Holter de 24 horas. En el mismo estudio perdieron valor factores de riesgo como las alteraciones típicas de la enfermedad en el ECG, la edad y el ser hombre, que tuvieron un limitado valor pronóstico.

En un importante estudio de cohortes que siguió 556 pacientes con Enfermedad de Chagas durante un total de 15 años se estableció que los pacientes con cardiomegalia, la clase funcional IV y una frecuencia cardíaca en reposo mayor a 89 LPM se comportaban como factores de riesgo en pacientes con una FEVI inferior a 0,29 que en pacientes con fracciones de eyección superiores a este valor. Las Ectopias Ventriculares prematuras polimórficas y repetitivas (Lown III y IV) se asociaron fuertemente a episodios de muerte súbita,(41) ya en esas mismas series se lograba intuir que los episodios de muerte no se asociaban exclusivamente con una FEVI deteriorada como sucede en otras cardiopatías dilatadas, estas conclusiones potencian la hipótesis que los pacientes afectados con Enfermedad de Chagas tienen factores de riesgo no identificados hasta el momento o que los métodos pronósticos imagenológicos como la ecocardiografía no alcanzan a identificar y que la simple presencia de una función sistólica ventricular izquierda alterada no se comporta en esta enfermedad como el factor pronóstico más poderoso.

Varios estudios correlacionan la existencia de realce tardío del contraste con fibrosis miocárdica por biopsias de pacientes con cardiopatía dilatada chagásica.(42) Está establecido que la fibrosis miocárdica se comporta como un factor de riesgo arritmogénico en patologías como Miocardiopatía Hipertrófica y Cardiopatía Dilatada Isquémica y no Isquémica, este hecho ha dado fuerza a la resonancia cardíaca y hoy en día se propone como una herramienta de utilidad al momento de decidir el implante de dispositivos en

casos grises fuera de las indicaciones bien establecidas.(43) Es así como se plantea que la resonancia magnética, al identificar zonas fibróticas puede contribuir a seleccionar los candidatos más aptos para implante de CDI sin tener en cuenta los conceptos actuales relacionados con deterioro severo de la fracción de eyección en el ventrículo izquierdo. Existen aspectos que son un interrogante todavía y que pueden estudiarse con este método, como por ejemplo, si la localización de fibrosis en ciertas áreas más que en otras áreas del miocardio contribuiría a definir peores pronósticos; lo mismo sucede con la alteración de otras estructuras como la dilatación de la aurícula izquierda en Chagas que se relaciona con aparición de fibrilación auricular, la presencia de aneurismas o el deterioro asociado del funcionalismo del ventrículo derecho. Todos estos aspectos son de interés para el grupo de investigación con lo que se pretende establecer si este método diagnóstico puede de forma más precisa identificar pacientes con elevado riesgo de muerte súbita.

A lo largo de la ejecución del protocolo de investigación se realizó una extensa revisión bibliográfica tratando de identificar diferentes métodos de imagen cardíaca y la utilidad asociada a la detección de eventos adversos en el contexto de Cardiopatía Chagásica.

8.1. LA IMPORTANCIA DEL USO DE ECOCARDIOGRAMA EN LA DETECCIÓN DE EVENTOS ADVERSOS

En el estudio de la Enfermedad de Chagas y los desenlaces relacionados a la Cardiomiopatía chagásica se deben tener en cuenta también aquellos desenlaces que afectan la calidad de vida, ponen en riesgo la vida del paciente y que más adelante pueden causar la muerte, por ejemplo los fenómenos tromboembólicos que pueden ser detectados en estudios como la RMC o el ecocardiograma transtorácico convencional (ETT).

La cardiopatía chagásica crónica se define por la presencia de anomalías electrocardiográficas y de imagen y el desarrollo del síndrome de insuficiencia cardíaca (45,46). Las alteraciones segmentarias de la contractilidad, la dilatación del ventrículo izquierdo y los aneurismas ventriculares son hallazgos frecuentes en la Ecocardiograma transtorácico convencional (ETT) (47,48).

Los aneurismas ventriculares suelen localizarse en los segmentos apicales y en los segmentos basales de las paredes inferior e inferolateral. Estos se describen en el 2% de los pacientes con electrocardiogramas normales y hasta en el 60% de los pacientes con cardiopatía chagásica crónica (49,50). La presencia de aneurismas ventriculares se ha asociado con un mayor deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), el desarrollo de trombos ventriculares y el riesgo de embolismo sistémico (50,51).

Los aneurismas ventriculares, que con frecuencia se ubican en los segmentos apicales del ventrículo izquierdo, pueden pasarse por alto en la evaluación TTE convencional. Esta limitación podría superarse con la ecocardiografía de contraste, que puede detectar incluso pequeños aneurismas. Sin embargo, debido al costo de los agentes de contraste, esta técnica no está ampliamente disponible en América Latina.

La resonancia magnética cardíaca ha demostrado tener una resolución espacial mayor que la ecocardiografía y puede detectar alteraciones tisulares incluso en pacientes con formas indeterminadas de la enfermedad de Chagas. Nuestro objetivo fue determinar el rendimiento diagnóstico de la ETT en la detección de aneurismas ventriculares en comparación con la RMC(44)

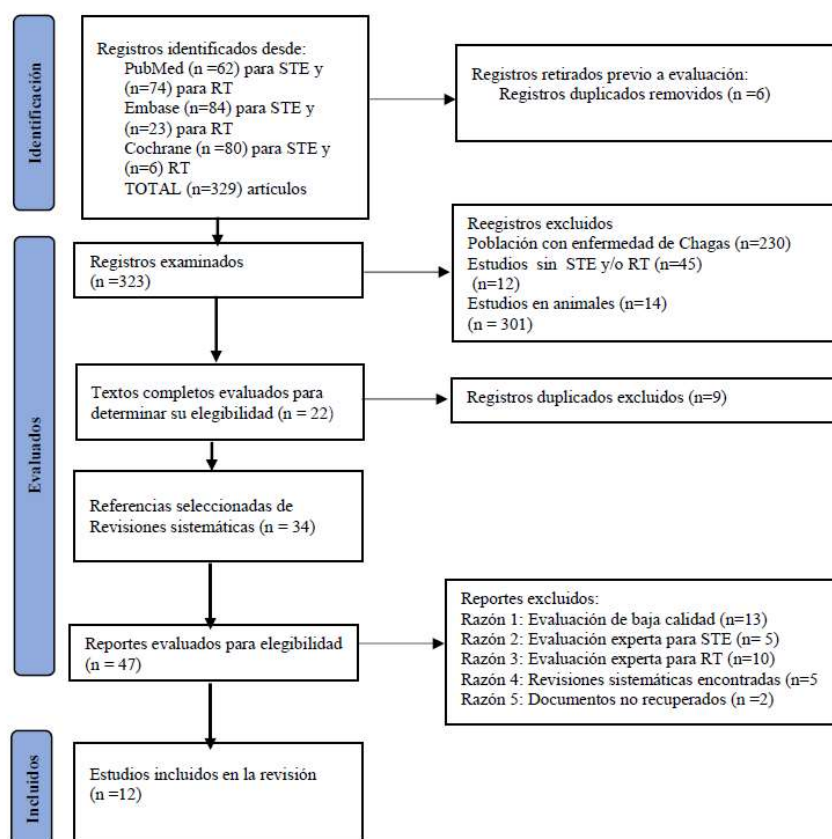
En la sección de resultados expondremos los hallazgos obtenidos relacionados con fenómenos tromboembólicos en los pacientes incluidos en este estudio que cumplieron con criterios de inclusión y calidad de imagen para poder realizar este análisis, sin embargo previo a la exposición de resultados fue indispensable realizar una revisión detallada de la literatura publicada que da cuenta del conocimiento actual documentado sobre la relación de los resultados de estudios de imágenes diagnósticas cardíacas y los puntos duros de desenlace en la cardiomiopatía chagásica.

Nuestro grupo de investigación llevo a cabo y publicó una revisión sistemática en el marco de la ejecución de este estudio (52), DOI: [10.31083/j.rcm2309323](https://doi.org/10.31083/j.rcm2309323) en el que evaluamos 329 artículos iniciales y finalizamos incluyendo 12 artículos

en el análisis de los dos métodos de imagen diagnósticas haciendo el análisis de la siguiente manera:

A través de búsquedas en bases de datos, se localizaron 329 estudios. Se eliminaron seis registros duplicados, lo que dio como resultado un total de 323 artículos. De estos artículos se identificaron 22 estudios que cumplieron con los criterios para la evaluación de texto completo. Después de revisar estos 22 documentos para los criterios de inclusión y exclusión, se eliminaron nueve artículos como duplicados. Se identificaron cinco revisiones sistemáticas (RS) en los informes de texto completo, y las RS incluyeron 34 referencias. Como resultado, se evaluaron 47 artículos: trece fueron excluidos por evaluación de baja calidad, quince fueron excluidos por evaluación de opinión de expertos, cinco fueron excluidos por identificarse como RS y dos no fueron recuperados. Finalmente, 12 artículos fueron incluidos en el estudio. El método para realizar esta revisión sistemática se muestra en la Tabla 1.

Tabla1. PRISMA, diagrama de flujo de la investigación de revisión sistemática



El diagrama de flujo muestra las diferentes fases desarrolladas para la obtención de los artículos seleccionados. Enumera los estudios identificados, incluidos y excluidos, y las razones de las exclusiones. PRISMA: elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis.

Seis de los doce estudios eran transversales, dos eran de cohortes (uno retrospectivo y otro prospectivo) y cuatro eran de casos y controles. La mayoría de los estudios se clasifican como de calidad alta a moderada. Los estudios incluyeron 1124 pacientes de Brasil, México y Argentina (946 con EC y 178 sin EC). Su edad oscilaba entre 45 y 62 años y la mayoría de los participantes eran hombres (590 = 52,4 %).

En cuanto a las técnicas de imagen, seis utilizaron RT por RMC, dos RT/STE y cuatro STE. En cada artículo se reconoció un Segundo Consenso Brasileño modificado sobre la EC. Los estudios analizaron los resultados cardíacos en pacientes con enfermedad coronaria como: Falla cardíaca congestiva, Arritmias ventriculares y MSC.

8.2. DESENLACES DE ETIOLOGÍA CARDIACA RELACIONADOS CON HALLAZGOS EN ECOCARDIOGRAMA CON SPECKLE TRACKING Y REALCE TARDIO DEL CONTRASTE CON GADOLINIO EN RMC

La fase subclínica (IF) de la Cardiopatía Chagásica (CC) se evaluó en varios estudios que utilizaron strain globales y segmentarias. Demostraron que el grupo de pacientes con Enfermedad de Chagas tenía una tensión (strain) longitudinal global (VI-SLG) del ventrículo izquierdo (VI) reducida en comparación con el grupo de control (NC) (mediana -17 vs -20.3, $p < 0.001$). Siete segmentos fueron significativamente más bajos -18 % en pacientes con cardiopatía chagásica en comparación con el grupo control (NC): medio-anterior -15 % (-12 a -18) vs -20 % (-19 a -22), apical-anterior -16 % (-10 a -21) frente a -22 % (-18 a -25), y el ápex -17 % (-12 a -21) frente a -22 % (-20 a -25).

En nuestra revisión sistemática (52) describimos el estudio de Romano et al. revelaron que los valores de strain de los segmentos longitudinales regionales del grupo indeterminado eran mayores (peores) que los del grupo control (NC): basal inferior-septal $(-13,1 \pm 3,4$ vs $-15,2 \pm 2,7$), basal-inferior $(-16,3 \pm 3,3$ frente a $-18,6 \pm 2,2$), inferoseptal medio $(-17,7 \pm 3,2$ frente a $19,4 \pm 2,0$),

inferolateral medio ($-15,2 \pm 3,5$ frente a $-17,8 \pm 2,8$). El grupo IF tuvo un strain radial global (GRS) más bajo que el grupo NC ($28,4 \pm 14,6$ frente a $34,2 \pm 10,3$; $p = 0,043$), y el grupo con cardiopatía chagásica tuvo un strain longitudinal global y un strain circunferencial global (SCG) más bajos que el grupo NC grupo (SLG: $-14 \pm 6,3$ % frente a $-19,3 \pm 1,6$ %, $p = 0,001$; SCG: $-13,6 \pm 5,2$ % frente a $-17,3 \pm 2,8$ %; $p = 0,008$). Los pacientes sin fibrosis tenían valores significativamente más altos de SLG ($-18,5 \pm 3,4$ frente a $-14,0 \pm 5,8$, $p = 0,006$) en comparación con aquellos con fibrosis detectada. Además, se observó una relación no lineal estadísticamente significativa entre SLG y fibrosis en pacientes con Enfermedad de Chagas ($r = 0,625$, $p < 0,001$).

También encontramos que Gómez et al descubrieron que las personas con fibrosis en las primeras etapas de la forma cardíaca tenían un valor de strain global reducido: SLG (-15 ± 2 % frente a -18 ± 2 %, $p = 0,004$), SCG (-14 ± 2 % frente a -19 ± 2 %, $p = 0,002$), y menor strain ventricular izquierdo radial (36 ± 13 % vs 54 ± 12 %, $p = 0,02$).

Por otra parte Lima et al. describieron un patrón peculiar de distribución de imágenes de contractilidad característico de CC. Este estudio utilizó la tensión miocárdica para evaluar la mecánica del ventrículo izquierdo en cuatro grupos de pacientes con enfermedad coronaria y diversos grados progresivos de disfunción del VI de normal a grave (Ch1A, Ch1B, Ch2 y Ch3) en comparación con los grupos de control con grados equivalentes de disfunción del VI. (C1, C2, C3). Los grupos de pacientes con Enfermedad de Chagas tenían valores de velocidad longitudinal global más bajos que los grupos de control. Sin embargo, se observó un patrón vicario en la disfunción grave del VI en Enfermedad de Chagas (Ch3) en comparación con un grupo de control (C3): Ch3 mostró un aumento sorprendente en el desplazamiento longitudinal y radial global (DR). En desplazamiento radial (DR), las mediciones segmentarias revelaron que Ch3 tenía valores más bajos en los segmentos de la pared inferior y lateral vs C3 (RD posterior: Ch3 $2,02 \pm 0,90$ mm vs C3 $3,80 \pm 1,92$ mm, $p = 0,03$; inferior: Ch3 $0,92 \pm 1,72$ mm vs C3 $2,22 \pm 1,20$ mm, $p = 0,03$) y valores superiores en los segmentos septal y pared anterior vs C3 (DR antero-

septal: Ch3 $5,88 \pm 2,25$ mm vs C3 $2,39 \pm 1,09$ mm, $p = 0,001$; anterior: Ch3 $5,27 \pm 2,49$ mm vs C3 $3,62 \pm 1,50$ mm, $p = 0,04$).

8.3. FIBROSIS MIOCÁRDICA Y STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL

Se encontró que La fibrosis miocárdica también se utilizó para evaluar la fase subclínica de la Enfermedad de Chagas. Un estudio transversal que comparó a individuos con EC indeterminada con aquellos con cardiopatía chagásica pero sin disfunción ventricular izquierda encontró que la fibrosis ocurrió igualmente en individuos con EC en fase indeterminada (6/17; 41% de fibrosis) e individuos con CC pero sin disfunción ventricular izquierda (7/16; 44% de fibrosis; $p = 1,0$). Cuando se comparó la cantidad total de fibrosis miocárdica entre grupos, se determinó que era del 4,1% (IIQ: 2,1-10,7) en el grupo indeterminado, del 2,3% (IIQ: 1-5) en el grupo CC sin disfunción ventricular y del 15,2% % en el grupo de disfunción ventricular (IIQ: 1-5) (52)

Tanto el strain longitudinal global como la fibrosis cardíaca se asociaron con un mayor riesgo de eventos cardíacos. Santo Júnior et al. demostraron que el SLG fue un predictor independiente de eventos adversos cardíacos (HR 1,365; IC 95% 1,106–1,686; $p = 0,004$) con un valor mayor que $>-12\%$, aumentando así la probabilidad de eventos cardíacos (log-rank $p = 0,035$). (52). definieron un valor de corte de $\geq 12,3$ g para la fibrosis cardíaca que resultó ser un buen predictor tanto del criterio de valoración combinado (HR ajustado 1,031; IC del 95 % 1,013–1,049; $p = 0,001$) como de todas las causas de mortalidad (valor ajustado). HR 1,028, IC 95% 1,005-1,051, $p = 0,017$). Cada gramo adicional de fibrosis miocárdica se relacionó con un aumento del 2,8 % en la mortalidad y un aumento del 3,1 % en el riesgo de alcanzar una combinación de puntos duros de desenlace.

En los hallazgos del estudio de Volpe et al (52). demostraron que el grupo con cicatriz (determinado por RT) tenía más probabilidades de experimentar un evento cardíaco relacionado con los criterios de valoración primarios (prueba de rango logarítmico, $p = 0,043$) y secundarios (prueba de rango logarítmico, $p = 0,016$), pero hubo no hubo relación entre el desenlace primario y secundario para el patrón de cicatriz. Como consecuencia, las cicatrices en pacientes con

enfermedad coronaria son un fuerte predictor de taquicardia ventricular sostenida y todas las causas de muerte.

8.4 ARRITMIAS VENTRICULARES

Las arritmias ventriculares se valoraron en tres estudios con realce tardío del contraste. Dos estudios establecieron que la afectación de dos o más segmentos transmurales se asoció con un mayor riesgo de taquicardia ventricular (TV). Mello et al. encontraron que el grupo de pacientes con TV tenía un riesgo relativo de 4,1 (IC 95% 1,06-15,68) de tener dos o más segmentos con realce tardío con una distribución transmural, en comparación con aquellos sin Taquicardia Ventricular. Además, Meléndez et al. establecieron un punto de corte del 17,1% para la fibrosis cardíaca con respecto al porcentaje de , resultando el RT 0,5 g (0-2,5) en el grupo indeterminado, 12 g (0,38-22) en el grupo CC sin TV y 23 g (18-34) en el grupo CC con TV. Tassi et al. mostró evidencia de que la presencia de Arritmias Ventriculares se asoció con un punto de corte de $> 11,78\%$ para la masa de fibrosis cardíaca ($p < 0,001$) por realce tardío del contraste con gadolinio. Se encontró que la FEVI y la fibrosis eran inversamente proporcionales ($R^2 = -0,37$).

De manera similar, se encontró que strain longitudinal global estaba asociado con arritmias ventriculares malignas en pacientes con cardiopatía chagásica. El strain longitudinal global (SLG) fue considerablemente peor en pacientes con arritmias que en el grupo control en un estudio transversal ($-13,6 \pm 5,5$ vs $-16,5 \pm 4,3$, $p = 0,022$). SLG y FEVI demostraron la capacidad de diferenciar entre pacientes que no tenían o tenían desfibriladores automáticos implantables. Se encontró que un punto de corte de strain longitudinal global de $-14,3\%$, una sensibilidad del 67 % y una especificidad del 69 % para detectar arritmias ventriculares, son predictores independientes de arritmias malignas.

La revisión de la literatura que se realizó analizó estudios relevantes relacionados con la capacidad del ecocardiograma con speckle tracking y el realce tardío del contraste con gadolinio para detectar complicaciones de la cardiomiopatía chagásica (CC), incluyendo su precisión para predecir muerte

súbita cardaca (MSC), arritmias ventriculares (AV) y falla cardiaca congestiva. Como resultado, esta revisión sistemática reunió hallazgos de imágenes específicos para guiar a los médicos en el manejo de las complicaciones cardíacas en pacientes con CC.

El único seguimiento de la mayoría de los pacientes en la fase inicial de la Enfermedad de Chagas es un electrocardiograma para evaluar la progresión a la forma cardíaca de la enfermedad. Todavía no se recomiendan imágenes cardíacas sofisticadas frecuentes en pacientes asintomáticos para la evaluación de enfermedades cardíacas ya que aún no se ha publicado evidencia científica de presentación de eventos adversos serios en las fases iniciales de la infección. No obstante se considera que el ecocardiograma con speckle tracking (STE) tiene el potencial de proporcionar un análisis detallado de la mecánica ventricular y la contracción del miocardio al tiempo que permite la detección de cambios sutiles en el músculo cardíaco antes del comienzo de las complicaciones cardíacas.

Debido a que STE puede detectar ligeras alteraciones en las fibras del corazón, es beneficioso para evaluar el estado subclínico de la falla cardiaca congestiva en la cardiomiopatía chagásica. Cianciulli et al. concluyeron que los valores de SLG y pico sistólico del strain longitudinal segmentario eran lo suficientemente sensibles para detectar insuficiencia cardíaca en pacientes con IF de EC.

En el estudio de Romano (52) también demostraron que el strain longitudinal localizado (RegSL) se redujo considerablemente en la población con fase indeterminada de la enfermedad a pesar de la ausencia de fibrosis miocárdica detectable con RT, lo que indica que, en pacientes con IF con EC, la mera presencia de anomalías de RegSL, incluso en ausencia de fibrosis miocárdica, es un preludio de disfunción miocárdica.

En cuanto a la fibrosis, se demostró que la fibrosis miocárdica no es un buen predictor de la progresión de la fase subclínica a una forma cardíaca manifiesta. Sin embargo, el grado de fibrosis es un excelente marcador de la progresión de

la falla cardíaca congestiva y la gravedad de la enfermedad en personas con cardiomiopatía chagásica. (52)

Se ha demostrado que la fibrosis está inversamente relacionada con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Esto implica que un mayor nivel de fibrosis da como resultado una función sistólica ventricular más baja y que la extensión de la fibrosis se correlaciona bien con la clase funcional de la New York Heart Association. La contractilidad miocárdica reducida asociada con la fibrosis se traduce en un strain longitudinal global reducido. En Romano encontraron que el SLG se modificaba en mayor medida cuanto mayor era la cantidad de fibrosis. En el estudio de Gómez también demostraron que el 50 % de los participantes en el estadio A de la enfermedad de Chagas tenían SLG y SCG más bajos en comparación con la cantidad de fibrosis cardíaca detectada por Resonancia Magnética Cardíaca en el seguimiento, mientras que aquellos con SLG y SCG normales no desarrollaron fibrosis cardíaca en el seguimiento con RMC. Esta observación tiene una relevancia obvia en un entorno clínico, ya que el inicio de la fibrosis en CC provoca una remodelación ventricular extensa y da como resultado una mayor probabilidad de arritmias letales y eventos adversos.

Aunque el pronóstico desfavorable en Cardiomiopatía Chagásica puede deberse a Arritmias Ventriculares malignas y, en consecuencia, a MSC, existe una fuerte evidencia de que la falla cardíaca congestiva progresiva tiene un mayor impacto como la causa más común de muerte en la enfermedad de chagas. Como resultado, la identificación de pacientes con deterioro cardíaco temprano por STE podría ser una técnica de imagen clave para cambiar el pronóstico en pacientes con EC.

Debido a que la CC se considera arritmogénica, es fundamental identificar a las personas que están en riesgo de desarrollar Arritmias Ventriculares. Al incluir los hallazgos del estudio de Myerburg (52) encontramos que consideraron que la fibrosis miocárdica es el sustrato arritmogénico de la AV. Como resultado, la fibrosis se ha convertido en un predictor importante de la AV en la EC. Aunque la disfunción del VI es un predictor sustancial igualmente

importante de mortalidad arrítmica en la EC, la FEVI por sí sola no predice las AV.

Los estudios de Tassi, Mello y Melendez incluidos en la revisión sistemática (52) indicaron que la extensión de la fibrosis cardíaca es un marcador de AV (**Tabla 2**). En consecuencia, la correlación de la disfunción del VI con la cantidad de fibrosis podría ser extremadamente útil para los médicos en la categorización de pacientes arritmogénicos de alto riesgo.

El STE no detecta la fibrosis, pero al detectar anomalías funcionales asociadas con la fibrosis podría ayudar en la estratificación del riesgo. Por ejemplo, STE, al detectar la presencia de anomalías en los segmentos inferolateral e inferoseptal, sitios comunes de origen de la taquicardia ventricular en Cardiomiopatía Chagásica, ayuda a identificar pacientes con riesgo de eventos arrítmicos malignos, independientemente de la FEVI.

Considerando que el Realce tardío del contraste con gadolinio es un método fiable de cuantificación de la cantidad de fibrosis y la STE es un detector de variaciones en la función segmentaria del miocardio, es razonable afirmar que para una evaluación de la AV en la enfermedad de Chagas, los pacientes deben ser evaluados por ambas técnicas, aunque esto dependerá de la disponibilidad del acceso al servicio, el acceso a cada técnica y la experiencia de los médicos.

Predecir la muerte súbita cardíaca en pacientes con enfermedad de Chagas es difícil hasta el momento ya que puede ser la primera manifestación sin síntomas previos o no estar relacionada con ninguna otra condición que no sea la EC. La naturaleza fibrótica de la enfermedad de Chagas hace que los eventos arritmogénicos sean más probables, y estos son la principal causa de muerte súbita en pacientes con EC.

El RT es una excelente herramienta para cuantificar la cantidad de fibrosis miocárdica que es un predictor de MSC y tiene un papel claro en la estratificación del riesgo de mortalidad en pacientes con Chagas positivo. demostraron que el RT es un predictor independiente del criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular y taquicardia ventricular sostenida. Además, en Senra descubrieron que cada gramo adicional de fibrosis aumentaba la probabilidad de desarrollar eventos cardiovasculares adversos

importantes, como el riesgo de todas las causas de mortalidad, independientemente del estado de la enfermedad cardíaca (falla cardíaca congestiva, disfunción ventricular y arritmias). Este hallazgo respalda la creencia de que la fibrosis, además de la función sistólica del VI, es un indicador útil de resultados cardiovasculares adversos. De hecho, la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association) ha recomendado el uso de RMC en pacientes con CC que han sido diagnosticados con arritmias ventriculares complejas.

Se ha demostrado que la fibrosis miocárdica es un modificador de SLG como lo demuestran los estudios de Romano y Gomes, en los que strain longitudinal global disminuyó en presencia de fibrosis. Esta observación es importante para estratificar el riesgo de los pacientes para tener una muerte súbita de origen cardiovascular porque implica que, así como se reconoce el grado de fibrosis como predictor de MSC, el SLG podría ser otro predictor de mortalidad en CC. Santos-Junior et al. observaron una asociación entre SLG $>-12\%$ y la incidencia de eventos cardiovasculares, independientemente de la función del VI. Con base en los datos, se propone utilizar ambos enfoques de manera amplia y evaluar el SLG como predictor de mortalidad en Cardiomiopatía Chagásica.

La comparación de CC con la miocardiopatía isquémica revela que la FEVI es un fuerte predictor de mortalidad en pacientes con enfermedades cardíacas. Sin embargo, SLG en CC es más preciso que la FEVI para cuantificar la función ventricular y predecir el riesgo de arritmias ventriculares. De manera similar, la cantidad de fibrosis es un buen predictor de MSC en enfermedad de Chagas, pero la FEVI no lo es. Como resultado, los predictores cardíacos adversos en CC difieren de otros tipos de miocardiopatías.

Encontrar patrones de imagen para distinguir entre tipos específicos de miocardiopatías podría tener un impacto significativo en el sistema de salud y facilitar el diagnóstico. El realce tardío del contraste tiene una larga historia de encontrar patrones en imágenes para diagnosticar varias miocardiopatías. Sin

embargo, se demostró que STE también puede utilizarse para el mismo propósito. Por lo tanto, cuando se sospecha de CC, existe un patrón heterogéneo de STE en las paredes inferior y posterior del VI, así como en las regiones septal y anterior que puede usarse para distinguir la CC de otras formas de miocardiopatías.

Tabla 2. Resultados de revisión sistemática. Resumen de características socio-demográficas, tipo de técnica de imágenes, principales desenlaces y Evaluación de calidad.

Apellido primer autor	N	País publicación	Edad (media $\pm$ DE) or (media/rango)	Técnica imagen	Género	Medida de Disfunción miocárdica DM		Desenlace		
						Value	Punto de corte	ICC	ARRTMIA	MSC
BARROS ¹ 2015	62	Brazil	58.3 $\pm$ 8.3	STE	Hombre (62%)	SLG	-14.3%	Ninguno	Predictores para AV maligna	Ninguno
MELENDEZ ¹ 2019	54	Mexico	55.9 $\pm$ 12.2	RT	Hombre (57%)	Porcentaje de fibrosis 2 o mas segmentos continuos con fibrosis transmural	>17.1% Ninguno	Ninguno	Predictores para AV maligna	Ninguno
MELLO 2012	50	Brazil	55.1 $\pm$ 11.9	RT	Hombre (72%)	2 or more contiguous, transmural segments with fibrosis	None		Predictores para AV maligna (4.1 fold greater risk)	Ninguno
TASSI ² 2014	61	Brazil	62.32 $\pm$ 10.43	RT	Hombre (38%)	Porcentaje de fibrosis	>11.78%	Ninguno	Predictores para AV maligna	Ninguno
NOYA-RABELO 2018	61	Brazil	58 $\pm$ 8	RT	Hombre (41%)	Porcentaje de fibrosis en grupo indeterminado (41%) vs forma cardiaca sin disfuncion del VI (44%)	Ninguno	Detección temprana de ICC subclínica	Ninguno	Ninguno
VOLPE 2018	140	Brazil	57/(45-67)	RT	Hombre (48%)	Cantidad de fibrosis (9.2% mediana calculada entre pacientes con escara		Ninguno		
LIMA ² 2015	131	Brazil	55 $\pm$ 10	STE	Hombre (34%)	DR (mm) patron de contracción - sospecha CCC	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno

						Segmento inferior Ch3 0.92 ± 1.72 mm vs C3 2.22 ± 1.20 mm, $p = 0.03$				
						Segmento posterior Ch3 2.02 ± 0.90 mm vs C3 3.80 ± 1.92 mm, $p = 0.03$				
						Segmento septal Ch3 5.88 ± 2.25 mm vs C3 2.39 ± 1.09 mm, $p = 0.001$				
						Segmento Anterior Ch3 5.27 ± 2.49 mm vs C3 3.62 ± 1.50 mm, $p = 0.04$				
CIANCIULLI ² 2020 [14]	90	Argentina	59/(52–65)	STE	Hombre (40%)	LV-GLS	–18%	Detección temprana de ICC subclínica	Ninguno	Ninguno
						VI-SLG por segmentos (%)	Basal anteroseptal: EC –17 (–14–19) vs CG 19 (–17–21) $p = 0.09$			
							Mid-anterior: EC –15 (–12–18) vs CG 20 (–19–22) $p = 0.002$			
							Apical-anterior: EC –16 (–10–21) CG –22 (–18–25) $p < 0.001$			
							Mid-lateral: EC –17 (–13–20) vs CG –19 (–18–22) $p = 0.16$			
							Mid-posterior: EC –17 (–14–			

							20) vs CG20 (–17–22) $p = 0.38$			
							Basal inferoseptal: ChD –17 (–14–20) vs CG –18 (–16–14) $p = 0.99$			
							Apex: ChD –17 (–12–21) vs CG –22 (20–25) $p < 0.001$			
ROMANO ² 2020	65	Brazil	52 ± 11.3	STE/RT	Hombre (50%)	IV- SLG	–18.5 $\pm$ 3.4% (Absence of fibrosis) $p = 0.006$ –14.0 $\pm$ 5.8 (Presence of fibrosis) $p = 0.0006$	Detección temprana de ICC subclínica	Ninguno	Ninguno
						VI-SLG por segmentos (%)	Basal inferoseptal: NC –15.2 $\pm$ –2.7			
							IFCD –13.1 $\pm$ 3.4			
							CCC –11.9 $\pm$ 5.6 $p = 0.01$			
							Basal inferior: NC –18 $\pm$ –2.2			
							IFCD –16.3 $\pm$ 3.3			
							CCC –11.9 $\pm$ 5.6 $p = 0.01$			
							Mid inferoseptal: NC –19.4 $\pm$ 2.0			
							IFCD –17.7 $\pm$ –3.2			

							CCC -14.5 ± 6.3 $p = 0.03$			
							Mid inferolateral: NC -17.8 ± 2.8			
							IFCD -15.2 ± 3.5			
							CCC -10.5 ± 8.2 $p = 0.01$			
GOMES ² 2016	168	Brazil	45 $\pm$ 8	STE/RT	Hombre (45%)	SLG (%)	-18.5 ± 1.8 (NF) vs -15.0 ± 1.8 (F) $p = 0.004$	Detección temprana de ICC subclínica	Ninguno	Ninguno
						SCG (%)	-18.6 ± 2.4 (NF) vs -13.8 ± 2.2 (F) $p = 0.002$			
						SRG (%)	54 $\pm$ 12 (NF) vs 36 $\pm$ 13 (F) $p = 0.02$			
SANTOS JUNIOR ² 2019	112	Brazil	56.7 $\pm$ 11.8	STE	Hombre (56%)	SLG (%)	>-12%	Mayor riesgo de hospitalización y trasplante	Ninguno	Gran riesgo
SENRA ² 2018	130	Brazil	53.6 $\pm$ 11.5	RT	Hombre (46.1%)	Cantidad de fibrosis	≥ 12.3 G	Ninguno	Riesgo mas alto	Riesgo +alto

N, número de pacientes participantes; DM, Disfunción miocárdica; ICC, Insuficiencia cardíaca congestiva; AR, Arritmias; MSC, Muerte Súbita Cardíaca; SLG, Strain longitudinal global; AV, Arritmias Ventricular; DR, Desplazamiento radial; Ch, grupo de Chagas ; C, grupo Control; VI-SLG, Strain longitudinal global del ventrículo izquierdo; G, Gramos; STE, ecocardiograma con Speckle Tracking RT, Realce Tardío del Contraste; NC, grupo control IFCD, grupo de chagas en fase indeterminada; CCC, Cardiopatía chagásica crónica; SCG, Strain circunferencial global; SRG, Strain radial global; NF, grupo sin fibrosis; F, grupo con fibrosis; DE, desviación standard; evaluación de calidad: alta¹; Moderada

8.5 PRESENCIA DE EDEMA EN RESULTADOS DE RMC

Después de la infección por T. cruzi, la fase asintomática puede durar décadas hasta que desencadenantes desconocidos inician compromiso cardíaco en >90% de los casos, que se caracteriza principalmente por miocarditis crónica que involucra fibrosis intersticial y difusa. Este es un aspecto clínico crucial de la enfermedad de Chagas debido a su mal pronóstico. De hecho, en una cohorte hospitalaria brasileña de 1220 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca de diferentes etiologías, la cardiopatía chagásica fue el principal factor pronóstico de mortalidad (53). Típicamente, la muerte ocurre en hombres entre 33 y 72 años, afectando principalmente a poblaciones vulnerables (54)

Recientemente, la resonancia magnética cardíaca (RMC) se ha considerado una técnica sensible para detectar daño miocárdico en la cardiopatía chagásica

(55). es adecuado para detectar anomalías segmentarias del movimiento de la pared, en particular necrosis o fibrosis miocárdica mediante la técnica de realce tardío con gadolinio (RT) y anuncia un pronóstico adverso en la miocardiopatía no isquémica. Grothues et al. reportaron la RMC como el mejor método para evaluar la función ventricular con una excelente reproducibilidad entre estudios superior a la ecocardiografía bidimensional en corazones normales, dilatados e hipertróficos. Además, se ha demostrado que la RMC detecta el edema miocárdico utilizando secuencias de imágenes de realce temprano con gadolinio miocárdico potenciadas en T2 (56). Sin embargo, este método ha sido escasamente utilizado en el estudio de la cardiopatía chagásica y se desconocen los hallazgos que puedan orientar el tratamiento y pronóstico de estos pacientes, especialmente en países de mayor riesgo y vulnerabilidad.

De esta forma, el reconocimiento del patrón de RMC de la cardiopatía chagásica sería útil para detectar afectación miocárdica de pacientes en diferentes fases clínicas de esta enfermedad. En consecuencia, las decisiones sobre la terapia, incluido el trasplante de corazón, pueden apoyarse en los hallazgos de la RMC y en el conocimiento del pronóstico a largo plazo de los pacientes afectados (53, 55). Por lo tanto, uno de los objetivos actuales de este estudio es caracterizar los hallazgos de la RMC en pacientes seropositivos para Chagas y confirmar la hipótesis de que el edema podría ocurrir en pacientes con miocardiopatía chagásica crónica y corresponde a la persistencia del proceso inflamatorio en el miocardio.

Nuestra confirmación de fibrosis miocárdica en pacientes seropositivos a Chagas, en diferentes etapas de gravedad de la enfermedad, coincide con estudios previos que informaron fibrosis miocárdica en pacientes dentro de la forma indeterminada (56). Estudios previos han cuantificado la fibrosis miocárdica por RMC en pacientes con enfermedad de Chagas. Rochitte et al. evaluó la RMC con el uso de RT y reportó fibrosis en 68,6% de todos los individuos evaluados y 100% en aquellos con taquicardia ventricular (44). Noya-Rabelo et al. Detectó RT en el 64% de los pacientes con enfermedad de Chagas (57). Además, Regueiro et al (27). reportaron fibrosis en 7,4% de los pacientes en la forma indeterminada, 15,8% en estadio cardíaco sin disfunción ventricular y 52,4% en aquellos con disfunción ventricular.

Es importante destacar que la fibrosis miocárdica detectada dentro de la forma indeterminada puede estar presente en grados tan bajos que no conducen a disfunción o remodelado miocárdico, lo que requiere técnicas muy sensibles para su detección (56). De esta forma, la RMC se consideró en este estudio porque se ha considerado una técnica sensible para detectar pequeñas anomalías del tejido miocárdico en la cardiopatía chagásica, difícilmente detectadas por métodos tradicionales, como el ecocardiograma, y se destaca entre las técnicas de imagen en la cuantificación de la cardiopatía miocárdica. fibrosis en esta enfermedad (44, 55, 56).

Encontramos que los pacientes con RT tenían una tendencia a peor clase funcional NYHA en comparación con los pacientes sin RT, aunque se encontró RT en 25 (52,1%) pacientes con clase funcional NYHA I, 22 (45,8%) pacientes con clase funcional NYHA II y se encontró en un paciente con clase funcional III de la NYHA. Los volúmenes del VI derivados de la FEVI y la RMC mostraron una alta correlación negativa con las mediciones ecocardiográficas del volumen telediastólico del VI ($rs=-0,75$), índice de volumen telediastólico del VI ($rs=-0,77$), volumen telesistólico del VI ($rs=-0,90$), índice de volumen telesistólico del VI ($rs=-0,91$), masa VI ($r=-0,71$) e índice de masa VI ($rs=-0,73$). Además, la FEVI mostró una alta correlación positiva con la FEVD ($rs=0,69$), las figuras se desplegarán en el apartado de resultados.

En la actualidad la única terapéutica que ha logrado disminuir la muerte es el Cardiodesfibrilador Implantable (CDI), un dispositivo que detecta arritmias graves de origen ventricular y las trata con estimulación o descargas eléctricas revirtiendo las arritmias al ritmo normal del corazón. Los episodios de muerte súbita se asocian a taquicardia ventricular sostenida, derivada de la afección hística que produce el parásito en el corazón (58,59).

Aún en la actualidad existe un importante vacío en la literatura científica respecto de los predictores de muerte súbita en esta patología, sobre todo en los estadíos iniciales de la enfermedad cuando los pacientes están asintomáticos o con cardiopatía estructural mínima, hasta el momento los estudios de mayor impacto han sido realizados en pacientes que tienen un compromiso mayor en el corazón (44) y por tanto se desconoce la evidencia

de los eventos adversos de la enfermedad en las fases iniciales. Los estudios que se utilizan hoy como guía de la práctica clínica y por los cuales se define el implante de los CDI utilizan predictores aplicables a pacientes en estadios avanzados, dejando a un lado a los pacientes más jóvenes y con menor severidad en los síntomas. En Colombia, las guías de práctica médica para la enfermedad de Chagas publicadas por el Ministerio de Salud y de la Protección Social en el año 2010 (18) fueron revisadas por el grupo de investigación para el diseño de este protocolo, estas guías son las que aún se encuentran vigentes para el manejo de la EC en Colombia, sin embargo, en el año 2018 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) publicó unas nuevas guías (5) que direccionan el diagnóstico y tratamiento en las tres diferentes fases de la EC ya conocidas en salud pública las cuales fueron adoptadas y también publicadas por el Ministerio de Salud y de la Protección Social de Colombia (5); de acuerdo a la revisión de estas guías el equipo de investigación pudo evidenciar que el tratamiento propuesto por la OPS se centra en la indicación de tratamiento tripanocida, lo que deja nuevamente descubierto la evidencia ya publicada que concluye que en la EC los pacientes que desarrollan miocardiopatía chagásica y tienen hallazgo de fibrosis por medio de RMC tienen un riesgo mayor de sufrir una Muerte Súbita Cardiovascular. Por esta razón y por los resultados preliminares de nuestro estudio se ha concluido que las guías de diagnóstico y tratamiento requieren una actualización de los criterios de manejo en todas las fases de esta patología ya que en las memorias del Ministerio de Salud colombiano del 2013 sobre EC se recomienda el implante de dispositivos a pacientes con arritmias cardiacas pero la precisión en la indicación es escasa y requiere de mayor profundización.

Contrastando este protocolo de manejo, se publicó en el año 2016 un metanálisis (39) que agrupó varios estudios de cohortes que han cambiado el paradigma respecto de la muerte súbita en la Enfermedad de Chagas, es así, como se concluyó que la muerte súbita sobreviene más en pacientes que se presentan asintomáticos o con cardiopatía mínima entre la tercera y quinta década de la vida causando un alto impacto social. La RMC, así como el realce tardío del contraste (RT) con gadolinio ha sido de utilidad por comportarse como un predictor de muerte en otras cardiopatías como: Miocardiopatía Hipertrófica, Cardiopatía Dilatada Idiopática y Cardiopatía Isquémica.

Es indiscutible que la enfermedad de Chagas es un importante problema de salud pública en América latina y un problema emergente de salud en Europa y los Estados Unidos. Casi la mitad de las muertes por esta enfermedad son debidas a muerte súbita cardíaca. Los predictores de riesgo actuales se enfocan en pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad, muchos de ellos están relacionados con severa disfunción ventricular y cambios estructurales importantes del corazón (48) que ameritan estudios clínicos que busquen un mejor diagnóstico, pronóstico, manejo y rehabilitación en esta población.

9. HIPÓTESIS

La hipótesis propuesta es que los pacientes con serología positiva asintomáticos para la enfermedad de Chagas, pueden tener fibrosis miocárdica detectada por retraso de realce con imágenes por resonancia magnética y este ser un predictor de Muerte Súbita Cardíaca en la enfermedad de Chagas en un estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico que incluye pacientes en diferentes estadios evolutivos de la enfermedad para responder la siguiente pregunta clínica:

¿Es la Resonancia Magnética cardíaca un método adecuado para predecir eventos adversos relacionados con muerte súbita en pacientes con Enfermedad de Chagas?

10. OBJETIVOS

10.1 GENERAL

- Definir la asociación de las variables Fibrosis Miocárdica identificada por imágenes de realce tardío del contraste con gadolinio en estudios de Resonancia Magnética Cardiovascular y la mortalidad de origen cardiaco en un estudio de cohortes.

10.2 ESPECÍFICOS

- Cuantificar la presencia de edema miocárdico detectado por secuencias de resonancia magnética cardiaca en pacientes con enfermedad de Chagas crónica.
- Describir y tipificar la presencia de aneurismas miocárdicos por imágenes cardiacas; resonancia magnética cardiaca y ecocardiograma transtorácico en pacientes con enfermedad de Chagas crónica.
- Describir y tipificar los segmentos de fibrosis miocárdica detectados por realce tardío del contraste a los pacientes con enfermedad de Chagas crónica.

11. MATERIALES Y MÉTODOS

11.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes, observacional, prospectivo y multicéntrico, en el que participaron centros de referencia en patologías cardiovasculares que abarcan todos los estratos sociales a una muestra de 121 sujetos diagnosticados con enfermedad de Chagas por confirmación serológica. El punto CERO del seguimiento se definió desde la toma de una RMC y ecocardiograma 2D / Color con Strain, se analizó la supervivencia durante el periodo de seguimiento identificando los casos de muerte de cualquier etiología y la Muerte Súbita Cardiovascular. estos resultados se relacionaron con la cantidad y localización de las imágenes de realce tardío de las resonancias.

11.2 MUESTRA POBLACIONAL A ESTUDIO, SELECCIÓN DE PACIENTES

11.2.1 MUESTRA POBLACIONAL

Para el cálculo del tamaño de la muestra se tuvo en cuenta la prevalencia de realce tardío de contraste en una población con serología positiva para Chagas en cualquier estadio de la enfermedad de 68%.(44) De ahí que la relación de expuestos / no expuestos sea del 0,47. La probabilidad de morir después de ser diagnosticado con enfermedad de Chagas reportado en un metanálisis que incluyó 25 estudios de cohortes y que compararon pacientes con Chagas con controles sin la enfermedad, en donde se incluyeron un total de 10638 pacientes, con un seguimiento de 53,346 pacientes /año, es de (RR) 1,74 IC 95% (1,49-2,03)(39). Para obtener un nivel de confianza del 95% y una potencia de 80% es necesario incluir en total 105 pacientes 34 no expuestos y 71 expuestos. *(para este cálculo se utilizó la fórmula establecida para los estudios de cohortes,*

en el software epidemiológico de la Xunta de Galicia, España EPIDAT 4,1). Sin embargo se decidió aumentar el tamaño de muestra con el fin de controlar el riesgo de pérdida de pacientes durante el seguimiento o por el reporte de hallazgos en los resultados de la RMC que obligaran a excluir a algunos pacientes de los hallazgos; por lo tanto se definió que se incluirían 121 pacientes para el análisis de la información.

Los sujetos incluidos fueron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico serológico confirmado, según los criterios diagnósticos descritos por el CDC de Atlanta para la Enfermedad de Chagas, en cualquier estadio de la enfermedad, que dieron su consentimiento para incluirlos en el protocolo, además, que a juicio del investigador sea plausible un adecuado seguimiento.

Se incluyeron pacientes de la Sociedad de cirugía de Bogotá Hospital de San José, Hospital Cardiovascular del Niño de Cundinamarca, Hospital Santa Clara E.S.E. y de la Fundación Cardioinfantil; LaCardio, en los servicios de consulta externa de cardiología y electrofisiología cardíaca

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Previa definición de infección por Chagas de acuerdo con los criterios del CDC, antecedentes epidemiológicos y pruebas de laboratorio

Criterios de exclusión

- Negativa del paciente o sus familiares para participar en el estudio.
- Presencia o diagnóstico de enfermedad coronaria y/o cardiopatía dilatada de origen isquémico.
- Presencia o diagnóstico de enfermedad valvular significativa, asociada a cardiopatía dilatada de esta etiología.
- Presencia o diagnóstico de cardiopatía dilatada idiopática significativa.
- Pacientes con criterios clínicos, paraclínicos o imagenológicos de enfermedades infiltrativas con afectación cardíaca, amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis.

- Paciente que haya presentado el evento de interés anteriormente.
- Pacientes en quienes la resonancia magnética tiene contraindicaciones absolutas o relativas:
- Pacientes con tatuajes o pigmentos metálicos
- Pacientes con prótesis metálicas
- Portadores de dispositivos de control del ritmo cardiaco que no son compatibles con resonancia.
- Portadores de prótesis articulares no removibles y suturas metálicas en órganos internos puestas recientemente (< 4 semanas)
- Pacientes embarazadas
- Pacientes con temperatura > 38°C.
- Pacientes con claustrofobia severa
- Pacientes con alteraciones psiquiátricas severas.
- Pacientes con obesidad mórbida.
- Pacientes con creatinina < 30ml/minuto en una depuración de creatinina de 24 horas.
- Pacientes con contraindicaciones relativas o absolutas a la utilización del gadolinio como medio de contraste

Tamización

El reclutamiento de los participantes se realizó en los servicios de Cardiología y Electrofisiología, urgencias y hospitalización de la Sociedad de Cirugía de Bogotá Hospital de San José, Hospital Cardiovascular del Niño de Cundinamarca, Hospital Santa Clara, Fundación Cardioinfantil (LaCardio), para este reclutamiento se sometió el protocolo de investigación a aprobación por los comités de ética en investigación es seres humanos de todas los hospitales previamente mencionados.

Los casos fueron tamizados activamente durante el periodo de reclutamiento por asistentes de investigación quienes verificaron la elegibilidad y solicitaron

por escrito junto con investigador y dos testigos el consentimiento del participante para ingresar al estudio.

11.3 PROCEDIMIENTOS

Consideraciones éticas:

Este estudio y el equipo de investigación se ha acogido a la reglamentación que norma la investigación en Colombia; de acuerdo a la Resolución 8430 de 1993 este estudio se clasifica como un estudio con “ Riesgo mayor que el mínimo” debido a la toma de imágenes diagnósticas que requieren una sustancia de medio de contraste paramagnético” por lo tanto es obligatorio el diligenciamiento de un formato de Consentimiento Informado y fue necesaria la aprobación previa de los comités de ética de todas las instituciones en donde se ejecutó esta investigación.

El equipo de investigación se acoge a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki que direcciona la investigación en salud en humanos; así mismo garantizan el manejo riguroso de la información sensible incluida en las bases de datos como lo exige la Ley 1581 del 2012 llevando a cabo la codificación de pacientes con el fin de asegurar la confidencialidad de los datos y los resultados.

Los investigadores declaran no tener conflicto de interés para este estudio

11.3.1 Ingreso al Estudio

Posterior a la firma de consentimiento informado y a la confirmación del diagnóstico de la enfermedad los formatos de recolección de datos fueron diligenciados de acuerdo con las historias clínicas de los pacientes en las secciones correspondientes a datos socio-demográficos, antecedentes clínicos y comorbilidades. Durante el proceso de reclutamiento se realizó un electrocardiograma convencional a quienes no tenían uno reciente en su

historia clínica, así como también un estudio holter de 24 horas, los resultados fueron compartidos con el paciente.

11.3.2 Análisis Imagenológico

Se realizó una Resonancia Magnética Cardiovascular a los pacientes seleccionados, según disponibilidad de agenda en el servicio de imágenes diagnósticas del Hospital de San José y de la Fundación Cardioinfantil teniendo en cuenta lo siguiente:

- **Medidas estructurales del corazón:** diámetro diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo, espesor diastólico de las paredes, diámetro antero posterior sistólico de la aurícula izquierda, volumen de la aurícula izquierda en dos dimensiones, diámetro medio lateral del ventrículo derecho, presencia de derrame pericárdico.
- **Medidas funcionales:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo, estimación de la presión arterial pulmonar, presencia y grados de regurgitación mitral y tricuspídea. Datos obtenidos desde la resonancia magnética.

Se realizó la adquisición de imágenes de realce tardío del contraste con gadolinio especificando la localización en el modelo de segmentos de la AHA en las imágenes halladas. Se realizó adquisición de imágenes de T1 y T2 Mapping.

La interpretación de las resonancias fue llevada a cabo por los especialistas en radiología e imágenes diagnósticas de cada centro prestador del servicio, una segunda lectura del estudio se hizo por parte de 2 especialistas en Imagen Cardíaca Avanzada con experiencia en el análisis de Resonancia Magnética Cardiovascular de forma independiente, los dos especialistas estuvieron ciegos respecto del análisis del par previo, esto se realizó con el fin de estimar la reproducibilidad de las variables imagenológicas obtenidas en el estudio, además de realizar el análisis de porcentaje de fibrosis en los cines que permitieron el análisis con un software especializado.

11.3.3 Métodos de formación de imágenes por resonancia magnética

La RMC se realizó en todos los pacientes seleccionados utilizando un escáner Philips Ingenia 1.5 T. El protocolo de exploración comprendió una evaluación morfológica inicial considerando secuencias de eco de gradiente de sangre brillante y negra en los planos axial y coronal. La evaluación funcional consideró mapas de secuencias T1 y T2 de cine resonancia con la técnica de precesión libre en estado estacionario (SSFP). Adicionalmente, se realizó una evaluación funcional cuantitativa. Medidas estructurales (diámetro diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo, grosor diastólico de las paredes, diámetro sistólico anterior de la aurícula izquierda, volumen de la aurícula izquierda en dos dimensiones, diámetro medio lateral del ventrículo derecho, presencia de derrame pericárdico) y medidas funcionales (fracción de eyección del ventrículo izquierdo, estimación de la presión arterial pulmonar, presencia y grados de insuficiencia mitral y tricuspídea) se obtuvieron de cada paciente. La caracterización tisular evaluó la presencia de edema miocárdico mediante secuencias T2 con supresión grasa y la presencia de RT con adquisiciones T1 IR en 2D y 3D. Adicionalmente, se obtuvieron imágenes de RT especificando la ubicación y grado de transmuralidad. El material de contraste intravenoso utilizado fue gadobutrol (0,1 mmol/kg), un medio de contraste para resonancia magnética a base de gadolinio.

Todas las imágenes fueron transferidas a la estación de trabajo, analizadas en el software CVI42 e interpretadas por dos expertos en RMC. Los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección se calcularon en ejes cortos. Después de identificar la distribución y el número de segmentos con RT, se estimó su masa y porcentaje de forma semiautomática utilizando como referencia el miocardio sano con un umbral de 5 desviaciones estándar (DE).

(Ver Tabla 3. Protocolo estandarizado de toma de RMC, variables a tener en cuenta).

Tabla 3. *Protocolo estandarizado de toma de Resonancia Magnética Cardiovascular*

Tipo de secuencia	Nomenclatura Philips	Nomenclatura Siemens	Nomenclatura General Electric
Localizador 3 planos	Survey		
AX Single Shot (5/0)	SSh_TSE_20sl		
AX Balanced (8/2)	M2D_B-TFE		
COR Balanced (8/2)	M2D_B-TFE		
Cine 2CH (8/0) (1 corte)	B-TFE_2CH		
Cine SAO (8/2) (Cubrir ventrículo izquierdo)	B-TFE_M2D_SA		
Cine 4CH (8/0) (1 corte)	B-TFE_4CH		
Cine 3CH/LVOT (8/0) (1 corte)	B-TFE_LVOT		
Secuencia T2 STIR para edema SAO (8/2) (Cubrir ventrículo izquierdo).	T2W_STIR_TSE		
Mapas de T2 SAO 3 cortes (basal, medioventricular y apical) 4CH (8/0) (1 corte) 2CH (8/0) (1 corte)	mGraSE_BB_Sense_T2_R2		
Mapas de T1 simple (nativo) SAO 3 cortes (basal, medioventricular y apical) 4CH (8/0) (1 corte) 2CH (8/0) (1 corte)	T1_native		
Inyección de contraste			

Tipo de secuencia	Nomenclatura Philips	Nomenclatura Siemens	Nomenclatura General Electric
Perfusión en reposo SAO (8/variable) (3 cortes)	DYN_sBTfE...SA , versus DYN_sTfE...SA , versus DYN_TfEPI.....SA		
Realce temprano (Para trombos) 4CH 2D 8/0 1corte	2D_IRTfE_4CH		
Realce temprano (Para trombos) 3CH_ LVOT_2D 8/0 1corte	2D_IRTfE_LVOT		
Realce temprano (Para trombos) 2CH_2D 8/0 1corte	2D_IRTfE_2CH		
Localizador del tiempo de inversión	IR_TfE_LL_2beats		
Realce tardío SAO 2D (8/2) (cubrir los ventrículos)	PSIR_TfE_BH		
Realce tardío 4CH 2D (8/0) 1corte	PSIR_TfE_BH		
Realce tardío 3CH_ LVOT_2D (8/0) 1corte	PSIR_TfE_BH		
Realce tardío 2CH_2D (8/2) 1corte	PSIR_TfE_BH		

• **Abreviaturas:**

- AX: Axial
- COR: Coronal
- 2CH: Plano de 2 cámaras del “corazón izquierdo”
- SAO: Eje corto
- 4CH: Plano de 4 cámaras
- 3CH/LVOT: Plano de 3 cámaras o tracto de salida ventrículo izquierdo

- STIR: Short Tau Inversion Recovery
- PSIR: Phase Sensitive Inversion Recovery

- **Aclaraciones**

- En cada secuencia, en paréntesis se incluye el grosor de corte y el intervalo o “gap”, por ejemplo: (8/0) quiere decir 8mm de grosor de corte, sin intervalo (Gap:0).
- En las secuencias en SAO el número de cortes dependerá de la longitud del ventrículo.
- Para la perfusión el parámetro 8/variable depende de la longitud del ventrículo. Se busca que los tres cortes sean representativos de los segmentos basales, medio-ventriculares y apicales.

Todos los pacientes se sometieron a resonancia magnética cardíaca en una secuencia de 1,5 T con True-FISP cine durante la retención de la respiración. Entre 8 y 12 minutos después de administrar un bolo intravenoso de 0,2 mmol / kg de contraste a base de gadolinio, las imágenes del ventrículo izquierdo se obtuvieron utilizando una recuperación de inversión de corte múltiple: secuencias de STIR y TTI en el eje corto y largo del ventrículo izquierdo. Las imágenes fueron analizadas de forma independiente por dos especialistas en imágenes cardíacas con un modelo de 17 segmentos. Para el análisis de resultados se excluyeron dos pacientes por presencia de confusores en el informe de RMC. Teniendo en cuenta los hallazgos de interés reportados en el primer informe de RMC.

11.3.4 Métodos de formación de imágenes por Ecocardiograma Transtorácico TTE

Las imágenes del ecocardiograma se obtuvieron el mismo día que la RMC. Todos los TTE se realizaron en equipos Philips EPIQ 7 con transductores S5-1 instalados. Las imágenes fueron obtenidas por ecografistas certificados siguiendo el protocolo de las guías vigentes y almacenadas en un software de lectura para su posterior interpretación.

La interpretación fue cegada y realizada de forma independiente por dos cardiólogos especialistas en imágenes. Los análisis convencionales incluyeron estimaciones de los diámetros de los ventrículos izquierdo y derecho, el volumen diastólico final, el volumen sistólico final y la FEVI utilizando métodos biplano y 3D de Simpson. Se realizó una evaluación visual de la motilidad global y segmentaria de los ventrículos y se determinó la presencia y localización de aneurismas ventriculares. El resultado de la CMR permaneció cegado para los evaluadores.

11.4 Seguimiento

Se ingresaron a las bases de datos además de la información de identificación, los datos de contacto telefónico; fijo y celulares del paciente, en caso de contar con ello se incluyó también el correo electrónico de contacto, estos medios de comunicación se utilizaron para agendar citas de control y verificar la supervivencia de los sujetos durante el seguimiento. Se realizó una consulta médica cada 12 meses en donde además de los datos habituales se indagó la clase funcional NYHA, signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva. Se realizó seguimiento telefónico cada 2 meses a todos los pacientes para confirmar supervivencia y ausencia o presencia de síntomas o eventos adversos.

Para los requerimientos logísticos (contacto, transportes, refrigerios etc.) y gastos ocasionados por toma de Resonancia Magnética Cardíaca y

Ecocardiografía en pacientes que fueron reclutados de bases de datos externas a las nuestras (previo acuerdo con las instituciones), el proyecto dispuso en su presupuesto los rubros necesarios para que las instituciones que remiten no incurran en ningún gasto a causa de nuestro protocolo de investigación.

Se hizo seguimiento en dos modalidades, el primero fue el seguimiento telefónico que se realizó cada dos meses para cada paciente, siendo su momento cero la fecha de la toma de la RMC, los resultados de estos seguimientos se llevaban en una grilla de control en donde se incluyó la información reportada por los pacientes incluso los eventos adversos que pudieran documentar; el segundo, el seguimiento presencial diseñado inicialmente como el control anual para cada paciente, sin embargo en esta modalidad hubo una desviación leve debido a la contingencia por COVID-19

11.5 Análisis estadístico

Estudio de cohortes en pacientes mayores de 18 años admitidos en el servicio de Cardiología, Electrofisiología, Urgencias y Hospitalización de los centros participantes. El tamaño de muestra necesario se calculó en 105 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Chagas en diferentes estadios de esta patología. La mortalidad global y súbita cardíaca se evaluaron en 3 grupos basados en las guías de práctica clínica aceptadas en las diferentes sociedades científicas internacionales.

Las comparaciones de variables continuas distribuidas normalmente entre grupos se realizaron mediante el análisis de varianza unidireccional (ANOVA) con la prueba post-hoc de Bonferroni para comparaciones múltiples. La prueba no paramétrica para variables discretas y continuas no normales fue la prueba de Kruskal-Wallis por rangos. La normalidad se determinó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para las comparaciones de proporciones entre los grupos. Se utilizó un nivel de confianza del 95% para considerar los resultados de la prueba estadísticamente significativos.

Se empleó el análisis de correspondencia múltiple (MCA), un análisis de datos multivariado, para construir relaciones entre variables categóricas asociadas con la presencia y ubicación de realce tardío del contraste en los diferentes grupos

de FEVI. Se realizaron pruebas de chi-cuadrado para verificar la asociación entre variables categóricas. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el lenguaje R (R Core Team, 2017).

Para el artículo anexo a esta tesis doctoral que reporta resultados preliminares del hallazgo del edema los criterios fueron los siguientes.

- Sin cardiopatía.
- Con cardiopatía sin indicación de desfibrilador.
- Con cardiopatía e indicación de implante de desfibrilador.

Se calcularon las medidas de tendencia central y la variabilidad para variables continuas y las proporciones para las variables nominales. Se establecerán la razones de mortalidad y las razones de mortalidad de origen cardiaca, con los intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Así mismo se calculó la incidencia de los fenómenos tromboembólicos y hospitalizaciones secundarios a insuficiencia cardiaca entre los participantes del estudio.

Se describió la proporción de sujetos con fibrosis miocárdica ajustando según la gravedad de la enfermedad dada por la variable “severidad” adicionalmente se reportó la presencia de transmuralidad y la localización de las imágenes de fibrosis con realce tardío.

Para cada brazo de investigación se realizó un análisis estadístico adecuado a los resultados buscados.

11.5.1 Definición de variables en instrumento de recolección general del proyecto

(Ver Tabla 4. Cuadro de definición de variables principales, para las variables específicas en base de datos se adjunta instrumento de recolección para cada paciente)

Tabla 4. Cuadro de definición de variables principales

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	CÓDIGO Y NIVEL OPERATIVO	NATURALEZA Y NIVEL DE MEDICIÓN	TIPO
Muerte súbita cardíaca durante el seguimiento	Fallecimiento constatado por historia clínica. Dato obtenido por controles médicos anuales y/o interrogatorio a familiares.	SI NO	Cualitativa	Dicotómica
Realce tardío del contraste con gadolinio.	Cuantificación en gramos del realce tardío del contraste por resonancia cardíaca.	Gramos	Cuantitativa	Continua
Abandono del protocolo de investigación	Pérdida – abandono del protocolo por parte del paciente	SI NO	Cualitativa	Dicotómica
Localización de la lesión miocárdica	Sitio de la localización de la lesión en el miocardio ventricular.	BASAL MEDIAL APICAL Ó ANTERIOR LATERAL INFERIOR SEPTAL	Cualitativa	Nominal

Transmuralidad de la lesión	El grado de compromiso mural de la fibrosis identificada por el realce tardío del contraste	SUBENDOCÁRDICA MESOCÁRDICA SUBEPICÁRDICA TRANSMURAL	Cualitativa	Nominal
Fracción de eyección	Valor porcentual de la función sistólica del ventrículo izquierdo.	Porcentaje	Cuantitativa	Discreta
Clase funcional	Capacidad de realizar actividades según la escala del New York Heart Association.	I II III IV	Cualitativa	Ordinal
Fecha de Toma de Resonancia Magnética Cardiovascular	Momento preciso en el estudio en el que la resonancia es tomada al paciente con diagnóstico de Chagas confirmado por el equipo de investigación	Fecha	Cualitativa	Nominal
Edad	Años cumplidos al momento del ingreso al	Años cumplidos	Cuantitativa	Discreta

	protocolo de investigación.			
Terapias apropiadas del desfibrilador.	Choques y ATPs que durante la reprogramación del dispositivo, se constate que se relacionan con TV o FV	SI NO	Cualitativa	Dicotómica
Sexo	Clasificación del género registrado en la historia clínica	FEMENINO MASCULINO	Cualitativa	Dicotómica
Estadio de la enfermedad.	Clasificación Kuschner/ Clasificación interna del estudio.	O I II y III	Cualitativa	Ordinal
Escolaridad	Clasificación de escolaridad finalizada de los pacientes	SIN ESCOLARIDAD PRIMARIA BACHILLERATO PREGRADO POSGRADO	Cualitativa	Ordinal

Estrato socio-económico	De acuerdo a información provista por historia clínica.	1 2 3 4 5 6	Cualitativa	Ordinal
Peso	De acuerdo a información provista por historia clínica.	Peso del paciente registrado en los controles durante el estudio	Cuantitativa	Continua

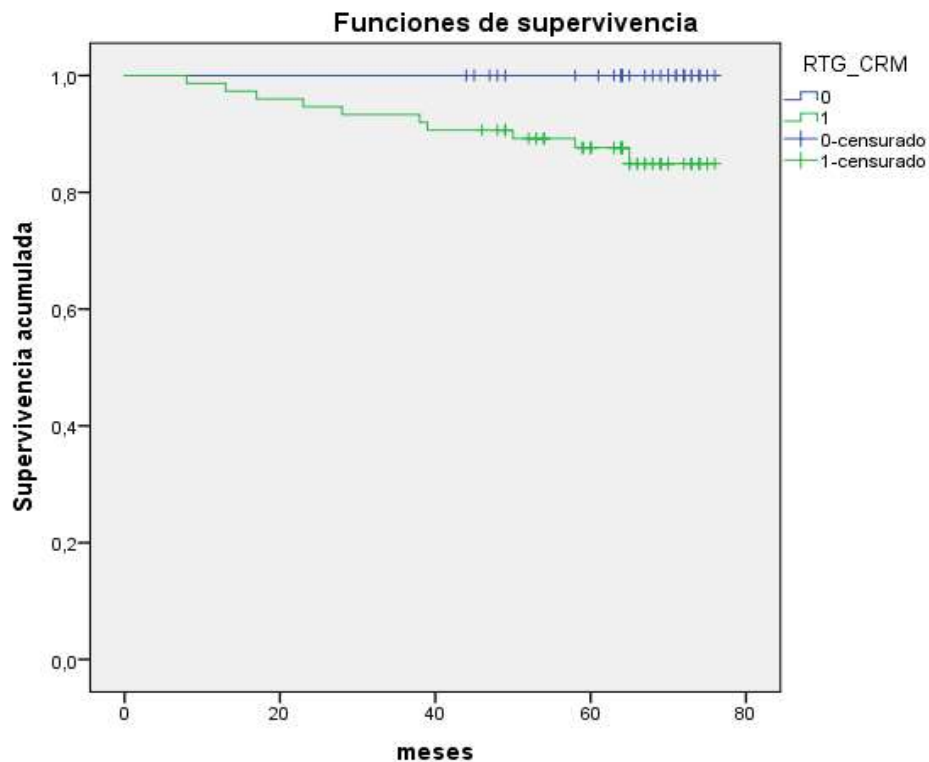
12. RESULTADOS

Resultados obtenidos derivados del objetivo general

Un total de 121 pacientes fueron incluidos, se les realizó una resonancia magnética cardíaca 1.5 Tesla, con un seguimiento promedio de 62 meses (mínimo 8 – máximo 76 meses), durante el seguimiento se perdieron 8 sujetos que corresponden al 6% del total de la muestra, para una n=113 pacientes en el análisis final, la edad media fue de 63 ± 11 . 65 mujeres (58%). Por resonancia magnética la FEVI media fue de $53\% \pm 15$, se consideró para el análisis general: Preservada ($>50\%$) n=80 (71%), ligeramente reducida (41-49%) n=11 (10%) y reducida ($<40\%$) n=22 (19%). La FEVD media fue del $54\% \pm 10$ DE. Los pacientes con realce tardío del contraste en RMC n=75 (66%). Pacientes que presentaron mortalidad de todas las causas durante el seguimiento n=10 (8.8%) para este desenlace la presencia de realce tardío del contraste se encontró un HR=3,53 IC 95% (0,31– 40,42) p= 0.309. Durante el seguimiento un total de 19 pacientes (17%) requirieron el implante de dispositivos cardíacos; cardiodesfibrilador (CDI) n=17(15%), marcapasos (MCP) n=1(1%), cardioresincronizador (CRT-D) n=1(1%), en la revisión de los dispositivos 4 (21%) presentaron descargas apropiadas para la terminación de arritmias ventriculares. El desenlace combinado de muerte de cualquier etiología y descargas apropiadas de los desfibriladores fue de 14 (12%) HR=1,76 IC 95% (0,20– 15.21) p= 0.60. El 100% de los pacientes que presentaron el desenlace muerte y los choques apropiados de dispositivos presentaban fibrosis miocárdica detectada por realce tardío del contraste en la RMC. La variable FEVI $<40\%$ n=19 (19%) predice muerte de cualquier etiología y terapias apropiadas del desfibrilador como punto combinado de desenlaces negativos posterior al ajuste por factores de riesgo establecidos con anterioridad. HR=8,65 IC 95% (1,75– 42,57) p= 0.05. Respecto de la presencia de Extrasístoles Ventriculares (EVs) en estudios holter $>10\%$ HR=5,27 IC 95% (1,15 – 23,8) p= 0.032. Las clases funcionales $>III$ NYHA HR=9,35 IC 95%(1,58– 55,4) p= 0.014.

Tabla 5. Características basales

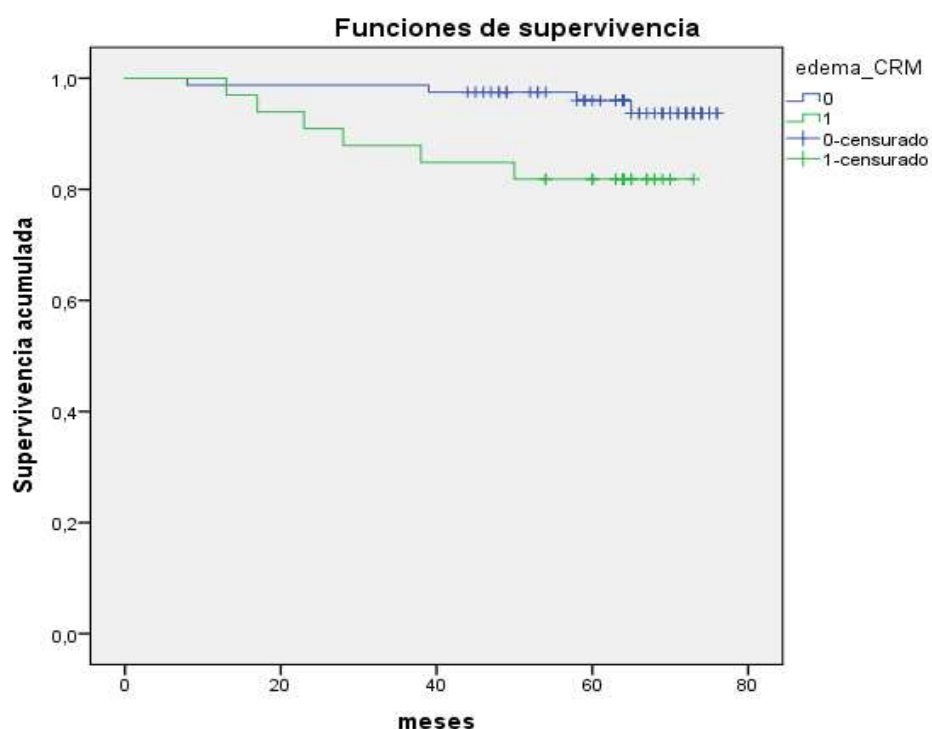
Variables	Pacientes (n=113) n (%)
Edad, media (DS)	63 (11)
Género femenino	65 (58)
Comorbilidades	
Sobrepeso	43 (38)
Obesidad	21 (19)
Hipertensión arterial	50 (44)
Dislipidemia	19 (17)
Diabetes mellitus	8 (7)
Tabaquismo	3 (3)
Clase funcional (Nyha)	
I	55 (49)
II	54 (48)
III	4 (3)
Electrocardiograma	
PVC	36 (32)
Hemibloqueo anterior	15 (13)
RBBB	14 (12)
Hemibloqueo posterior	10 (9)
LBBB	4(4)
Bloqueo auriculoventricular	5 (4)
FEVI, mead (DS)	52 (12)
<40%	19 (19)
41-49	13 (13)
>50%	69 (68)
Holter	
Extrasístoles ventriculares	37 (33)
Carga arrítmica >10%	12 (32)
Taquicardia ventricular	14 (38)
RM cardíaca	
FEVI, media (DE)	53 (15)
Preservada	80 (71)
Ligeramente reducida	11 (10)
Reducida	22 (19)
FEVD, media (DE)	54 (10)
Disfunción Ventrículo derecho	16 (14)
Aneurisma ventricular	17 (15)
Dispositivos cardíacos	19 (17)
Cardiodesfibrilador	17 (15)
Marcapaso	1 (1)
Cardioresincronizador	1 (1)
Descargas del dispositivo	4 (21)
Mortalidad	10 (9)



Log Rank: $X^2=5,492$ $p=0,019$

Figura 1. *Análisis de supervivencia fibrosis miocárdica como predictor de eventos adversos*

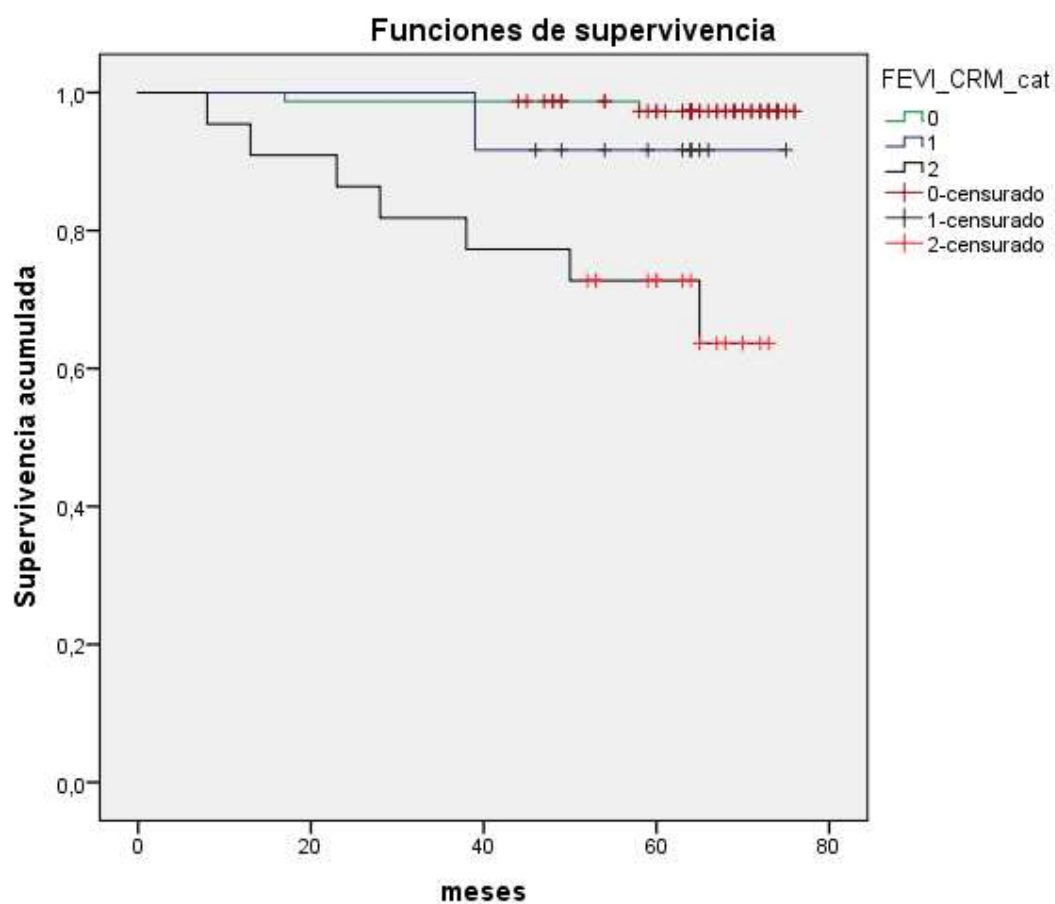
Respecto de la asociación del desenlace final muerte de cualquier etiología y la detección de edema miocárdico durante las secuencias de RMC se observó una diferencia estadísticamente significativa en las curvas de supervivencia encontrando una supervivencia entre 58,6 meses y 71,02 meses para los pacientes con edema miocárdico versus 72,1 meses y 76,1 meses para los que no tenían edema. $X^2=5,278$ $p<0,022$



Log Rank: $X^2= 5,278$ $p=0,22$

Figura 2. Análisis de supervivencia edema miocárdico detectado por secuencia STIR

Al clasificar los pacientes en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo entendiendo FEVI conservada $\geq 50\%$ FEVI ligeramente deteriorada 41-49%, FEVI deteriorada $\leq 40\%$ se encontraron diferencias en la supervivencia de los subgrupos; en el grupo con FEVI conservada la supervivencia se mantuvo durante el seguimiento entre 73,4 y 76,5 meses; en el grupo de mayor severidad la supervivencia se redujo a 50,5 y 68,7 meses y en el grupo intermedio fue de 66,3 a 77,6 meses con un $X^2=20,156$ $p=0,001$



Log Rank: $X^2= 20,156$ $p=0,001$

Figura 3 *Análisis de supervivencia de FEVI detectada por RMC*

Tabla 6. *Análisis multivariado*

	Sig.	HR	95% C.I. para EXP(B)	
			Inferior	Superior
Hombre	0,008	8,933	1,767	45,152
Clase funcional $\geq$ III NYHA	0,014	9,359	1,581	55,403
EVs Holter	0,032	5,237	1,152	23,809
FEVI $\leq$ 40%	0,05	8,651	1,758	42,573
FEVD $\leq$ 40%	0,495	1,813	0,328	10
RT en RMC	0,309	3,539	0,310	40,427
Estrato socioeconómico	0,142	0,396	0,115	1,363

Resultados obtenidos derivados del objetivo específico número 1

El hallazgo de edema en pacientes con enfermedad de Chagas crónica en todos los subgrupos de severidad se publicó en una revista científica indexada en bases de datos SCOPUS Q2 (en el 2018) con el título "Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Evidence of Edema in Chronic Chagasic Cardiomyopathy, " Cardiology Research and Practice, y mesocárdica con un total de 82 pacientes. El deterioro de los ventrículos derecho e izquierdo se correlacionan positivamente sin evidencia de fibrosis en el ventrículo derecho.

Tabla 7. Características clínicas iniciales de los pacientes con enfermedad de Chagas clasificados por grupos de severidad

	Total n=82	Grupo 1 FE > 60% n=37	Grupo 2 60% < FE > 35% n=33	Grupo 3 FE < 35% n=12	p-valor
Edad (años)	58.9 (DE 9.9)	57.6 (DE 11.0)	58.8 (DE 9.1)	63.0 (DE 7.7)	0.13
IMC	26.2 (DE 4.3)	26.7 (DE 3.9)	26.0 (DE 4.3)	25.6 (DE 5.7)	0.38
Socioeconomico	2.0 (DE 1.0)	2.25 (DE 1.0)	1.42 (DE 0.99)	1.4 (DE 0.7)	0.02 ☿
Mujer (%)	53 (64.6)	30 (81.0)	18 (54.5)	5 (41.7)	0.013 ☿
Presión arterial (%)	39 (47.6)	18 (50.0)	12 (40.0)	9 (75.0)	0.12
Diabetes tipo 2 (%)	7 (8.9)	4 (11.1)	2 (6.7)	1 (8.3)	0.82
Dislipidemia (%)	12 (15.4)	8 (22.2)	2 (6.7)	2 (16.7)	0.22
Fumadores (%)	3 (3.8)	0 (0)	2 (6.7)	1 (8.33)	0.25
NYHA	1.5 (DE 0.5)	1.4 (DE 0.5)	1.4 (DE 0.6)	1.7 (DE 0.4)	0.19
RMC					
RT (%)	48 (58.5)	16 (43.2)	21 (63.6)	11 (91.7)	0.01 ♦☿
FEVD	54.2 (DE 9.8)	58.6 (DE 5.5)	55.0 (DE 6.8)	38.2 (DE 11.6)	0.01 ♦☿
VI Volumen telediastólico	153.2 (DE 60.5)	123.0 (DE 32.1)	149.0 (DE 39.7)	256 (DE 67.2)	0.01 ♦☿●
VI Índice volumen telediastólico	87.1 (DE 34.7)	70.9 (DE 16.9)	82.5 (DE 24.7)	150.6 (DE 29.8)	0.01 ♦☿
VI Volumen telesistólico	78.5 (DE 60.1)	43.5 (DE 14.1)	74.5 (DE 33.0)	197.0 (DE 57.0)	0.01 ♦☿●
VI Índice de volume telesistólico	44.2 (DE 35.8)	24.3 (DE 7.6)	41.0 (DE 20.1)	114.0 (DE 26.5)	0.01 ♦☿●
VI masa	105.4 (DE 40.6)	87.7 (DE 19.7)	98.5 (DE 25.5)	163.0 (DE 54.7)	0.01 ♦☿
VI Índice de masa	57.9 (DE 21.3)	49.2 (DE 13.4)	53.0 (DE 15.3)	89.7 (DE 20.0)	0.01 ♦☿
VD Volumen telediastólico	128.1 (DE 42.4)	122.0 (DE 35.3)	132.0 (DE 41.9)	136.0 (DE 62.1)	0.48

VI Índice volumen telediastólico	72.1 (DE 21.3)	69.5 (DE 18.1)	73.1 (DE 24.1)	77.4 (DE 23.0)	0.51
VD Volumen telesistólico	58.9 (DE 29.2)	49.8 (DE 16.1)	60.2 (DE 27.0)	83.9 (DE 48.4)	0.01❖⚡
VD Índice de volume telesistólico	33.9 (DE 15.1)	28.5 (DE 8.3)	34.8 (DE 16.0)	48.2 (DE 19.5)	0.01❖⚡
RT					
Transmural (%)	15 (31.2)	3 (18.7)	8 (38.1)	4 (41.6)	0.41
Subendocárdico (%)	27 (56.2)	7 (43.7)	10 (47.6)	10 (90.9)	0.03❖
Subepicárdico (%)	26 (54.2)	7 (43.7)	14 (66.7)	5 (45.4)	0.31
Mesocárdico (%)	41 (85.4)	12 (75.0)	20 (95.2)	9 (81.8)	0.21
Segmentos Basales* (%)	35 (72.9)	10 (62.5)	18 (85.7)	7 (63.6)	0.21
Segmentos Apicales * (%)	21 (43.7)	6 (37.5)	7 (33.3E)	8 (72.7)	0.08
Segmentos mesocárdicos* (%)	18 (37.5)	4 (25.0)	7 (33.3)	7 (63.7)	0.11
Laboratorios					
Creatinina	0.9 (DE 0.2)	0.84 (DE 0.2)	0.89 (DE 0.2)	1.1 (DE 0.3)	0.00❖
Nitrógeno uréico en sangre	17.6 (DE 7.9)	16.2 (DE 5.6)	18.5 (DE 8.3)	19.4 (DE 11.6)	0.34

Las variables continuas se expresan como media (desviación estándar DE). Las variables categóricas se expresan como número de pacientes (%). IMC: índice de masa corporal; NYHA FC: clase funcional de la New York Heart Association. Las comparaciones post hoc entre grupos no fueron estadísticamente significativas, de lo contrario se indica Ⓢ: diferencia significativa entre G2 y G1; ⚡: diferencia significativa entre G3 y G1; ❖: diferencia significativa entre G3 y G2.

*Obtenido de: <http://www.pmod.com/files/download/v34/doc/pcardp/3615.htm>

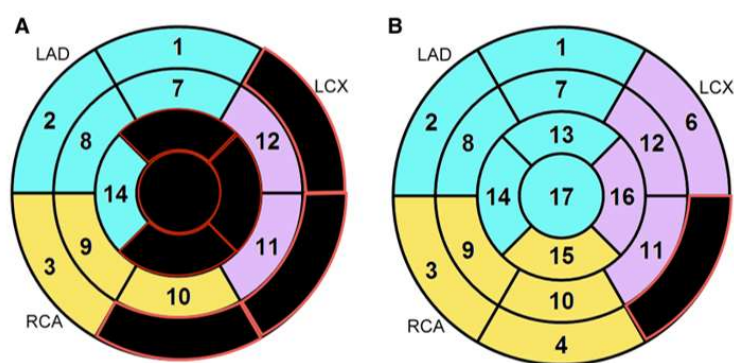


FIGURA 4. A Realce tardío del contraste y B. distribución del edema en el modelo cardiaco de 17 segmentos, LAD: Descendiente anterior izquierda; RCA: arteria coronaria derecha; LCX: Circunfleja izquierda.

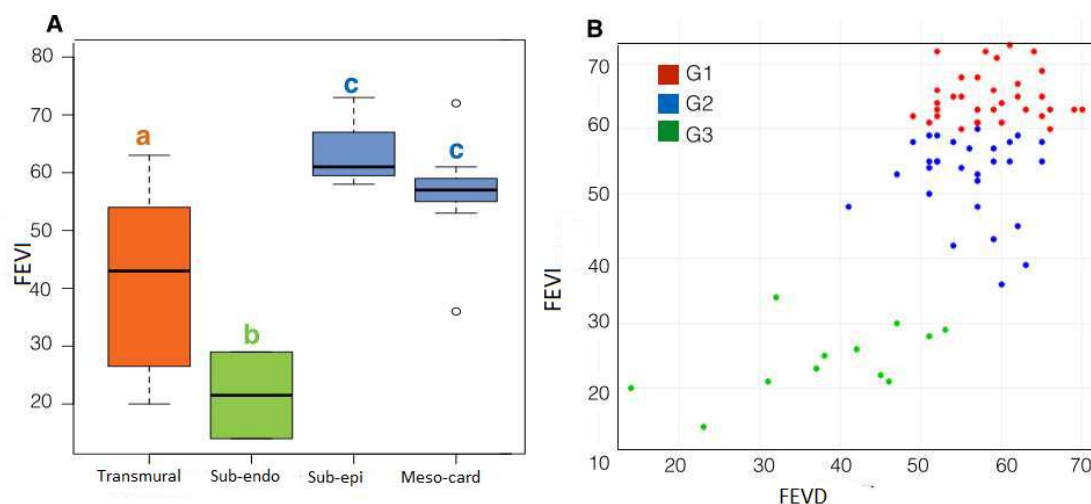


Figura 5. A. Distribución de la localización del Realce de acuerdo a la FEVI, transmural, subendocárdico, subepicárdico, intramural. B. Distribución de número de pacientes según FEVI.

En las figuras 4 y 5 se muestra la distribución del realce tardío del contraste por RMC y la presencia de edema de acuerdo a la localización en los 17 segmentos abordados en el estudio, así como la distribución por grupos de acuerdo a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, esto, en los pacientes que las ventanas de imagen permitieron localizar fibrosis y edema.

Tabla 8 Caracterización clínica de pacientes con enfermedad de Chagas y hallazgo de edema en la RMC

	Edema (n=8)	Sin edema (n=74)	p-valor
Edad	53.8 (DE 12.9)	59.4 (DE 9.5)	0.12
IMC	27.9 (DE 4.3)	26.1 (DE 4.3)	0.25
Socioeconómico	1.75 (DE 0.9)	2.07 (DE 1.0)	0.39
Mujer (%)	6 (75.0)	47 (63.5)	0.79
Presión arterial (%)	3 (37.5)	36 (51.4)	0.71
Diabetes tipo 2 (%)	1 (12.5)	11 (15.7)	0.99
Dislipidemia (%)	10 (16.9)	6 (24.0)	0.29
Fumador (%)	1 (12.5)	2 (2.9)	0.71
NYHA	1.8 (DE 0.5)	1.4 (DE 0.5)	0.12
RMC			
FEVI	45.6 (DE 15.4)	54.6 (DE 14.6)	0.10
RT (%)	8 (100)	40 (54.1)	0.03*
FEVD	51.1 (DE 5.9)	54.5 (DE 10.2)	0.36

VI Volumen telediastólico	178.0 (DE 78.3)	151.0 (DE 58.3)	0.23
VI Índice volumen telediastólico	104.0 (DE 51.6)	85.3 (DE 32.3)	0.15
VI volumen telesistólico	118.0 (DE 79.4)	74.2 (DE 56.7)	0.04*
VI Índice volumen telesistólico	69.6 (DE 50.1)	41.4 (DE 31.6)	0.03*
VD Volumen telediastólico	142.0 (DE 23.7)	127.0 (DE 43.9)	0.34
VD Índice volumen telediastólico	81.0 (DE 10.4)	71.1 (DE 22.0)	0.21
VD Volumen telesistólico	66 (DE 17.2)	58.2 (DE 30.2)	0.47
VD Índice volumen telesistólico	39.0 (DE 7.6)	33.4 (DE 15.6)	0.31
RT			
Transmural (%)	3 (37.5)	12 (16.2)	0.32
Mesocárdico (%)	7 (87.5)	24 (32.4)	0.01*
Subendocárdico (%)	2 (25.0)	15 (20.3)	0.99
Subepicárdico (%)	7 (87.5)	12 (16.2)	0.00*
Basal (%)	7 (87.5)	27 (67.5)	0.47
Septal (%)	2 (25.0)	8 (20.0)	0.99
Mesial (%)	1 (12.5)	16 (40.0)	0.28
Apical (%)	4 (50.0)	17 (42.5)	0.99
Laboratory			
Creatinina	0.9 (DE 0.2)	0.9 (DE 0.2)	0.93
Nitrógeno uréico en sangre	20.5 (DE 6.9)	17.2 (DE 8.1)	0.40

Se observó RT en 48 (58,5%) pacientes; 16 (43,2%) del G1, 21 (63,6%) del G2 y 11 (91,7%) del G3 ($p<0,05$). Se observó en los segmentos basal inferior/inferolateral/anterolateral en 35 (72,9%) pacientes, y en los segmentos apical anterior/inferior/lateral y ápex en 21 (43,7%) pacientes, con pared media (85,4%; $n=41$), distribución subendocárdica (56,2%; $n=27$), subepicárdica (54,2%; $n=26$), transmural (31,2%; $n=15$) y VD (1,2%; $n=1$). La distribución de RT en un modelo de 17 segmentos (AHA) se muestra en la Figura 4A. Las lesiones subendocárdicas se observaron con mayor frecuencia en pacientes con FEVI $<35\%$ ($p<0,05$) (Figura 5A). Esos pacientes también presentaron una mayor afectación de los segmentos apicales y mesiales ($p<0,05$). No hubo afectación de los segmentos de la pared media y subepicárdicos con una FEVI $>35\%$ ($p<0,05$) (Figura 5A). Los pacientes del G3 mostraron un volumen telediastólico del VI significativamente mayor ($p<0,01$), un índice de volumen telediastólico del VI ($p<0,01$), un volumen telesistólico del VI ($p<0,01$), un índice de volumen telesistólico del VI ($p<0,01$) y una masa del VI ($p<0,01$).), índice de masa del VI ($p<0,01$), volumen telesistólico VD ($p<0,01$) e índice de volumen telesistólico VD ($p<0,01$) en comparación con los otros grupos. No hubo diferencias en los volúmenes telediastólicos de VD ni en los índices telediastólicos de VD entre los grupos.

Resultados obtenidos derivados del objetivo específico 2

De los 113 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 32 fueron excluidos por falta de información ecocardiográfica transtorácica, un paciente fue diagnosticado con cardiopatía dilatada idiopática y otro con cardiopatía congénita. Se incluyeron en el análisis un total de 79 pacientes. Las principales características se resumen en la Tabla 9. El 51% eran mujeres con una edad promedio de 59 años. La mayoría de los pacientes se encontraban en clase funcional I-II de la NYHA y las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes mellitus e hipertensión arterial.

Tabla 9. Características iniciales de la población estratificadas por la presencia de aneurismas ventriculares.

	Total (n =79)	Sin aneurisma ventricular por RMC (n = 60)	Con aneurisma ventricular por RMC (n = 19)	p Valor
Edad, años	59,5 ± 11,3	62,7±11,2	58,5±11,3	0,17
Mujer, n(%)	41 (51)	32 (53)	9 (47)	0,65
Diabetes mellitus, n (%)	3 (3,8)	2 (3,3)	1(5,3)	0,56
Hipertension, n (%)	26 (32)	19 (31)	7 (36)	0,67
NYHA clase funcional, n				0,42
I - II	77(97)	59(98)	18(95)	
ACV, n (%)	1 (1,3)	1 (1,7)	0	1
EVs, n (%)	4 (5)	3 (5)	1 (5)	1
Taquicardia ventricular, n	1 (1,3)	1 (1,7)	0	1
Trombo ventricular	5 (6)	0	5 (23)	<0,01
Ventriculo izquierdo				
FEVI	55,3 (37-60)	57,3 (47-61)	32 (23-43)	<0,01
VFDVI	164,5 (135 - 223)	148,4 (129-207)	223,7 (175-292)	<0,01
VFDVli (ml/m2)	91,5 (79-123)	83,9 (76-107)	119,6 (105-194)	<0,01
VFSVI	76,1 (55-139)	65,6 (51-83)	140 (105-229)	<0,01
VFSVli (ml/m2)	42,8 (32-74)	36,7 (29-47)	78,2 (61-155)	<0,01
RT, n (%)	48 (60)	31 (51%)	18 (95)	<0,01
RT masa (gr)	2(0-10)	0,64 (0-4)	21,3 (9-36)	<0,01
RT masa (%)	3(0-10)	1 (0-4)	21,5 (9-37)	<0,01
Ventriculo derecho				
FEVD	53,4 (48-58)	53,7 (50-59)	46,9 (41-58)	0,04
VFDVD	151 (126-185)	149,9 (126-185)	160 (121-187)	0,68
VFDVDi (ml/m2)	86,7 (75-106)	84,9 (73-106)	90 (78,5-110)	0,41
VFSVD	70,4 (54-97)	67,6 (54-93)	85 (55-109)	0,17
VFSVDi (ml/m2)	40,5 (33-54)	39,3 (32-51)	47,9 (36-63)	0,07

Los valores están n (%); mediana (rango intercuartílico) o media $\pm$ DE. NYHA = Asociación del Corazón de Nueva York; EVs = Extrasístoles ventriculares; FE: fracción de eyección; VFD= volumen de fin de diástole; VFS = volumen de fin de sístole; RT = realce tardío con gadolinio

La prevalencia de aneurismas ventriculares por RMC fue del 24%. La ecocardiografía transtorácica tuvo una sensibilidad del 53% y una especificidad del 97%. Los valores predictivos positivo y negativo fueron 83% y 87%, respectivamente. La sensibilidad del TTE fue del 0% para el diagnóstico de microaneurismas, del 60% para macroaneurismas y del 100% para aneurismas gigantes.

Resultados de la RMC

La prevalencia de aneurismas ventriculares encontrados en la población de estudio por RMC fue del 24%. Todos ellos estaban localizados en el ventrículo izquierdo, el 95% eran apicales y solo un paciente tenía un aneurisma inferolateral. Ningún paciente presentó aneurismas en el ventrículo derecho. Los macroaneurismas fueron el tipo de aneurisma apical más frecuente (56 %), seguido de los microaneurismas (28 %).

La FEVI media de la población fue del 55 % (IC del 95 %, 37 - 60 %). La prevalencia de aneurismas ventriculares fue del 5% en pacientes con FEVI normal y superior al 60% en pacientes con FEVI inferior o igual al 40%. (Figura 6) Los pacientes con aneurismas ventriculares tenían fracciones de eyección ventricular izquierda y derecha más bajas en comparación con los pacientes sin aneurismas. Los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo fueron significativamente más altos en pacientes con aneurismas. La prevalencia de trombos ventriculares fue del 23% en pacientes con aneurismas ventriculares, y fueron exclusivos de pacientes con macroaneurismas y aneurismas gigantes. El realce tardío del contraste se identificó en el 48% de los pacientes, fueron más frecuentes y más extensos en pacientes con aneurismas ventriculares. (Tabla 9)

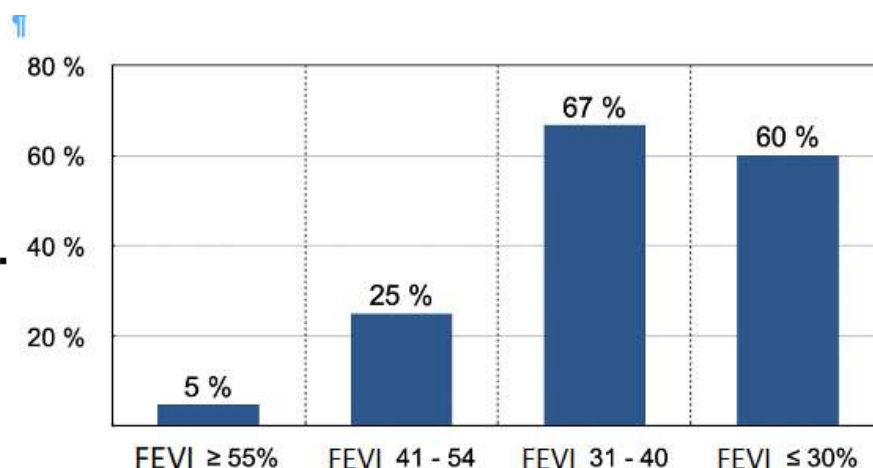


Figura 6. Prevalencia de Aneurismas Ventriculares de acuerdo a FEVI

Rendimiento diagnóstico de la ecocardiografía transtorácica (ETT)

La ecocardiografía transtorácica tuvo una sensibilidad del 53% y una especificidad del 97% para la detección de aneurismas ventriculares, con un área bajo la curva de las características operativas del receptor (AUC - COR) de 0,74 (IC del 95 %, 0,60 - 0,90), los valores predictivos negativos fueron 83% y 87%, respectivamente (figura 7). La sensibilidad del ETT fue del 0% para el diagnóstico de microaneurismas, del 60% para macroaneurismas y del 100% para aneurismas gigantes. La especificidad general se mantuvo alta en cada subgrupo (Tabla 10).

Tabla 10. Resumen del rendimiento diagnóstico de la ecocardiografía transtorácica en la valoración de aneurismas en cardiopatía chagásica.

	Aneurismas Totales	Microaneurisma	Macroaneurisma	Aneurisma gigante
Verdadero positivo	10	0	6	3
Verdadero negativo	58	58	58	58
Falso positivo	2	2	2	2
Falso negativo	9	5	4	0
Sensibilidad (%)	53 (31 - 75)	0 (0 - 0)	60 (30 - 90)	100 (100 - 100)
Especificidad (%)	97 (92 - 100)	97 (92 - 100)	97 (92 - 100)	97 (92 - 100)
(+) Valores predictivos	83 (62-100)	0 (0 - 0)	75 (45 - 100)	60 (17 - 100)
(-) Valores predictivos	87 (78 - 95)	92 (85 - 99)	94 (87 - 100)	100 (100 - 100)

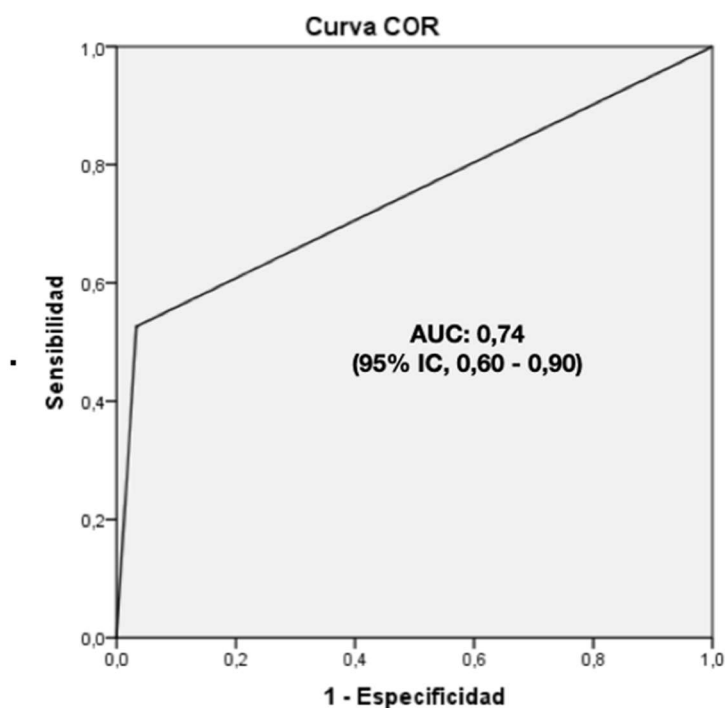


Figura 7. Curva COR área bajo la curva COR sensibilidad /1-especificidad

Resultados obtenidos derivados del objetivo específico 3

Se identificaron un total de 235 cicatrices en los 76 pacientes con fibrosis miocárdica. Patrones de ubicación y distribución de las cicatrices del ventrículo izquierdo clasificados según el modelo de 17 segmentos de la American Heart Association (AHA) presentado en la Figura 8. La región basal fue la más afectada (43,8%; $n = 103$) seguida de la apical (28,9%; $n = 68$) y la región medioventricular (25,9%; $n = 61$). Como se muestra en la Figura 1, en general, las cicatrices del ventrículo izquierdo se ubicaron principalmente en el segmento basal inferolateral (segmento 5; 22,4%; $n = 52$), seguido del ápice (segmento 17; 14,7%; $n = 34$), el segmento medioventricular inferolateral (segmento 11; 11,6%; $n = 27$), y el vecino medio anterolateral (segmento 12; 6,9%; $n = 16$), lateral apical (segmento 16; 6,5%; $n = 15$), basal anterolateral (segmento 6; 6,5%; $n = 15$) y basal inferior (segmento 4; 6,1%; $n = 14$). Los menos afectados fueron el anterior basal (segmento 1; 0,9%; $n = 2$), anterior medioventricular (segmento 7; 0,4%; $n = 1$), anterior apical (segmento 13; 2,2%; $n = 5$), anteroseptal medio (segmento 8; 1,7%; $n = 4$), inferoseptal medio (segmento 9; 2,2%; $n = 5$) y septal apical (segmento 14; 2,6%; $n = 6$).

Como también se muestra en la Figura 8, en pacientes con FEVI $\geq 60\%$. En estos pacientes también se observa una nula afectación de los segmentos anterior basal (segmento 1), medio anterior (segmento 7) y apical anterior (segmento 13). Continuamente, a medida que la FEVI disminuye (FEVI 41%-59%), se observa una menor proporción de fibrosis en estos segmentos y se detecta una expansión a segmentos vecinos como en el medio anterolateral (segmento 12; 8,0%; $n = 7$) y el anterolateral basal (segmento 6; 9,0%; $n = 7$), así como una mayor afectación del ápice (segmento 17; 14,8%; $n = 13$). En estos pacientes no se detectó afectación del segmento basal anterior (segmento 1).

Finalmente, cuando hay evidencia de insuficiencia cardíaca (i.e. FEVI $\leq 40\%$), se evidencia una mayor afectación del ápex (segmento 17; 17,7%; $n = 17$) así como una mayor fibrosis miocárdica en otros segmentos como el anteroseptal basal (segmento 2; 8,3%; $n = 8$), apical inferior (segmento 15; 6,2%; $n = 6$), medio inferior (segmento 10; 4,2%; $n = 4$), apical anterior (segmento 13; 3,1%; $n = 3$) y segmentos septales apicales (segmento 14; 3,1%; $n = 3$). En pacientes

con la FEVI más baja (<40%), no se observaron cicatrices en los segmentos anterior medio (segmento 7), anteroseptal medio (segmento 8) e inferoseptal medio (segmento 9). En los tres diferentes grupos de FEVI siempre hubo cicatrices del ventrículo izquierdo en la región apical, siendo estas en menor proporción en el grupo FEVI $\geq 60\%$ y en mayor proporción en el grupo FEVI $\leq 40\%$.

Cuarenta y siete (61,8%) pacientes con fibrosis miocárdica tenían al menos tres segmentos con cicatriz ventricular izquierda y sólo veinte (26,3%) tenían una cicatriz ventricular izquierda en un único segmento. Dos pacientes (2,6%) tenían cicatriz ventricular izquierda en seis segmentos, dos pacientes en siete segmentos y los otros dos pacientes en diez segmentos. De los veinte pacientes con compromiso en un solo segmento, la cicatriz se localizó principalmente en el segmento basal inferolateral (segmento 5; 75%; n=15), seguido del ápice (segmento 17; 15%; n=3) y el segmento medio inferior (segmento 10; 5%, n=1).

En cuanto a la extensión, la mayoría de las cicatrices reportadas tuvieron un patrón transmural (28,1%; n = 66), seguido de pared media (21,7%; n = 51), pared media/subepicárdica (16,6%; n = 39), exclusivamente subendocárdica (11,9 %; n = 28), patrón exclusivamente subepicárdico (10,6%; n = 25) y pared media/subendocárdico (9,4%; n = 22). Una extensión de la pared media se observó con mayor frecuencia en cicatrices localizadas en el anteroseptal medio (segmento 8, 100%, n = 4), inferoseptal basal (segmento 3; 85,7%, n = 6), anteroseptal basal (segmento 2; 76,9% , n = 10), basal inferior (segmento 4; 64,3%, n = 9), medio inferior (segmento 10; 62,5%, n = 5), inferoseptal medio (segmento 9; 60%, n = 3), segmentos inferolateral basal (segmento 5; 57,7%, n = 30), inferolateral medio (segmento 11; 56,2%, n = 9) y anterolateral basal (segmento 6; 53,3%, n = 8). Además, se observó una extensión transmural principalmente en cicatrices localizadas en el ápice (segmento 17, 73,5%, n = 25), septal apical (segmento 14, 66,7%, n = 4) y apical anterior (segmento 13, 60,0%, n = 4) segmentos.

Hubo afectación subepicárdica en todas las cicatrices encontradas en el segmento anterior basal (segmento 1, 100%, n = 2) y afectación subendocárdica en la única cicatriz encontrada en la región anterior media (segmento 7, 100%, n = 1) .

Las cicatrices localizadas en los segmentos apical anterior (segmento 13), apical septal (segmento 14), apical inferior (segmento 15) y apical lateral (segmento 16) presentaron un patrón transmural en más del 40% de los casos. En los segmentos basal anterior (segmento 1), inferoseptal basal (segmento 3), anterior medio (segmento 7), anteroseptal medio (segmento 8) y inferoseptal medio (segmento 9) una transmural

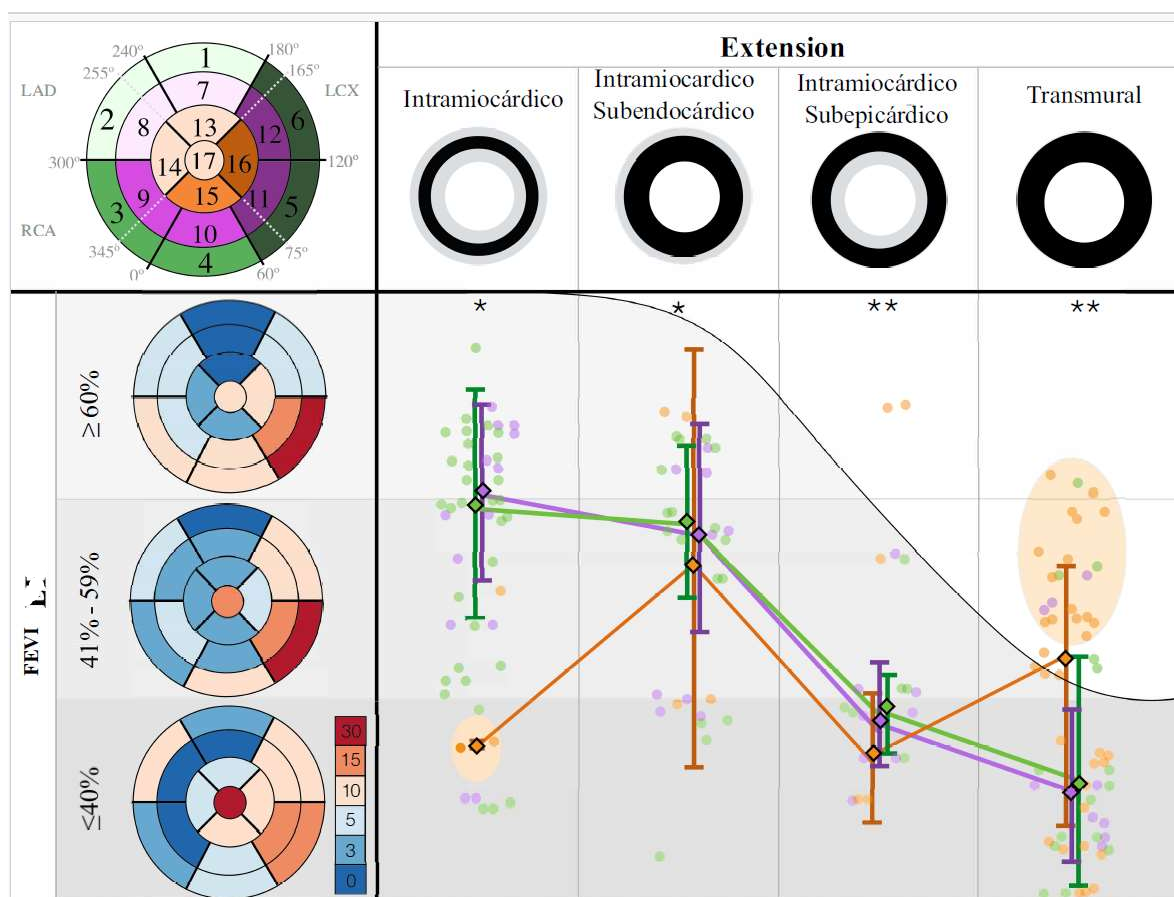


Figura 8. Relación de la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la localización del RT según el modelo de 17 segmentos de la AHA.

13. DISCUSIÓN

La morbilidad y mortalidad cardíaca debida a la enfermedad de Chagas sigue siendo relevantes en América Latina (60). En comparación con otras cardiopatías, esta zoonosis tropical en gran medida olvidada sigue representando una tasa de mortalidad muy variable en los distintos estudios clínicos disponibles, esto se puede explicar por la baja estandarización de criterios y la heterogeneidad de las poblaciones analizadas, de hecho en una revisión sistemática realizada por Sindhu Chadahalawada et. al (61) se observó una tasa de mortalidad por todas las causas anual mayor a la de nuestro estudio (7.3 vs 4.5%), esto se puede explicar ya que los estudios incluidos en esta revisión tenían una población con un grado mayor de disfunción ventricular y un mayor deterioro de su clase funcional (NYHA III/IV).

Adicionalmente, en otros estudios de cohortes se han evidenciado que el sexo masculino tienen un mayor riesgo de enfermedad cardíaca y muerte (62).

Diferentes publicaciones sugieren que el nivel socioeconómico también influye en el pronóstico de la enfermedad cardiovascular (63). Estudios con resultados a favor (44) y otros en contra (56) al momento de evaluar la asociación entre las condiciones socioeconómicas y la mortalidad en la enfermedad de Chagas sin embargo, como en la enfermedad de Chagas está bien establecido el carácter rural, menor acceso a servicios de salud y condiciones socioeconómicas menos favorables puede ser difícil aclarar la carga de estos factores y su interacción con respecto al riesgo de mortalidad. En nuestro estudio se observó una tendencia de mayor mortalidad en relación con un nivel socioeconómico bajo pero sin significancia estadística, lo que no permitió establecer el nivel socioeconómico como un factor de riesgo asociado a nuestra población.

El riesgo de mortalidad aumenta considerablemente a medida que progresa la gravedad de la enfermedad (44). Nuestro análisis reveló un peor pronóstico y tasas de mortalidad más altas entre los estudios con pacientes con miocardiopatía avanzada con FEVI < 40% III/IV de la NYHA que coinciden con la mayoría de estudios publicados relacionados con factores pronósticos en esta

enfermedad, (64,65,31). Es importante resaltar que en la mayoría de modelos predictivos de factores de riesgo en enfermedad de Chagas la clase funcional deteriorada, un criterio clínico fácilmente abordable por médicos de atención primaria se constituye en un robusto predictor de muerte, esta observación se mantiene constante tanto en el análisis univariado de esta cohorte y luego de ajustar con otros factores conocidos que causan mortalidad en la enfermedad de Chagas, la clase funcional >III NYHA se mantiene con significancia estadística y predice eventos adversos en esta enfermedad.

En relación con la cardiomiopatía Chagásica avanzada, encontramos una menor tasa de supervivencia, esta se mantuvo entre 73,4 y 76,5 meses; en el grupo sin disfunción miocárdica, por el contrario en el grupo de mayor severidad (FEVI <40%) la supervivencia se redujo a 50,5 y 68,7 meses esto con una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos analizados.

La mortalidad atribuible a la miocardiopatía de Chagas supera a la de otras formas comunes de miocardiopatía en América Latina, (66). Shen et al. informaron una tasa anual de mortalidad cardiovascular y por todas las causas del (8,1% - 10,3%) entre el grupo de cardiopatía isquémica versus el (10,7% - 13,3%) para los pacientes con cardiopatía chagásica. (27) En la literatura se ha sugerido que el peor pronóstico en pacientes chagásicos en comparación con otras etiologías, bajo una función ventricular similar, puede deberse a la aparición de arritmias ventriculares malignas y, en consecuencia, muerte súbita.(55) Por consiguiente, se ha demostrado que los dispositivos cardiacos implantables que tratan arritmias de origen ventricular malignas (desfibriladores y resincronizadores cardiacos con desfibrilador) son una herramienta de prevención eficaz contra la muerte súbita en este grupo de pacientes. (27) En nuestros pacientes la prevalencia de usuarios de dispositivos cardiacos fue de n=19 (17%) entre ellos se implantaron durante el seguimiento n=17 (15%) desfibriladores cardiacos y n=1 (1%) resincronizador con desfibrilador (TRC-D) implantados por los médicos tratantes según guías de practica clínica, la probable relación en favor de los desfibriladores versus resincronizadores estaba en relación con los hallazgos electrocardiográficos prevalentes (bloqueo de rama derecha del haz de his asociado a hemibloqueo antero superior izquierdo)

durante el seguimiento se encontraron en los dispositivos 4 eventos de arritmias malignas tratadas adecuadamente por los desfibriladores y estas se consideraron en los desenlaces combinados asociados a muerte.

El peor pronóstico de la CC puede estar asociado con la severidad y destrucción miocárdica en esta enfermedad. De hecho, se ha demostrado que la fibrosis (cicatriz) y arritmias cardíacas se correlacionan inversamente con la FEVI (67).

Los hallazgos más frecuentes por ECG (Ectopias ventricular, bloqueo completo de rama derecha y hemibloqueo anterior) en nuestra población son similares a lo que otros investigadores han descrito en pacientes con enfermedad de Chagas (59). Las alteraciones en el sistema de conducción intraventricular son un marcador de lesión miocárdica en la enfermedad de Chagas. Por otro lado, es importante entender que ningún hallazgo del ECG es patognomónico de CC. El haz derecho es más sensible al daño debido a su longitud y por lo tanto es el más frecuentemente afectado, seguido por la división anterior del haz izquierdo.(48)

Se ha demostrado claramente que la función del VD se relaciona con el pronóstico en pacientes con ICC de etiología tanto isquémica como no isquémica. Aunque la afectación del VD se considera una característica típica de la miocardiopatía chagásica y estudios previos han sugerido un peor pronóstico de la enfermedad cardíaca en Chagas cuando esta involucra y produce disfunción del ventrículo derecho. En nuestro estudio la prevalencia de disfunción miocárdica del VD (FEVD<45%) fue sólo del 14% y no mostró de forma significativa asociarse a desenlaces negativos después de los análisis multivariados.

Nuestra confirmación de fibrosis miocárdica en pacientes Chagas seropositivos, en diferentes etapas de gravedad de la enfermedad, coincide con estudios previos que informaron fibrosis miocárdica en pacientes dentro de la forma indeterminada (Torreão et al., 2015) (56). Estudios previos han cuantificado la fibrosis miocárdica mediante RMC en pacientes con enfermedad de Chagas (Rochitte et al., 2007; Regueiro et al., 2013; Noya-Rabelo et al., 2018) (68,27,57).

Rochitte et al. evaluaron la RMC con el uso de RT y reportaron fibrosis en el 68,6% de todos los individuos evaluados y en el 100% de aquellos con taquicardia ventricular (Rochitte et al., 2005)(44). Noya-Rabelo et al. detectaron RT en el 64% de los pacientes con enfermedad de Chagas (Noya-Rabelo et al., 2018). Además, Regueiro et al. reportaron fibrosis en el 7,4% de los pacientes en la forma indeterminada, el 15,8% en el estadio cardíaco sin disfunción ventricular y el 52,4% en aquellos con disfunción ventricular. Es importante destacar que la fibrosis miocárdica detectada en la forma indeterminada puede estar presente en grados tan bajos que no conducen a disfunción o remodelación miocárdica, lo que requiere técnicas muy sensibles para ser detectada (Torreão et al., 2015) (56). De esta manera, la RMC fue considerada en este estudio porque ha sido considerada una técnica sensible para detectar pequeñas anomalías del tejido miocárdico en la enfermedad cardíaca de Chagas, difícilmente detectadas por métodos tradicionales, como el ecocardiograma, y se destaca entre las técnicas de imagen en la cuantificación del miocardio. fibrosis en esta enfermedad (Rochitte et al., 2005; Rochitte et al., 2007; Falchetto et al., 2015; Torreão et al., 2015; Volpe et al., 2018; Senra et al., 2018) (44,68,69,56,55,58).

Encontramos que los pacientes con RT tenían una tendencia hacia una peor clase funcional NYHA en comparación con los pacientes sin RT, aunque se encontró RT en 25 (52,1%) pacientes con clase funcional NYHA I, 22 (45,8%) pacientes con clase funcional NYHA II y Se encontró en un paciente con clase funcional III de la NYHA. Los volúmenes del VI derivados de la FEVI y la RMC mostraron una alta correlación negativa con las mediciones ecocardiográficas para el volumen telediastólico del VI ($r_s = -0,75$), el índice de volumen telediastólico del VI ($r_s = -0,77$), el volumen telesistólico del VI ($r_s = -0,90$), el índice de volumen telesistólico del VI ($r_s = -0,91$), masa del VI ($r = -0,71$) e índice de masa del VI ($r_s = -0,73$). Además, la FEVI mostró una correlación positiva alta con la FEVD ($r_s = 0,69$), como se muestra en la Figura 5B.

Aunque generalmente se asocia con una FEVI reducida, encontramos que la FEVD fue significativamente menor en los pacientes del G3. Este hallazgo concuerda con estudios recientes que sugieren que la disfunción sistólica del VD en la enfermedad de Chagas depende principalmente del aumento de la

poscarga del VI (Barbosa et al., 2014, Nunes et al., 2004;)(70,71). Además, el volumen telesistólico VD y el índice de volumen telesistólico VD fueron estadísticamente mayores en los pacientes del G3 ($p<0,05$). En modelos experimentales de ratones infectados con *T. cruzi* se demostró inflamación prominente, fibrosis y vasculitis en las cámaras derechas, incluso durante la fase de infección aguda (Jelicks et al., 1999) (72). En humanos, las biopsias endomiocárdicas del lado derecho del tabique interventricular revelaron anomalías histopatológicas en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Chagas crónica (Mady et al., 1981; Carrasco et al., 1987) (73,74).

Se observó edema en 8 (9,8%) pacientes; 2 (5,4%) del G1, 4 (12,1%) del G2 y 2 (16,7%) del G3. Se observó principalmente en el segmento basal inferolateral en 7 (87,5%) casos. La distribución del edema se representa en un modelo de 17 segmentos en la Figura 4B. Todos los pacientes con edema cardíaco presentaron RT, siendo que se localizó con mayor frecuencia en el subepicardio y mesocardio en comparación con los pacientes sin edema ($p<0,05$). En esos pacientes se encontró mayor volumen telesistólico del VI e índice de volumen telesistólico del VI ($p<0,05$). En la tabla 7 se muestran las características clínicas de los pacientes con edema cardíaco.

La presencia de edema en la fase crónica de la enfermedad se relacionó previamente con un deterioro severo del estado miocárdico (Torreão et al., 2015) (56), y puede representar la evidencia de que la inflamación de la enfermedad de Chagas se mantiene durante un período prolongado después de la fase aguda. Como se informó anteriormente. Por tanto, el hallazgo de edema probablemente esté relacionado con la persistencia de un proceso inflamatorio activo en la fase crónica o formas intermitentes de reactivación y progresión de la enfermedad, debido a que no se encontró en todos los pacientes con cicatriz, sólo en unos pocos pacientes con presencia de cicatriz extensa y con una localización perisféricas al realce. Se requieren más estudio para determinar la forma de progresión de la enfermedad de Chagas en el músculo cardíaco.

En el análisis de correspondencia múltiple (Anexo 1) publicado por nuestro equipo de investigación, es posible visualizar una organización estructural de las variables y categorías en un espacio dimensional, lo que permite identificar

patrones en los datos y asociaciones entre los parámetros investigados. Aunque observamos un patrón de RT heterogéneo, como se informó previamente (Regueiro et al., 2013; Noya-Rabelo et al., 2018), se encontró una asociación entre la pertenencia al G3 y la presencia de RT en el segmento subendocárdico en localizaciones apicales y mesiales. encontrado en el análisis de correspondencia múltiple, cuyas dos primeras dimensiones representaron casi el 60% de la variabilidad entre grupos. Una asociación entre la pertenencia al G3 y la presencia de RT en el segmento subendocárdico en localización apical y mesial es de fácil localización. Aunque parece que la pertenencia al G2 y la presencia de RT en la pared media y los segmentos subepicárdicos en localización basal, inferolateral y las ubicaciones anterolaterales están asociadas, esta relación no está respaldada por el análisis. Por el contrario, a pesar de estar en diferentes cuadrantes, no existe una división clara entre las variables asociadas a los pacientes de los grupos 1 y 2.

Nuestros hallazgos indican que el concepto de forma indeterminada de la enfermedad de Chagas, aunque válido para la evaluación pronóstica colectiva de este grupo de pacientes, debe actualizarse en el análisis de casos individuales, considerando los hallazgos obtenidos mediante la aplicación de métodos diagnósticos más precisos, como como el CMR (Rochitte et al., 2005;; Senra et al., 2018; Volpe et al., 2018). Por lo tanto, incluso los pacientes chagásicos con poca o ninguna manifestación clínica de compromiso cardíaco y que realizan actividades de riesgo o que requieren esfuerzo deben ser considerados para un análisis más cuidadoso con el fin de identificar daño miocárdico subclínico y evaluar el riesgo y la prevención de la disfunción cardíaca.

En relación al uso de la resonancia cardíaca en comparación con la ecocardiografía trastorácica este es el primer estudio que evalúa el rendimiento diagnóstico de la ETT en la detección de aneurismas ventriculares en la Enfermedad de Chagas. El principal hallazgo de nuestro estudio es la limitada sensibilidad de la ETT en la detección de aneurismas ventriculares (53%) en comparación con la RMC.

La ecocardiografía transtorácica no logró detectar pequeños aneurismas limitados a un solo segmento (microaneurismas). La ecocardiografía de contraste podría mejorar la evaluación de los segmentos apicales y, por lo tanto, el diagnóstico de aneurismas y trombos ventriculares en pacientes con Enfermedad de Chagas, especialmente en pacientes donde la visibilidad de los bordes endocárdicos es limitada. Sin embargo, los estudios que utilizan la ecocardiografía de contraste para evaluar su utilidad en la enfermedad de Chagas son escasos, probablemente debido a la limitada disponibilidad de la técnica en nuestro país. Por lo tanto, se necesitan estudios para comparar esta técnica con la RMC.

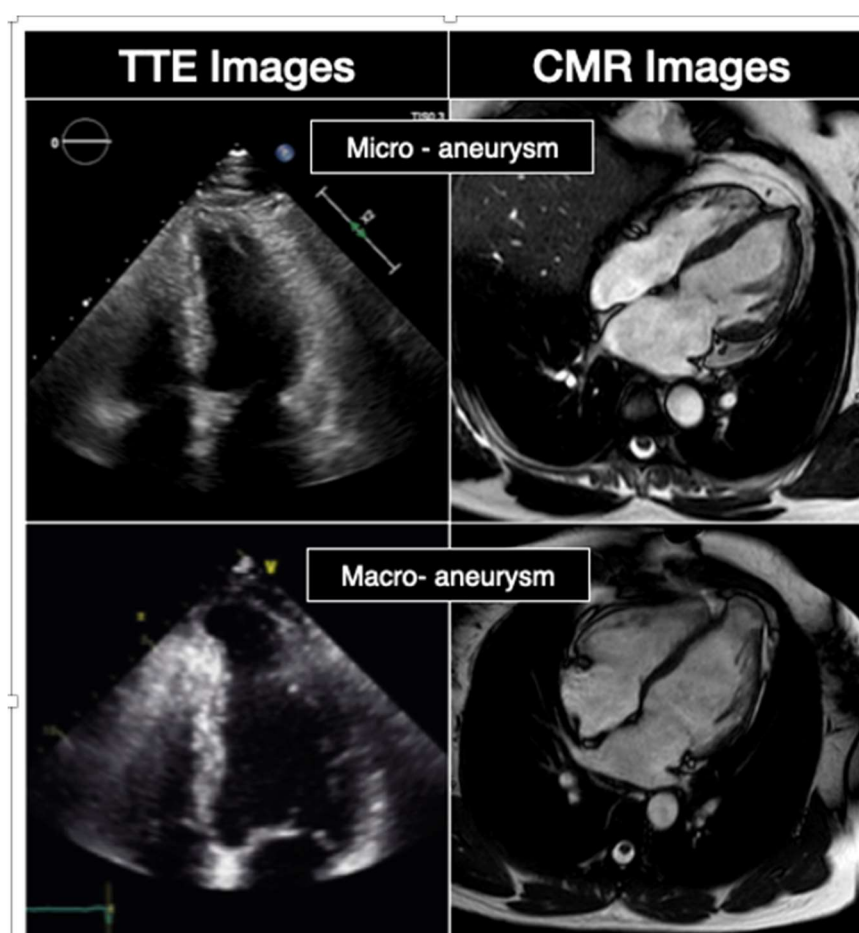
Se observó una prevalencia del 24% de aneurismas ventriculares. Hallazgos similares han sido reportados por Senra et al (58). (28%) y Volpe. (55)(19,%) utilizando CMR. Existe variabilidad en la prevalencia reportada en la literatura que probablemente esté relacionada con la técnica diagnóstica, el estadio de la enfermedad y el área geográfica. Utilizando el ecocardiograma transtorácico, Viotti et al (49) reportaron una prevalencia de 8,6% en una cohorte de pacientes en Argentina y Nunes et al (59,51) de 47% en una cohorte de pacientes en Brasil con una FEVI promedio de 40%. Los estudios de necropsia reportan frecuencias aún más altas.

El 95% de los aneurismas se ubicaron en el segmento apical del ventrículo izquierdo. Por el contrario, Viotti et al (49) describieron la presencia de aneurismas en diferentes paredes del ventrículo izquierdo. En nuestros pacientes no se encontraron aneurismas en el ventrículo derecho. Esto es consistente con la baja frecuencia de afectación del ventrículo derecho encontrado en nuestro estudio.

Varios estudios han relacionado la enfermedad de Chagas con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, siendo este riesgo mayor en pacientes con aneurismas ventriculares. En nuestro estudio se observó una prevalencia del 23% de trombos ventriculares en pacientes con aneurismas. Esta prevalencia es similar a lo informado por Nunes et al (51,59). quienes vieron un riesgo

significativamente mayor de accidente cerebrovascular en pacientes diagnosticados con aneurismas apicales en su cohorte.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Los pacientes fueron reclutados en tres instituciones diferentes. Sin embargo, las imágenes fueron adquiridas e interpretadas en un solo centro por especialistas en imágenes cardiovasculares. Este estudio es un subanálisis de una cohorte más grande cuyo objetivo principal es determinar factores de mal pronóstico en la enfermedad de Chagas. Se requiere un estudio prospectivo para evaluar el papel pronóstico de los aneurismas ventriculares a largo plazo y su impacto en la mortalidad.



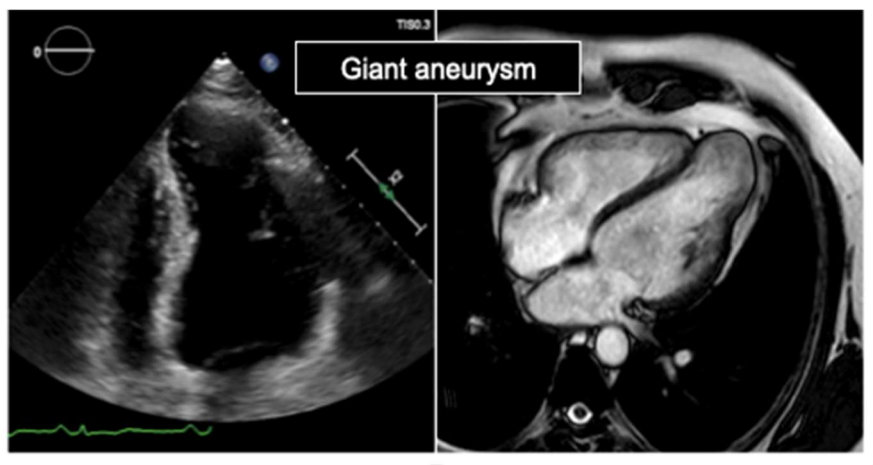


Figura 9. *Imágenes Aneurismas Ventriculares, clasificación por localización y tamaño en Eco TT y RMC gráfica diferencial*

Este estudio demuestra un patrón transmural regional no homogéneo de la pared media de la cicatriz del ventrículo izquierdo, detectado por la presencia de RT, en pacientes con miocardiopatía de Chagas. Además, muestra la asociación entre el patrón de extensión y los eventos clínicos asociados con la gravedad de la enfermedad. La fibrosis miocárdica estuvo presente en 75 (66,4%) pacientes con miocardiopatía chagásica, lo que coincide con una prevalencia similar de fibrosis entre 58-73% reportada previamente. (56, 75, 55, 68) Además, se identificaron un total de 235 cicatrices.

Se identificó que se localiza principalmente en el segmento inferolateral basal, seguido del ápice y el segmento inferolateral medio. Este resultado se corresponde con trabajos previos que reportan la presencia de anomalías en el movimiento de la pared y realce retardado con mayor frecuencia en los segmentos inferolateral,(67,75) apical, (67,75) lateral,[55] e inferior.[55] Además, a medida que disminuía la FEVI se detectaba una mayor afectación del ápex, así como una expansión hacia segmentos vecinos.

Aunque se han publicado esfuerzos previos centrados en determinar un patrón preciso de extensión de la cicatriz del ventrículo izquierdo, (55, 67, 68) ningún patrón se relacionó específicamente con los resultados. Volpe y otros (55) informaron una cicatriz transmural, focal o difusa en aproximadamente un tercio de los pacientes con fibrosis miocárdica RT positiva. Asimismo, Regueiro et al. (27) describieron un realce tardío principalmente transmural y subendocárdico,

en el miocardio y relacionado con mayores cámaras cardíacas y peor función sistólica.

Descubrimos que la mayoría de las cicatrices reportadas tenían patrones de extensión transmural e intramiocárdicas. Además, se evidenció claramente un patrón de extensión en las regiones basal y medioventricular con aparente origen en la pared media, seguido de una extensión en la pared media/subepicárdica y posteriormente exhibiendo un compromiso transmural. Este patrón de extensión no fue evidente en la región apical, lo que indica una progresión heterogénea. Sin embargo, la fibrosis apical se asoció fuertemente con resultados adversos importantes.

En relación con la gravedad de la enfermedad, los pacientes de G3 y G2 tuvieron una FEVD más baja y un volumen/índice telediastólico del VI, un índice/volumen telesistólico del VI, un índice/volumen telesistólico del VD, un índice/volumen telediastólico del VD y un índice/volumen telesistólico del VD más altos. La masa del VI y el índice de masa del VI fueron significativamente mayores en los pacientes del G3. En relación a la clasificación de clase funcional de la NYHA, ésta fue mayor en los pacientes G3. Rochitte y otros[68] De manera similar, cuantificaron un aumento en la fibrosis miocárdica en los subgrupos de gravedad de la enfermedad y las clases funcionales de la NYHA. Descubrimos que los pacientes con evidencia de insuficiencia cardíaca tenían una mayor cantidad de segmentos cicatrizados en comparación con los otros grupos.

14. CONCLUSIONES

1. El Realce tardío del contraste con gadolinio detectado por Resonancia Magnética Cardiovascular no se comportó como un predictor independiente de muerte de cualquier etiología en pacientes con enfermedad de Chagas en este estudio prospectivo con un seguimiento promedio de 62 meses.
2. La Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo $\leq 40\%$, la detección de extrasistolia ventricular en el estudio holter con una carga $> 10\%$ y las clases funcionales del New York Heart Association se consideran factores de riesgo independientes para la predicción de muerte de cualquier etiología y muerte súbita de origen cardiovascular en enfermedad de Chagas.
3. Las secuencias específicas de Resonancia Magnética Cardíaca para detección de edema en el músculo cardíaco evidenciaron la presencia de edema en pacientes con enfermedad de Chagas crónica. En etapas posteriores de la dilatación cardíaca con Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo deteriorada, el patrón de Realce Tardío del Contraste afecta el subendocardio y las ubicaciones medias.
4. El deterioro del ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo están correlacionados positivamente sin evidencia de fibrosis en el ventrículo derecho.
5. Los aneurismas ventriculares tuvieron una alta prevalencia en nuestra población con enfermedad de Chagas. La sensibilidad del ecocardiograma para aneurismas ventriculares en pacientes con enfermedad de Chagas es limitada y proporcional al tamaño del defecto. Es de destacar que la especificidad y los valores predictivos positivos fueron altos.

15. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL, Cardiology CoCDotlSo. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(9):767-76.
- 2) Report. WHOWHA. World Health Organization. Chagas Disease: Control and Elimination. Geneva: World Health Organization, 2010:1–4.
- 3) Bern C. Antitrypanosomal therapy for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2527-34.
- 4) Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):e52-4.
- 5) Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas PAHO, OPS Disponible en:
chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IGUB/guia-chagas-ops-2018.pdf>.
- 6) Rassi A, Jr., Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *The Lancet*. 375(9723):1388-402.
- 7) Teixeira AR, Hecht MM, Guimaro MC, Sousa AO, Nitz N. Pathogenesis of chagas' disease: parasite persistence and autoimmunity. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(3):592-630.
- 8) Dias E, Laranja FS, Miranda A, Nobrega G. Chagas' disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation*. 1956;14(6):1035-60.
- 9) Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;1:75-85.
- 10) Dobarro D, Gomez-Rubin C, Sanchez-Recalde A, Olias F, Bret-Zurita M, Cuesta-Lopez E, et al. Chagas' heart disease in Europe: an emergent disease? *J Cardiovasc Med*. 2008;9(12):1263-7.
- 11) Pihl T, Strand EA, Strand OA, Ohm OJ. [Chagas disease in Norway]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2007;127(13):1820-3.
- 12) Brisseau JM, Cebron JP, Petit T, Marjolet M, Cuilliere P, Godin J, et al. Chagas' myocarditis imported into France: *Lancet*. 1988 May 7;1(8593):1046.

- 13) Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1124-31.
- 14) Stergiopoulos K, Shiang E, Bench T. Pregnancy in patients with pre-existing cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):337-50.
- 15) Tassi EM, Continentino MA, Nascimento EM, Pereira Bde B, Pedrosa RC. Relationship between fibrosis and ventricular arrhythmias in Chagas heart disease without ventricular dysfunction. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(5):456-64.
- 16) Steverding D. The history of Chagas disease. *Parasit Vectors*. 2014;7:317.
- 17) Coura JR. The discovery of chagas disease (1908-1909): great successes and certain misunderstandings and challenges. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(4):389-90.
- 18) Social MP. Guia de Atencion Clinica de la enfermedad de Chagas 2010.
- 19) Rassi A, Marcondes de Rezende J. American trypanosomiasis (Chagas disease). *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26(2):275-91.
- 20) Perez CJ, Lymbery AJ, Thompson RC. Chagas disease: the challenge of polyparasitism? *Trends Parasitol*. 2014;30(4):176-82.
- 21) Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109-23.
- 22) Malik LH, Singh GD, Amsterdam EA. Chagas Heart Disease: An Update. *Am J Med*. 2015;128(11):1251.e7-1251.e9
- 23) Caryn Bern MD, M.P.H. Chagas' Disease. *N Engl J Med* 2015; 373:456-466.
- 24) Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(18):2171-81.
- 25) Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Jr., Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1295-306.
- 26) Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MO. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(10):576-89.
- 27) Rigueiro, A., García-Álvarez, A., Sitges, M., Ortiz-Pérez, J. T., De Caralt, M. T., Pinazo, M. J, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: insights from cardiac magnetic resonance. *International journal of cardiology* 2013; 65(1): 107-112.

- 28) Botoni FA, Poole-Wilson PA, Ribeiro AL, Okonko DO, Oliveira BM, Pinto AS, et al. A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2007;153(4):544.e1-8.
- 29) Quiros FR, Morillo CA, Casas JP, Cubillos LA, Silva FA. CHARITY: Chagas cardiomyopathy bisoprolol intervention study: a randomized double-blind placebo force-titration controlled study with Bisoprolol in patients with chronic heart failure secondary to Chagas cardiomyopathy [NCT00323973]. *Trials*. 2006;7:21.
- 30) Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ferreira SM, Guimarães GV, Chizzola PR, et al. Beta-blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *Circ Heart Fail*. 2010;3(1):82-8.
- 31) Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. [I Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2 Suppl 3):1-48.
- 32) Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. [corrected]. *Circulation*. 2012;126(14):1784-800.
- 33) Rassi A, Jr., Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808.
- 34) Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-402.
- 35) Muratore CA, Batista Sa LA, Chiale PA, Eloy R, Tentori MC, Escudero J, et al. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America. *Europace*. 2009;11(2):164-8.
- 36) Martinelli M, Rassi A, Jr., Marin-Neto JA, de Paola AA, Berwanger O, Scanavacca MI, et al. CHronic use of Amiodarone aGAinSt Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of death in patients with Chagas cardiomyopathy Study: rationale and design of a randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2013;166(6):976-82.
- 37) Gali WL, Sarabanda AV, Baggio JM, Ferreira LG, Gomes GG, Marin-Neto JA, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for treatment of sustained ventricular

- arrhythmias in patients with Chagas' heart disease: comparison with a control group treated with amiodarone alone. *Europace*. 2014;16(5):674-80.
- 38) Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(9):767-76.
 - 39) Cucunubá ZM, Okuwoga O, Basáñez M-G, Nouvellet P. Increased mortality attributed to Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *Parasites & Vectors*. 2016;9:42.
 - 40) Barbosa MM, Nunes MC. [Risk stratification in Chagas disease]. *Rev Esp Cardiol*. 2012;2:17-21.
 - 41) Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Duran D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 1994;43(1):27-38.
 - 42) Newton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(8):891-903.
 - 43) Nazarian S, Bluemke DA, Halperin HR. Applications of cardiac magnetic resonance in electrophysiology. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(1):63-71.
 - 44) Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Ávila LF, et al. Myocardial Delayed Enhancement by Magnetic Resonance Imaging in Patients With Chagas' Disease: A Marker of Disease Severity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(8):1553-8.
 - 45) Nunes MCP, Badano LP, Marin-Neto JA, et al. Multimodality imaging evaluation of Chagas disease: an expert consensus of Brazilian Cardiovascular Imaging Department (DIC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:459–60.
 - 46) Acquatella H, Asch FM, Barbosa MM, et al. Recommendations for multimodality cardiac imaging in patients with Chagas disease: A report from the American Society of Echocardiography in collaboration with the InterAmerican Association of Echocardiography (ECOSIAC) and the Cardiovascular Imaging Depa. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31:3–25.
 - 47) Pinheiro De Andrade J, Marin Neto JA, Vincenzo De Paola AA, et al. I directriz latinoamericana para el diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía chagásica.

- Resumen ejecutivo. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96:434-42.
- 48) Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, et al. Chagas Cardiomyopathy: An update of current clinical knowledge and management: A scientific statement from the american heart association. *Circulation.* 2018;169-209
 - 49) Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart.* 2004;90:655–60.
 - 50) Xavier SS; Souza AS, Brasil PEAA, et al. Aneurisma apical na fase crônica da doença de Chagas: Prevalência e valor prognóstico em uma coorte urbana de 1053 pacientes. *Rev da SOCERJ.* 2005;18:351–6.
 - 51) Nunes MDCP, Barbosa MM, Rocha MOC. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas' cardiomyopathy: A transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:761-7
 - 52) Laura-M Romero Acero, Carolina Ayala, Andrés Díaz et al. Late Gadolinium Enhancement by Cardiac Magnetic Resonance and Speckle Tracking Echocardiography in the Evaluation of Cardiac Complications in Chagas Cardiomyopathy: A Systematic Review. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022, 23(9), 323
 - 53) Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. "Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease". *International Journal of Cardiology*, 102:239-247. 2005.
 - 54) Bestetti RB, Freitas OC, Muccillo G, Oliveira JSM. "Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with Chagas' disease". *European Heart Journal*,14(12), 1610-1614. 1993
 - 55) Volpe, G. J., Moreira, H. T., Trad, H. S., Wu, K. C., Braggion-Santos, M. F., Santos, M., Maciel B., Pazin-Filho A., Marin-Neto J., Lima J., Schmidt, A. "Left ventricular scar and prognosis in chronic chagas cardiomyopathy". *Journal of the American College of Cardiology*, 72(21), 2567-2576. 2018.
 - 56) Torreão J, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C, Parga J, Avila LF, JA Ramires,Kalil-Filho R, Rochitte C. "Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance". *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 17:97. 2015
 - 57) Noya-Rabelo MM, Larocca T, Machado A, Pacheco T, Torreão J, Souza BS,

- Soares MB, Ribeiro-dos-Santos R, Correia LC. "The Presence and Extension of Myocardial Fibrosis in the Undetermined Form of Chagas' Disease: A Study Using Magnetic Resonance". *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 110(2):124-31. 2018
- 58) Senra T, Ianni BM, Costa ACP, et al. Long-Term prognostic value of myocardial fibrosis in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2577–87.
- 59) Nunes MCP, Badano LP, Marin-Neto JA, et al. Multimodality imaging evaluation of Chagas disease: an expert consensus of Brazilian Cardiovascular Imaging Department (DIC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:459–60
- 60) Coura JR, de Abreu LL, Dubois LE, Lima FD, de Arruda Júnior E, Willcox HP, et al. Morbidity of Chagas' disease. II - Sectional studies in 4 field areas in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1984; 79: 101–24.
- 61) Chadalawada S, Rassi A Jr, Samara O, Monzon A, Gudapati D, Vargas Barahona L, Hyson P, Sillau S, Mestroni L, Taylor M, da Consolação Vieira Moreira M, DeSanto K, Agudelo Higuaita NI, Franco-Paredes C, Henao-Martínez AF. Mortality risk in chronic Chagas cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2021 Dec;8(6):5466-5481.
- 62) Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105: 539– 42.
- 63) Bocchi, E. A., Kalil, R., Bacal, F., de Lourdes, H. M., Meneghetti, C., Magalhaes, A., et al. Magnetic Resonance Imaging in Chronic Chagas' Disease: Correlation with Endomyocardial Biopsy Findings and Gallium-67 Cardiac Uptake. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)* 1998; 15(3): 279-288
- 64) Molina, I., Salvador, F., & Sánchez-Montalvá, A. Actualización en enfermedad de Chagas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2016; 34(2): 132-138
- 65) Pérez-Molina JA, Perez AM, Norman FF, Monge-Maillo B, López-Vélez R. Old and new challenges in Chagas disease. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 1347–56.

- 66) Lee-Felker, S. A., Thomas, M., Felker, E. R., Traina, M., Salih, M., Hernandez, S., et al. Value of cardiac MRI for evaluation of chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Clinical radiology* 2016; 71(6): 618-e1
- 67) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
- 68) Rochitte CE, Nacif MS, de Oliveira Júnior AC, et al. Cardiac magnetic resonance in Chagas' disease. *Artif Organs*. 2007; 31: 259–67.
- 69) Falchetto EB, Simone C, Costa S, Rochitte CE. “Diagnostic challenges of Chagas cardiomyopathy and CMR imaging”. *Global Heart*. 2015; 10:181-187.
- 70) Barbosa MM, Costa Rocha MO, Vidigal DF, Bicalho Carneiro Rde C, Araújo RD, Palma MC, Lins de Barros MV, Nunes MC. “Early detection of left ventricular contractility abnormalities by two-dimensional speckle tracking strain in Chagas' disease”. *Echocardiography*. 2014 31:623–630.
- 71) Nunes MC, Barbosa MM, Brum VA, Rocha MO. “Morphofunctional characteristics of the right ventricle in Chagas' dilated cardiomyopathy”. *Int J Cardiol*. 2004 94:79–85.
- 72) Jelicks LA, Shirani J, Wittner M, Chandra M, Weiss LM, Factor SM, Bekirov I, Braunstein VL, Chan J, Huang H, Tanowitz HB. “Application of cardiac gated magnetic resonance imaging in murine Chagas' disease”. *Am J Trop Med Hyg*. 1999; 61:207–214.
- 73) Mady C, Barretto AC, Stolf N, Lopes EA, Dauar D, Wajngarten M, Martinelli Filho M, Macruz R, Pileggi F. “Endomyocardial biopsy in the indeterminate form of Chagas' disease”. *Arq Bras Cardiol*. 1981; 36:387–390.
- 74) Carrasco Guerra HA, Palacios-Prü E, Dagert de Scorza C, Molina C, Inglessis G, Mendoza RV. “Clinical, histochemical, and ultrastructural correlation in septal endomyocardial biopsies from chronic chagasic patients: detection of early myocardial damage”. *Am Heart J*. 1987; 113:716–724.
- 75) Diaz A, Diaztagle JJ, Olaya A, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Evidence of Edema in Chronic Chagasic Cardiomyopathy. *Cardiol Res Pract* 2019;1,1-8.

Research Article

Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Evidence of Edema in Chronic Chagasic Cardiomyopathy

Andrés Díaz^{1,2,3}, **Juan José Diaztagle^{1,2,4}**, **Alejandro Olaya^{1,2}**, **Guillermo Mora^{4,5}**, **Ignacio López-Lima⁶**, **Carolina Ayala^{2,3}**, **Gina P. P. Infante^{2,7}**, **Néstor Galizio⁸**, **Frida T. Manrique⁹**, **Julian F. Forero⁹**, **Hector M. Medina⁹**, and **Josep Brugada^{3,10}**

¹Hospital San José, Bogotá, Colombia

²Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

³Escola de Doctorat, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

⁴Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

⁵Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

⁶Hospital Dr. Guillermo Rawson, San Juan, Argentina

⁷Statistical Analysis and Research Consulting, Bogotá, Colombia

⁸Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

⁹Departamento de Imagen Diagnóstica, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

¹⁰Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence should be addressed to Andrés Díaz; andresdiaz1992@live.com

Received 20 December 2018; Revised 4 May 2019; Accepted 15 June 2019; Published 5 September 2019

Academic Editor: Syed Wamique Yusuf

Copyright © 2019 Andrés Díaz et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The persistence of inflammatory processes in the myocardium in varying degrees of chronic Chagas heart disease has been poorly investigated. We hypothesized that edema could occur in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and corresponds to the persistence of inflammatory processes in the myocardium. Eighty-two Chagas disease (CD) seropositive patients (64.6% females; age = 58.9 ± 9.9) without ischemic heart disease or conditions that cause myocardial fibrosis and dilation were considered. Late gadolinium enhancement (LGE) and T2-weighted magnetic resonance imaging of edema were obtained and represented using a 17-segment model. Patients were divided into three clinical groups according to the left ventricular (LV) ejection fraction (EF) as G1 (EF > 60%; $n = 37$), G2 (35% > EF < 60%; $n = 33$), and G3 (EF < 35%; $n = 12$). Comparisons were performed by the Fisher or ANOVA tests. Bonferroni post hoc, Spearman correlation, and multiple correspondence analyses were also performed. Edema was observed in 8 (9.8%) patients; 2 (5.4%) of G1, 4 (12.1%) of G2, and 2 (16.7%) of G3. It was observed at the basal inferolateral segment in 7 (87.5%) cases. LGE was observed in 48 (58.5%) patients; 16 (43.2%) of G1, 21 (63.6%) of G2, and 11 (91.7%) of G3 ($p < 0.05$). It was observed in the basal inferior/inferolateral/anterolateral segments in 35 (72.9%) patients and in the apical anterior/inferior/lateral and apex segments in 21 (43.7%), with midwall (85.4%; $n = 41$), subendocardial (56.3%; $n = 27$), subepicardial (54.2%; $n = 26$), transmural (31.2%; $n = 15$), and RV (1.2%; $n = 1$) distribution. Subendocardial lesions were observed only in patients with LVEF < 35%. There was no involvement of the mid-inferolateral/anterolateral segments with an LVEF > 35% ($p < 0.05$). Deteriorations of the LV and RV systolic functions were positively correlated ($r_s = 0.69$; $p < 0.05$) without evidence of LGE in the RV. Edema can be found in patients with chagasic cardiomyopathy in the chronic stage. In later stages of cardiac dilation with low LVEF, the LGE pattern involves subendocardium and mid locations. Deteriorations of RV and LV are positively correlated without evidence of fibrosis in the RV.

1. Introduction

Chagasic heart disease, caused by *Trypanosoma cruzi* infection, is a pathology of crucial interest in public health. The vectors, bug members of the subfamily Triatominae, are hematophagous insects distributed mainly from the southern United States to South America [1]. It is estimated that 8 to 10 million people are infected in the world [2]. In the Americas, the incidence is approximately 41,200 new cases per year and it is estimated that 108,595,000 people are at risk [3]. Additionally, in this continent, almost two million women in reproductive age are infected, of which 4 to 8% would transmit the infection to the fetus [4]. In Colombia, between 700,000 and 1,200,000 inhabitants are infected and 8,000,000 individuals are at risk of acquiring the infection [5].

After infection with *T. cruzi*, the asymptomatic phase can last for decades until unknown triggers initiate cardiac involvement in >90% of the cases [6], which is mainly characterized by chronic myocarditis that involves interstitial and diffuse fibrosis [7]. This is a crucial clinical aspect of Chagas disease because of its poor prognosis [8–10]. In fact, in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure of different etiologies, Chagas heart disease was the main prognostic factor for mortality [9]. Typically, death occurs in men between 33 and 72 years, affecting mainly vulnerable populations [11].

Recently, cardiac magnetic resonance (CMR) has been considered a sensitive technique to detect myocardial damage in Chagas heart disease [6, 12–14]; it is suitable to detect segmental wall motion abnormalities, particularly myocardial necrosis or fibrosis using the late gadolinium enhancement (LGE) technique [13–18] and heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy [19]. Grothues et al. reported CMR as the best method to assess ventricular function with an excellent interstudy reproducibility superior to two-dimensional echocardiography in normal, dilated, and hypertrophic hearts. In addition, CMR has demonstrated to detect myocardial edema using T2-weighted myocardial early gadolinium enhancement image sequences [20–22]. Nonetheless, this method has been scarcely used in the study of Chagas heart disease, and the findings that can guide the treatment and prognosis of those patients are unknown, especially in countries of greater risk and vulnerability. In this way, recognition of the CMR pattern of Chagas heart disease would be useful to detect myocardial involvement of patients in different clinical phases of this disease. Consequently, decisions regarding therapy, including heart transplantation, can be supported by CMR findings and in the knowledge of the long-term prognosis of affected patients [9, 14, 18]. Thus, the aim of this study is to characterize CMR findings in Chagas-seropositive patients and to confirm the hypothesis that edema could occur in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and corresponds to the persistence of the inflammatory process in the myocardium.

2. Materials and Methods

This study was performed with 82 patients in different clinical phases of Chagas heart disease. Patients were divided

into groups according to the left ventricular (LV) ejection fraction (EF) as G1 (EF > 60%; $n = 37$), G2 (35% < EF > 60%; $n = 33$), and G3 (EF < 35%; $n = 12$). Sociodemographic data, clinical history, and comorbidities were obtained from patients' medical records. The inclusion criteria were patients over 18 years old, positive for Chagas disease according to the CDC criteria, epidemiological background, and two positive laboratory tests (immunoenzymatic assay tests-ELISA, and indirect immunofluorescence-IFI). Each patient signed a consent form to be part of the study.

The exclusion criteria considered refusal of the patient or their relatives to participate in the study diagnosis of coronary disease; dilated cardiomyopathy of ischemic origin and/or significant valvular disease; contraindications to magnetic resonance; presence of tattoos, metallic pigments, nonremovable metal prostheses, metallic sutures and/or heart devices not compatible with magnetic resonance; pregnancy; fever; severe claustrophobia; severe psychiatric disorders; creatinine <30 mL/minute in a 24-hour depuration test; and contraindication to gadolinium as a contrast medium.

Patients were recruited from the cardiology, electrophysiology, emergency, and hospitalization services of seven cardiovascular reference hospitals of the city of Bogotá DC, Colombia.

2.1. Magnetic Resonance Imaging Methods. CMR was performed in all selected patients using a Philips Ingenia 1.5 T scanner. The exploration protocol comprised an initial morphological evaluation considering bright and black-blood gradient-echo sequences in the axial and coronal planes. The functional evaluation considered maps of T1 and T2 sequences of cine resonance with the technique of steady-state free precession (SSFP). Additionally, a quantitative functional evaluation was carried out. Structural measures (diastolic and systolic diameter of the left ventricle, diastolic thickness of the walls, anterior systolic left atrial diameter, volume of the left atrium in two dimensions, mean lateral diameter of the right ventricle, and presence of pericardial effusion) and functional measures (ejection fraction of the left ventricle, estimation of pulmonary arterial pressure, and presence and degrees of mitral and tricuspid regurgitation) were obtained from each patient. Tissue characterization evaluated the presence of myocardial edema by means of T2 sequences with fat suppression and the presence of LGE with T1 IR acquisitions in 2D and 3D. Additionally, images of LGE were obtained specifying the location and degree of transmural. The intravenous contrast material used was Gadobutrol (0.1 mmol/kg), a gadolinium-based MRI contrast agent.

The interpretation of the resonances was carried out by specialists in radiology and diagnostic images of the participating institutions. A second reading of the study was made by an expert in advanced cardiac imaging with experience in cardiovascular magnetic resonance analysis; the specialists were blinded with respect to the previous analysis, in order to estimate the reproducibility of the imaging variables obtained in the study.

TABLE 1: Clinical characteristics of Chagas heart disease patients classified by groups.

	Total <i>n</i> = 82	Group 1 FE > 60% <i>n</i> = 37	Group 2 60% < FE > 35% <i>n</i> = 33	Group 3 FE < 35% <i>n</i> = 12	<i>p</i> value
Age (years)	58.9 (SD 9.9)	57.6 (SD 11.0)	58.8 (SD 9.1)	63.0 (SD 7.7)	0.13
BMI	26.2 (SD 4.3)	26.7 (SD 3.9)	26.0 (SD 4.3)	25.6 (SD 5.7)	0.38
Socioeconomic	2.0 (SD 1.0)	2.25 (SD 1.0)	1.42 (SD 0.99)	1.4 (SD 0.7)	0.02 $\boxtimes$
Female (%)	53 (64.6)	30 (81.0)	18 (54.5)	5 (41.7)	0.013 $\boxtimes$
Blood pressure (%)	39 (47.6)	18 (50.0)	12 (40.0)	9 (75.0)	0.12
Type 2 diabetes (%)	7 (8.9)	4 (11.1)	2 (6.7)	1 (8.3)	0.82
DLP (%)	12 (15.4)	8 (22.2)	2 (6.7)	2 (16.7)	0.22
Smoking (%)	3 (3.8)	0 (0)	2 (6.7)	1 (8.33)	0.25
NYHA	1.5 (SD 0.5)	1.4 (SD 0.5)	1.4 (SD 0.6)	1.7 (SD 0.4)	0.19
CMR					
LGE (%)	48 (58.5)	16 (43.2)	21 (63.6)	11 (91.7)	0.01 $\boxtimes\boxtimes$
FEVD	54.2 (SD 9.8)	58.6 (SD 5.5)	55.0 (SD 6.8)	38.2 (SD 11.6)	0.01 $\boxtimes\boxtimes$
LV telediastolic volume	153.2 (SD 60.5)	123.0 (SD 32.1)	149.0 (SD 39.7)	256 (SD 67.2)	0.01 $\boxtimes\boxtimes\odot$
LV telediastolic volume index	87.1 (SD 34.7)	70.9 (SD 16.9)	82.5 (SD 24.7)	150.6 (SD 29.8)	0.01 $\boxtimes\boxtimes$
LV telesystolic volume	78.5 (SD 60.1)	43.5 (SD 14.1)	74.5 (SD 33.0)	197.0 (SD 57.0)	0.01 $\boxtimes\boxtimes\odot$
LV telesystolic volume index	44.2 (SD 35.8)	24.3 (SD 7.6)	41.0 (SD 20.1)	114.0 (SD 26.5)	0.01 $\boxtimes\boxtimes\odot$
LV mass	105.4 (SD 40.6)	87.7 (SD 19.7)	98.5 (SD 25.5)	163.0 (SD 54.7)	0.01 $\boxtimes\boxtimes$
LV mass index	57.9 (SD 21.3)	49.2 (SD 13.4)	53.0 (SD 15.3)	89.7 (SD 20.0)	0.01 $\boxtimes\boxtimes$
VD telediastolic volume	128.1 (SD 42.4)	122.0 (SD 35.3)	132.0 (SD 41.9)	136.0 (SD 62.1)	0.48
VD telediastolic volume index	72.1 (SD 21.3)	69.5 (SD 18.1)	73.1 (SD 24.1)	77.4 (SD 23.0)	0.51
VD telesystolic volume	58.9 (SD 29.2)	49.8 (SD 16.1)	60.2 (SD 27.0)	83.9 (SD 48.4)	0.01 $\boxtimes\boxtimes$
VD telesystolic volume index	33.9 (SD 15.1)	28.5 (SD 8.3)	34.8 (SD 16.0)	48.2 (SD 19.5)	0.01 $\boxtimes\boxtimes$
LGE					
Transmural (%)	15 (31.2)	3 (18.7)	8 (38.1)	4 (41.6)	0.41
Subendocardial (%)	27 (56.2)	7 (43.7)	10 (47.6)	10 (90.9)	0.03 $\boxtimes$
Subepicardial (%)	26 (54.2)	7 (43.7)	14 (66.7)	5 (45.4)	0.31
Midwall (%)	41 (85.4)	12 (75.0)	20 (95.2)	9 (81.8)	0.21
Basal segments* (%)	35 (72.9)	10 (62.5)	18 (85.7)	7 (63.6)	0.21
Apical segments* (%)	21 (43.7)	6 (37.5)	7 (33.3)	8 (72.7)	0.08
Midcavity segments* (%)	18 (37.5)	4 (25.0)	7 (33.3)	7 (63.7)	0.11
Laboratory					
Creatinine	0.9 (SD 0.2)	0.84 (SD 0.2)	0.89 (SD 0.2)	1.1 (SD 0.3)	0.00 $\boxtimes$
BUN	17.6 (SD 7.9)	16.2 (SD 5.6)	18.5 (SD 8.3)	19.4 (SD 11.6)	0.34

Continuous variables are expressed as mean (SD, standard deviation). Categorical variables are expressed as the number of patients (%). BMI: body mass index; NYHA FC: New York Heart Association functional class. Post hoc comparisons between groups were not statistically significant otherwise indicated $\odot$: significant difference between G2 and G1; $\boxtimes$: significant difference between G3 and G1; $\boxtimes$: significant difference between G3 and G2. *Obtained from <http://www.pmod.com/files/download/v34/doc/pcardp/3615.htm>.

2.2. Statistical Analysis. Comparisons of normally distributed continuous variables between groups were performed by the one-way analysis of variance (ANOVA) with the Bonferroni post hoc test for multiple comparisons. The nonparametric test for discrete variables and nonnormal continuous variables was the Kruskal–Wallis test by ranks. Normality was determined by the Shapiro–Wilk test. The Fisher exact test was used for proportion comparisons between the groups. A confidence level of 95% was used to considered test results statistically significant.

Multiple correspondence analysis (MCA), a multivariate data analysis, was employed to construct relationships among categorical variables associated with the presence and location of LGE in the different LVEF groups. Chi-squared tests were performed to verify the association between categorical variables. All statistical analyses were performed using the R language [23].

3. Results and Discussion

Table 1 summarizes clinical characteristics for each group according to the considered variables. The median age was 58.9 years (ranging from 33 to 80), 64.6% were women, and the mean body mass index was 26.2 (SD 4.35). Some of these patients suffered from high blood pressure (47.6%), diabetes mellitus (8.9%), and dyslipidemia (15.4%) or were smokers (3.8%). Those patients were classified in the NYHA functional class I (54.9%; *n* = 45), class II (43.9%; *n* = 36), and class III (1.2%; *n* = 1).

LGE was observed in 48 (58.5%) patients; 16 (43.2%) of G1, 21 (63.6%) of G2, and 11 (91.7%) of G3 (*p* < 0.05). It was observed in the basal inferior/inferolateral/anterolateral segments in 35 (72.9%) patients and in the apical anterior/inferior/lateral and apex segments in 21 (43.7%) patients, with midwall (85.4%; *n* = 41), subendocardial (56.2%; *n* = 27), subepicardial (54.2%; *n* = 26), transmural (31.2%;

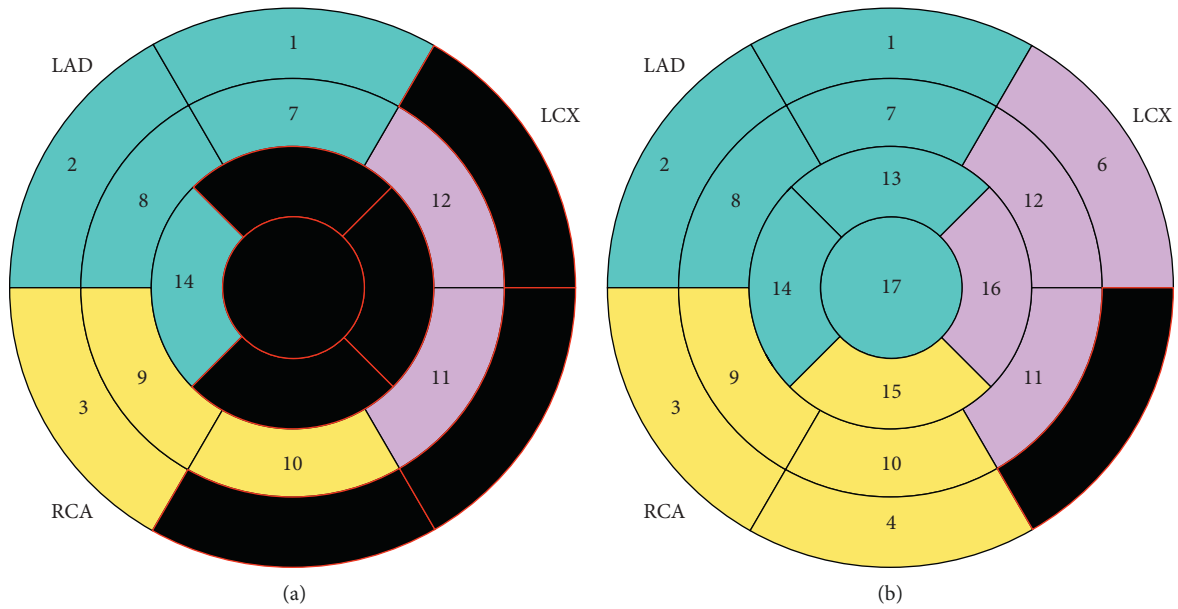


FIGURE 1: Results of the (a) LGE and (b) edema distribution in a 17-segment heart model. LAD: left anterior descending; RCA: right coronary artery; LCX: left circumflex. Modified from <http://www.pmod.com/files/download/v34/doc/pcardp/3615.htm>.

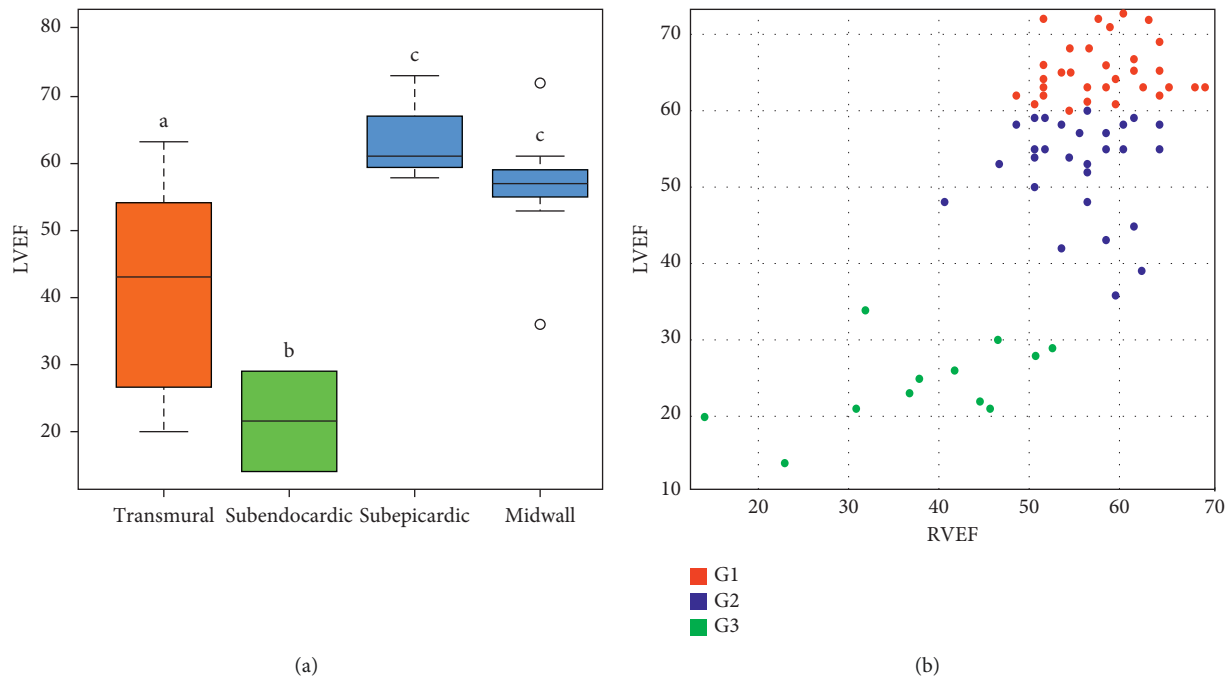


FIGURE 2: (a) LVEF of different LGE distributions and (b) scatterplot of LVEF and RVEF between groups ($r_s = 0.69$).

$n = 15$), and RV (1.2%; $n = 1$) distribution. The distribution of LGE in a 17-segment model (AHA) is shown in Figure 1(a). Subendocardial lesions were more frequently observed in patients with LVEF $< 35\%$ ($p < 0.05$) (Figure 2(a)). Those patients also presented a greater involvement of the apical and mesial segments ($p < 0.05$). There was no involvement of the midwall and subepicardial segments with an LVEF $> 35\%$ ($p < 0.05$) (Figure 2(a)). G3 patients showed a significantly higher LV telediastolic volume ($p < 0.01$), LV telediastolic volume index ($p < 0.01$),

LV telesystolic volume ($p < 0.01$), LV telesystolic volume index ($p < 0.01$), LV mass ($p < 0.01$), LV mass index ($p < 0.01$), VD telesystolic volume ($p < 0.01$), and VD telesystolic volume index ($p < 0.01$) when compared to the other groups. There were no differences in the VD telediastolic volumes and VD telediastolic indexes between the groups. This predominant distribution at the inferolateral wall of the LV and a heterogeneous distribution inside the myocardium is in concordance with prior studies [7, 14, 24–26].

TABLE 2: Clinical characteristics of Chagas heart disease in patients with cardiac edema.

	Edema (<i>n</i> = 8)	Nonedema (<i>n</i> = 74)	<i>p</i> value
Age	53.8 (SD 12.9)	59.4 (SD 9.5)	0.12
BMI	27.9 (SD 4.3)	26.1 (SD 4.3)	0.25
Socioeconomic	1.75 (SD 0.9)	2.07 (SD 1.0)	0.39
Female (%)	6 (75.0)	47 (63.5)	0.79
Blood pressure (%)	3 (37.5)	36 (51.4)	0.71
Type 2 diabetes (%)	1 (12.5)	11 (15.7)	0.99
DLP (%)	10 (16.9)	6 (24.0)	0.29
Smoking (%)	1 (12.5)	2 (2.9)	0.71
NYHA	1.8 (SD 0.5)	1.4 (SD 0.5)	0.12
<i>CMR</i>			
FEVI	45.6 (SD 15.4)	54.6 (SD 14.6)	0.10
LGE (%)	8 (100)	40 (54.1)	0.03*
FEVD	51.1 (SD 5.9)	54.5 (SD 10.2)	0.36
LV telediastolic volume	178.0 (SD 78.3)	151.0 (SD 58.3)	0.23
LV telediastolic volume index	104.0 (SD 51.6)	85.3 (SD 32.3)	0.15
LV telesystolic volume	118.0 (SD 79.4)	74.2 (SD 56.7)	0.04*
LV telesystolic volume index	69.6 (SD 50.1)	41.4 (SD 31.6)	0.03*
VD telediastolic volume	142.0 (SD 23.7)	127.0 (SD 43.9)	0.34
VD telediastolic volume index	81.0 (SD 10.4)	71.1 (SD 22.0)	0.21
VD telesystolic volume	66 (SD 17.2)	58.2 (SD 30.2)	0.47
VD telesystolic volume index	39.0 (SD 7.6)	33.4 (SD 15.6)	0.31
<i>LGE</i>			
Transmural (%)	3 (37.5)	12 (16.2)	0.32
Midwall (%)	7 (87.5)	24 (32.4)	0.01*
Subendocardic (%)	2 (25.0)	15 (20.3)	0.99
Subepicardic (%)	7 (87.5)	12 (16.2)	0.00*
Basal (%)	7 (87.5)	27 (67.5)	0.47
Septal (%)	2 (25.0)	8 (20.0)	0.99
Mesial (%)	1 (12.5)	16 (40.0)	0.28
Apical (%)	4 (50.0)	17 (42.5)	0.99
<i>Laboratory</i>			
Creatinine	0.9 (SD 0.2)	0.9 (SD 0.2)	0.93
BUN	20.5 (SD 6.9)	17.2 (SD 8.1)	0.40

Continuous variables are expressed as mean (SD, standard deviation). Categorical variables are expressed as number of patients(%). *Significant difference between cardiac edema and nonedema patients.

Our confirmation of myocardial fibrosis in Chagas-seropositive patients, in different stages of disease severity, coincides with previous studies that reported myocardial fibrosis in patients within the indeterminate form [22]. Previous studies have quantified myocardial fibrosis by CMR in Chagas disease patients [16, 26, 27]. Rochitte et al. evaluated CMR with the use of LGE and reported fibrosis in 68.6% of all individuals evaluated and 100% in those with ventricular tachycardia [15]. Noya-Rabelo et al. detected LGE in 64% of patients with Chagas disease [27]. In addition, Regueiro et al. reported fibrosis in 7.4% of patients in the indeterminate form, 15.8% in the cardiac stage without ventricular dysfunction, and 52.4% in those with ventricular dysfunction. It is important to stress that myocardial fibrosis detected within the indeterminate form can be present in such low degrees that do not lead to myocardial dysfunction or remodeling, which requires very sensitive techniques to be detected [22]. In this way, CMR was considered in this study because it has been considered a sensitive technique to detect small myocardial tissue abnormalities in Chagas heart disease, hardly detected by traditional methods, such as

echocardiogram, and stands out amongst imaging techniques in the quantification of myocardial fibrosis in this disease [6, 14–16, 18, 22].

We found that patients with LGE had a trend toward worse NYHA functional class compared to patients without LGE, although LGE was found in 25 (52.1%) patients with NYHA functional class I and 22 (45.8%) patients with NYHA functional class II, and it was found in a patient with NYHA functional class III. LVEF and CMR-derived LV volumes showed high negative correlation with echocardiographic measurements for LV telediastolic volume ($r_s = -0.75$), LV telediastolic volume index ($r_s = -0.77$), LV telesystolic volume ($r_s = -0.90$), LV telesystolic volume index ($r_s = -0.91$), LV mass ($r_s = -0.71$), and LV mass index ($r_s = -0.73$). In addition, LVEF showed a high positive correlation with RVEF ($r_s = -0.69$) as shown in Figure 2(b).

Although usually associated with reduced LVEF, we found that RVEF was significantly lower in G3 patients. This finding is in accordance with recent studies which suggest that RV systolic dysfunction in Chagas disease depends mainly on LV increased afterload [28, 29].

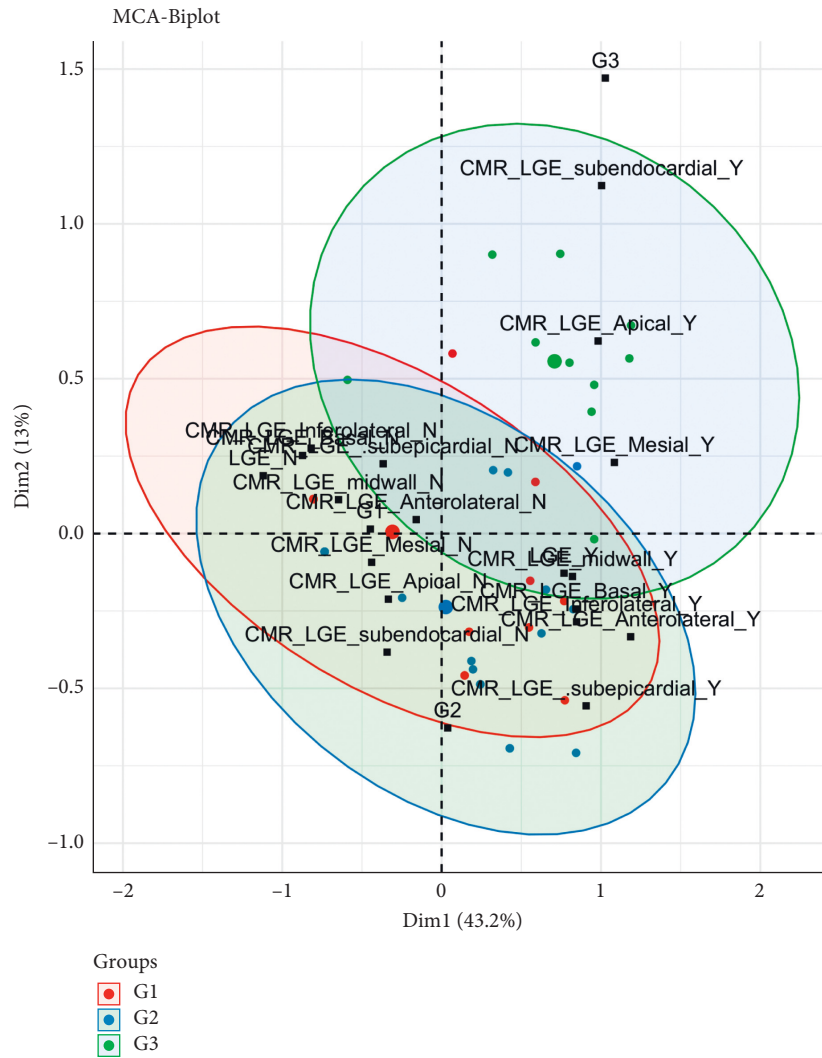


FIGURE 3: Multiple correspondence analyses of the variables associated with the presence and location of LGE within LVEF groups. It shows the difference between the variables associated with G3 versus G2 and G1 groups.

Furthermore, the VD telesystolic volume and VD telesystolic volume index were statistically higher in G3 patients ($p < 0.05$). Prominent inflammation, fibrosis, and vasculitis in the right chambers were shown in experimental models of mice infected with *T. cruzi*, even during the acute infection phase [30]. In humans, endomyocardial biopsies on the right side of the interventricular septum revealed histopathologic abnormalities in most patients with chronic Chagas disease [31, 32].

Edema was observed in 8 (9.8%) patients, 2 (5.4%) of G1, 4 (12.1%) of G2, and 2 (16.7%) of G3. It was observed mainly at the basal inferolateral segment in 7 (87.5%) cases. Edema distribution is represented in a 17-segment model in Figure 1(b). All patients with cardiac edema presented LGE, being that it was located more frequently in the subepicardium and mesocardium when compared with non-edema patients ($p < 0.05$). Greater LV telesystolic volume and LV telesystolic volume index were found in those patients ($p < 0.05$). Table 2 shows the clinical characteristics of patients with cardiac edema.

The presence of edema in the chronic phase of the disease was previously related with severe impairment of myocardial status [22] and may represent the evidence that the inflammation of Chagas disease is maintained for an extended period after the acute phase, as previously reported. Thus, edema finding is probably related to the persistence of an active inflammatory process in the chronic phase.

In Figure 3, it is possible to visualize a structural organization for the variables and categories in a dimensional space, which allows the identification of patterns in the data and associations between the investigated parameters. Although we observed a heterogeneous LGE pattern, as previously reported [26, 27], an association between belonging to G3 and the presence of LGE in the subendocardial segment in apical and mesial locations were found in the MCA analysis, whose first two dimensions accounted for almost 60% of the variability between groups. An association between belonging to G3 and the presence of LGE in the subendocardial segment in apical and mesial locations is easy to perceive in Figure 3. Although it seems that

belonging to G2 and presence of LGE in the midwall and subepicardial segments in a basal, inferolateral, and anterolateral locations are associated, this relation is not supported by the analysis. On the contrary, despite being in different quadrants, there is no clear division between the variables associated with G1 and G2 patients.

Our findings indicate that the concept of indeterminate form of Chagas disease, although valid for the collective prognostic evaluation of this group of patients, should be updated in the analysis of individual cases, considering the findings obtained by the application of more accurate diagnostic methods, such as CMR [14, 15, 18, 33–35]. So, even chagasic patients with little or no clinical manifestation of cardiac involvement and performing risk activities or requiring effort should be considered for further careful analysis in order to identify subclinical myocardial damage and risk assessment and prevention of cardiac dysfunction.

4. Conclusions

The aim of this study was to characterize CMR findings caused by Chagas at different stages of disease severity in Chagas-seropositive patients and solve the hypothesis that edema could occur in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and corresponds to the persistence of the inflammatory process in the myocardium. We found that edema can be found in patients with chagasic cardiomyopathy in the chronic stage. In later stages of cardiac dilation with low LVEF, the LGE pattern involves subendocardium and mid locations. Deteriorations of RV and LV are positively correlated without evidence of fibrosis in the RV.

Data Availability

The data used to support the findings of this study may be released upon application to the Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia, who can be contacted at gestion.conocimiento@fucsalud.edu.co.

Conflicts of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this paper.

Acknowledgments

Special thanks go to Tania Sánchez Vargas and the fellows: Dr. Lorena Gonzalez Russi, Dr. Juan Sebastián Salcedo, Dr. Camilo Calvache, and Dr. Leonor Mariño. The authors thank the financial support of the Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación-COLCIENCIAS, Colombia (Convocatoria 744/2016).

References

- [1] M. C. P. Nunes, W. Dones, C. A. Morillo, J. J. Encina, and A. L. Ribeiro, "Chagas disease," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 62, no. 9, pp. 767–776, 2013.
- [2] World Health Organization, "Chagas disease: control and elimination," *Sixty-third World Health Assembly*, vol. 1, pp. 1–4, 2010.
- [3] ACC Task Force Members, "ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR2010. Expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance a report of the American college of cardiology foundation task force on expert consensus documents," *Circulation*, vol. 121, no. 22, pp. 2462–2508, 2010.
- [4] K. Stergiopoulos, E. Shiang, and T. Bench, "Pregnancy in patients with pre-existing cardiomyopathies," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 58, no. 4, pp. 337–350, 2011.
- [5] Instituto Nacional de Salud, 2017, <http://www.ins.gov.co/temas-de-interes/Paginas/hagas.aspx>.
- [6] E. B. Falchetto, C. Simone, S. Costa, and C. E. Rochitte, "Diagnostic challenges of chagas cardiomyopathy and CMR imaging," *Global Heart*, vol. 10, no. 3, pp. 181–187, 2015.
- [7] M. A. Rossi, "The pattern of myocardial fibrosis in chronic chagas' heart disease," *International Journal of Cardiology*, vol. 30, no. 3, pp. 335–340, 1991.
- [8] C. Mady, R. H. Cardoso, A. C. Barretto, P. L. da Luz, G. Bellotti, and F. Pileggi, "Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to chagas' cardiomyopathy," *Circulation*, vol. 90, no. 6, pp. 3098–3102, 1994.
- [9] H. F. G. Freitas, P. R. Chizzola, A. T. Paes, A. C. P. Lima, and A. J. Mansur, "Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of chagas' heart disease," *International Journal of Cardiology*, vol. 102, no. 2, pp. 239–247, 2005.
- [10] A. P. Barbosa, A. Cardinalli Neto, A. P. Otaviano, B. F. Rocha, and R. B. Bestetti, "Comparação do desfecho entre a cardiopatia chagásica e a miocardiopatia dilatada idiopática," *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, vol. 97, no. 6, pp. 517–525, 2011.
- [11] R. B. Bestetti, O. C. Freitas, G. Muccillo, and J. S. M. Oliveira, "Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with chagas' disease," *European Heart Journal*, vol. 14, no. 12, pp. 1610–1614, 1993.
- [12] N. Mewton, C. Y. Liu, P. Croisille, D. Bluemke, and J. A. C. Lima, "Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 57, no. 8, pp. 891–903, 2011.
- [13] J. A. White and M. R. Patel, "The role of cardiovascular MRI in heart failure and the cardiomyopathies," *Cardiology Clinics*, vol. 25, no. 1, pp. 71–95, 2007.
- [14] G. J. Volpe, H. T. Moreira, H. S. Trad et al., "Left ventricular scar and prognosis in chronic chagas cardiomyopathy," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 72, no. 21, pp. 2567–2576, 2018.
- [15] C. E. Rochitte, P. F. Oliveira, J. M. Andrade et al., "Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with chagas' disease," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 46, no. 8, pp. 1553–1558, 2005.
- [16] C. E. Rochitte, M. S. Nacif, A. C. de Oliveira Júnior et al., "Cardiac magnetic resonance in chagas' disease," *Artificial Organs*, vol. 31, no. 4, pp. 259–267, 2007.
- [17] L. M. M. Uellendahl, "Detection of myocardial fibrosis by cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with chagas disease: correlation with clinical presentation and risk stratification," PhD. thesis, São Paulo: University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil, 2007, <http://www.teses.usp.br/teses/>.
- [18] T. Senra, B. M. Ianni, A. C. P. Costa et al., "Long-term prognostic value of myocardial fibrosis in patients with chagas cardiomyopathy," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 72, no. 21, pp. 2577–2587, 2018.

- [19] K. C. Wu, R. G. Weiss, D. R. Thiemann et al., "Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 51, no. 25, pp. 2414–2421, 2008.
- [20] H. Abdel-Aty, P. Boyé, A. Zagrosek et al., "Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 45, no. 11, pp. 1815–1822, 2005.
- [21] J.-P. Laissy, B. Messin, O. Varenne et al., "MRI of acute myocarditis," *Chest*, vol. 122, no. 5, pp. 1638–1648, 2002.
- [22] J. Steg, B. M. Ianni, C. Mady et al., "Myocardial tissue characterization in chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 17, no. 1, p. 97, 2015.
- [23] R Core Team, *R: A Language and Environment for Statistical Computing*, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2017, <https://www.R-project.org/>.
- [24] S. A. P. Palomino, V. D. Aiello, and M. L. Higuchi, "Systematic mapping of hearts from chronic chagasic patients: the association between the occurrence of histopathological lesions and *Trypanosoma cruzi* antigens," *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, vol. 94, no. 6, pp. 571–579, 2000.
- [25] J. Guarner, J. Bartlett, S. R. Zaki, M. J. Grijalva, D. G. Colley, and M. R. Powell, "Mouse model for chagas disease: immunohistochemical distribution of different stages of *Trypanosoma cruzi* in tissues throughout infection," *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 65, no. 2, pp. 152–158, 2001.
- [26] A. Regueiro, A. García-Álvarez, and M. Sitges, "Myocardial involvement in chagas disease: insights from cardiac magnetic resonance," *International Journal of Cardiology*, vol. 165, no. 1, pp. 107–112, 2013.
- [27] M. M. Noya-Rabelo, T. Larocca, A. Machado et al., "The presence and extension of myocardial fibrosis in the undetermined form of chagas' disease: a study using magnetic resonance," *Arquivos brasileiros de cardiologia*, vol. 110, no. 2, pp. 124–131, 2018.
- [28] M. D. C. P. Nunes, M. d. M. Barbosa, V. A. A. Brum, and M. O. D. C. Rocha, "Morphofunctional characteristics of the right ventricle in chagas' dilated cardiomyopathy," *International Journal of Cardiology*, vol. 94, no. 1, pp. 79–85, 2004.
- [29] M. M. Barbosa, M. O. C. Rocha, and D. F. Vidigal, "Early detection of left ventricular contractility abnormalities by two-dimensional speckle tracking strain in chagas' disease," *Echocardiography*, vol. 31, no. 5, pp. 623–630, 2014.
- [30] L. A. Jelicks, S. M. Factor, V. L. Braunstein et al., "Application of cardiac gated magnetic resonance imaging in murine chagas' disease," *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 61, no. 2, pp. 207–214, 1999.
- [31] C. Mady, A. C. Barretto, N. Stolf et al., "Endomyocardial biopsy in the indeterminate form of chagas' disease," *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, vol. 36, no. 6, pp. 387–390, 1981.
- [32] H. A. Carrasco Guerra, E. Palacios-Prü, C. Dagert de Scorza, C. Molina, G. Inglessis, and R. V. Mendoza, "Clinical, histochemical, and ultrastructural correlation in septal endomyocardial biopsies from chronic chagasic patients: detection of early myocardial damage," *American Heart Journal*, vol. 113, no. 3, pp. 716–724, 1987.
- [33] A. Pazin-Filho, M. M. D. Romano, O. C. Almeida-Filho et al., "Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with chagas' disease have adverse prognostic implications," *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, vol. 39, no. 4, pp. 483–487, 2006.
- [34] D. G. Strauss, S. Cardoso, J. A. C. Lima, C. E. Rochitte, and K. C. Wu, "ECG scar quantification correlates with cardiac magnetic resonance scar size and prognostic factors in chagas' disease," *Heart*, vol. 97, no. 5, pp. 357–361, 2011.
- [35] J. González, J. P. Fragola, F. Azzato, and J. Milei, "La muerte súbita no es frecuente en la enfermedad de chagas crónica sin cardiopatía demostrable," *Revista Argentina de Cardiología*, vol. 87, no. 1, pp. 52–54, 2019.



