



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Perfil Clínico y Afectación Cardiológica en
Pacientes con Enfermedad de Chagas de
Área no Endémica: Implicaciones para un Uso
Racional de Pruebas Complementarias**

D^a Cristina González Cánovas

2020



**PERFIL CLÍNICO Y AFECTACIÓN CARDIOLÓGICA
EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CHAGAS DE
ÁREA NO ENDÉMICA: IMPLICACIONES PARA UN
USO RACIONAL DE PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

**Tesis para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía**

Presentada por
D^a Cristina González Cánovas

Dirigida por
Prof. Dr. D. Gonzalo de la Morena Valenzuela
Prof. Dr. D. Francisco José Pastor Pérez
Prof. Dr. D. Manuel Segovia Hernández

UNIVERSIDAD DE MURCIA
Escuela Internacional de Doctorado

Murcia 2020



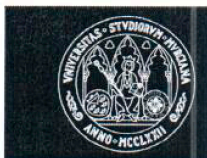
UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Manuel Segovia Hernández, Catedrático de Universidad del Área de Microbiología en el Departamento de Genética y Microbiología de la Facultad de Medicina, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Perfil clínico y afectación cardiológica en pacientes con enfermedad de Chagas de área no endémica: Implicaciones para un uso racional de pruebas complementarias", realizada por D. Cristina González Cánovas, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 13 de Diciembre de 2019

Mod:T-20



D. Francisco José Pastor Pérez, Doctor de Universidad del Área de Cardiología en el Departamento de Medicina Interna, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Perfil clínico y afectación cardiológica en pacientes con enfermedad de Chagas de área no endémica: Implicaciones para un uso racional de pruebas complementarias", realizada por D. Cristina González Cánovas, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 13 de Diciembre de 2019



fransto

Valenzuela

UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Gonzalo de la Morena Valenzuela, Doctor de Universidad del Área de Cardiología en el Departamento de Medicina, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Perfil clínico y afectación cardiológica en pacientes con enfermedad de Chagas de área no endémica: Implicaciones para un uso racional de pruebas complementarias", realizada por D. Cristina González Cánovas, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 13 de Diciembre de 2019

Mod:T-20

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo es fruto del esfuerzo de muchas personas.

En primer lugar me gustaría agradecer la colaboración inestimable de la Unidad de Medicina Tropical del Hospital Virgen de la Arrixaca, con especial mención al Dr Bartolomé Carrilero, sin su ayuda, sus acertadas sugerencias y su guía la presente tesis no hubiera sido posible.

Me gustaría reseñar la ayuda de la Sección de Imagen Cardíaca del HCUVA por su colaboración desinteresada en todos los estudios de Imagen y por hacerme sentir siempre como en casa. A la Dra Josefa González Carrillo me gustaría agradecerle su actitud siempre dispuesta y su impagable colaboración con los estudios de Resonancia Cardíaca. Mi agradecimiento hacia al Dr Daniel Saura va más allá de este trabajo, ha sido un estímulo continuo desde mis años de formación y su extraordinaria generosidad conmigo una constante que agradeceré siempre. Él es el motor real del presente proyecto.

A mis directores de tesis a quienes debo sin duda este trabajo. Al Dr Manuel Segovia por abrirme las puertas de su unidad y del conocimiento de la Enfermedad de Chagas de manera tan desinteresada. Al Dr Gonzalo de la Morena por haberme iniciado en la ecocardiografía desde mis años de residente, por su paciencia, su disponibilidad para ayudarme, su espíritu constructivo y por ser un acicate constante para mejorar no solo a nivel profesional. Al Dr Francisco José Pastor por haber sido mi guía durante todo el proceso, por haberme ayudado tanto cuando más perdida estaba, por su serenidad, por haber hecho crecer y mejorar el proyecto inicial y por ser un espejo en el que reflejarse tanto profesional como personalmente.

A mis padres Alfredo y M^a del Carmen porque una parte importante del trabajo les corresponde, por haber apostado siempre por mi educación, por haber creído en mi de forma ciega y por haberme dado soporte siempre que lo he necesitado. A mis hermanos María y Alfredo porque creo que el camino sin ellos no hubiera sido el mismo o al menos no tan divertido.

A mi marido Gonzalo, el pilar de mi vida, por haberme acompañado y arropado tanto estos años, sin él hubiera sido imposible.

A mis hijas Marta y Cristina porque sus risas y abrazos son el motor de mi mundo.

Esta tesis se la dedico a mi familia y amigos.

ABREVIATURAS

AI:	Aurícula izquierda
AIT:	Accidente isquémico transitorio
BAV:	Bloqueo auriculoventricular
BCRDHH:	Bloqueo completo de rama derecha del Haz de His
BCRIHH:	Bloqueo completo de rama izquierda del Haz de His
DM:	Diabetes mellitus
DTDVI:	Diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo
DTSVI:	Diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo
EC:	Enfermedad de Chagas
ECG:	Electrocardiograma
ELISA:	Enzimoimmunoensayo
ETT:	Ecocardiograma transtorácico
FEVI:	Fracción de eyección de ventrículo izquierdo
FRCV:	Factores de riesgo cardiovascular
HAI:	Hemoaglutinación indirecta
HBAI:	Hemibloqueo anterior izquierdo
HTA:	Hipertensión arterial
HBP:	Hemibloqueo posterior izquierdo
HVI:	Hipertrofia ventricular izquierda
IC:	Insuficiencia cardiaca
IFI:	Inmunofluorescencia indirecta
IT:	Insuficiencia tricuspídea
LPM:	Latidos por minuto

MS:	Muerte súbita
MC:	Miocardiopatía chagásica
PCR:	Reacción en cadena de la polimerasa
PP:	Pared posterior
QTc:	Intervalo QT corregido
RMNc:	Resonancia magnética cardiaca
RTG:	Realce tardío de gadolinio
SIV:	Grosor de septo interventricular
VD:	Ventrículo derecho
VI:	Ventrículo izquierdo
VTDVD:	Volumen telediastólico de ventrículo derecho
VTSVD:	Volumen telesistólico de ventrículo derecho
VTDVI:	Volumen telediastólico de ventrículo izquierdo
VTSVI:	Volumen telesistólico de ventrículo izquierdo

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	11
ABREVIATURAS	15
ÍNDICE DE TABLAS	25
ÍNDICE DE FIGURAS	29
1. INTRODUCCIÓN	33
1.1. El parásito	35
1.2. Epidemiología	36
1.3. Etiopatogenia	38
1.4. Manifestaciones clínicas	40
1.4.1. Fase aguda.....	41
1.4.2. Fase crónica.....	42
1.4.2.1. Forma crónica indeterminada	42
1.4.2.2. Forma crónica digestiva	42
1.4.2.3. Forma crónica cardiaca.....	42
1.5. Diagnóstico	45
1.5.1. Diagnóstico parasitológico.....	45
1.5.2. Diagnóstico serológico.....	46
1.6. Exploraciones complementarias en la miocardiopatía chagásica	46
1.6.1. Electrocardiograma	46
1.6.2. Ecocardiografía	50
1.6.3. Resonancia magnética cardiaca	52
2. JUSTIFICACIÓN.....	57
3. HIPÓTESIS	61
3.1. Hipótesis principal	63
3.2. Hipótesis secundaria	63

4. OBJETIVOS.....	65
4.1. Objetivos primarios	67
4.2. Objetivos secundarios.....	67
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	69
5.1. Diseño del estudio	71
5.2. Ámbito y población de estudio	71
5.3. Datos demográficos, antropométricos y clínicos	71
5.4. Procedimientos diagnósticos	73
5.4.1. Electrocardiograma	73
5.4.2. Ecocardiografía	75
5.4.3. Resonancia magnética cardíaca	76
5.5. Variables de seguimiento.....	78
5.6. Análisis estadístico	79
5.7. Aspectos éticos	80
6. RESULTADOS.....	81
6.1. Descripción de los pacientes	84
6.2. Características electrocardiográficas	86
6.2.1. ECG basal poblacional.....	86
6.2.2. Análisis electrográfico por subgrupos	87
6.2.3. Score de Selvester modificado.....	88
6.3. Características ecocardiográficas.....	90
6.4. Hallazgos de resonancia magnética cardíaca.....	92
6.5. Correlación de la fibrosis por RMNc con otras pruebas diagnósticas	95
6.5.1. Electrocardiograma convencional.....	95
6.5.2. Ecocardiografía	99
6.6. Score de Selvester y pruebas de imagen.....	102
7. EVENTOS CLÍNICOS	105
8. DISCUSIÓN.....	111
8.1. Características poblacionales basales	114
8.2. Características electrocardiográficas	115

8.3. Características ecocardiográficas.....	115
8.4. Hallazgos por RMNc.....	116
8.5. Uso racional de las pruebas.....	118
8.5.1. Paciente con ECG normal.....	119
8.5.2. Paciente con ECG anormal.....	121
8.5.3. Algoritmo propuesto de manejo	122
9. LIMITACIONES.....	125
10. CONCLUSIONES.....	129
11. BIBLIOGRAFÍA	133

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Distribución de las distintas anomalías halladas en las pruebas complementarias en la población	83
Tabla 2.	Características clínicas basales de la población.....	85
Tabla 3.	Características electrocardiográficas basales y prevalencia de alteraciones electrocardiográficas	86
Tabla 4.	Características electrocardiográficas basales y comparativa entre distintos subgrupos	88
Tabla 5.	Prevalencia de alteraciones electrocardiográficas por subgrupos.....	88
Tabla 6.	Puntuaciones medias por subgrupos y número de pacientes con ECG score \geq 2.....	89
Tabla 7.	Características basales de ecocardiografía	90
Tabla 8.	Características basales de la ecocardiografía por subgrupos.....	92
Tabla 9.	Características basales de RMNc en la población	93
Tabla 10.	Características basales de RMNc en la población	94
Tabla 11.	Distribución de la población en función de la presencia de RTG y alteraciones en el electrocardiograma	97
Tabla 12.	Distribución de los pacientes en función de la presencia de RTG superior al 6% y presencia de anomalías en el electrocardiograma.....	97
Tabla 13.	Distribución de los pacientes en función de la presencia de RTG superior al 10% y presencia de anomalías en el electrocardiograma.....	98
Tabla 14.	Valores obtenidos del rendimiento diagnóstico del ECG para la detección de cualquier anomalía en ECG y fibrosis del 6 y 10% respectivamente	98
Tabla 15.	Tabla resumen de las características de los pacientes con fibrosis miocárdica sin alteraciones en ECG basal	98
Tabla 16.	Distribución de los pacientes en función de la presencia de fibrosis miocárdica y alteraciones ecocardiográficas	100

Tabla 17. Distribución de los pacientes en función de la presencia de fibrosis miocárdica superior al 6% y alteraciones ecocardiográficas	100
Tabla 18. Distribución de los pacientes en función de la presencia de fibrosis miocárdica superior al 10% y alteraciones ecocardiográficas	101
Tabla 19. Valores obtenidos del rendimiento diagnóstico del ecocardiograma para la detección de cualquier anomalía en ECG y fibrosis del 6 y 10% respectivamente	101
Tabla 20. Tabla resumen de la distribución del RTG, así como la extensión del mismo en pacientes con fibrosis superior al 6% con ecocardiografía normal	101
Tabla 21. Tabla resumen de las características de los pacientes sin fibrosis miocárdica con alteraciones en ecocardiografía basal	102
Tabla 22. Puntos de corte óptimos del ECG score estimados mediante curvas ROC para la detección de cualquier grado de disfunción ventricular, presencia de fibrosis y de presencia de fibrosis superior al 6 y al 10% respectivamente.....	102
Tabla 23. Eventos clínicos con el ECG score; FEVI por ecocardiografía y presencia de RTG en RMNc correspondiente.....	108

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Ciclo de vida de <i>T. cruzi</i>	36
Figura 2.	Extraído de: Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy.....	37
Figura 3.	Etiopatogenia de la afectación cardíaca en la Enfermedad de Chagas	40
Figura 4.	Signo de Romãña.....	41
Figura 5.	Ejemplos de ECG de la muestra	47
Figura 6.	Sistema de puntuación de Score de Selvester	49
Figura 7.	Imagen de aneurisma apical en ecocardiografía (plano de 4 cámaras modificado)	50
Figura 8.	Evaluación de función diastólica.....	51
Figura 9.	Ejemplos de distintos tipos de realce de la muestra	54
Figura 10.	Factores pronósticos contenidos en el score de Rassi y puntaje específico.....	56
Figura 11.	Distribución de los pacientes en los subgrupos predeterminados tras la inclusión.....	84
Figura 12.	Distribución del tratamiento en la población.....	85
Figura 13.	Prevalencia de las distintas alteraciones de la conducción AV en la población.....	87
Figura 14.	Distribución de puntuaciones en la población	89
Figura 15.	Distribución de las alteraciones segmentarias de la contractilidad en los pacientes pertenecientes al grupo 3	91
Figura 16.	Distribución de la fibrosis por segmentos	94
Figura 17.	Valores medios de realce en pacientes según presentaran ECG normal o anormal	95
Figura 18.	Valor medio de miocardio fibrótico según puntuación obtenida en el score de Selvester modificado	96

Figura 19. Correlación entre las puntuaciones electrocardiográficas y el porcentaje de realce tardío de gadolinio	96
Figura 20. Valores medios de realce en pacientes según presentaran ecocardiografía normal o anormal.....	100
Figura 21. Curva ROC para la detección de valor óptimo del ECG score que predice la presencia de anomalías en el ecocardiograma	103
Figura 22. Curva ROC para la detección de valor óptimo del ECG score que predice la presencia de cualquier realce tardío	103
Figura 23. Curva ROC para la detección de valor óptimo del ECG score que predice la presencia de fibrosis superior al 6%.....	104
Figura 24. Curva ROC para la detección de valor óptimo del ECG score que predice la presencia de realce tardío superior al 10%	104
Figura 25. Supervivencia libre de eventos en la población global.....	107
Figura 26. Curva de Kaplan-Meier comparando tasa de eventos acumulados según la presencia de anomalías en ECG	109
Figura 27. Curva de Kaplan-Meier comparando tasa de eventos acumulados según la presencia de anomalías en la ecocardiografía	109
Figura 28. Algoritmo de manejo propuesto en la consulta de cardiología de un área no endémica	123

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas (EC), también conocida como tripanosomiasis americana, es una enfermedad producida por *Trypanosoma cruzi*, un protozoo hemoflagelado perteneciente al orden de los Kinetoplastida. El parásito es transmitido a animales vertebrados y a los seres humanos a través de insectos vectores que se localizan en el área geográfica comprendida entre el sur de Estados Unidos y el norte de Argentina y Chile.

Esta enfermedad parasitaria, descubierta por el Dr Carlos Chagas en 1909, quien describió por primera vez el parásito, el ciclo y la enfermedad¹, continúa constituyendo un problema sanitario de primera magnitud. Se estima que en la actualidad existen unas 8 millones de personas crónicamente infectadas en el mundo, con una incidencia anual de 50.000 casos² y una población en riesgo de contraer la infección de 28 millones de personas. Es la causa más frecuente de cardiomiopatía en América Latina y supone la principal causa de muerte cardiovascular en pacientes latinoamericanos con edades comprendidas entre los 30 y los 50 años.³ Sin embargo, pese al gran impacto socioeconómico que genera, continúa siendo una enfermedad olvidada, habiendo sido reconocida por la OMS como unas de las 17 enfermedades tropicales desatendidas del mundo.

1.1. EL PARÁSITO

T. cruzi posee un ciclo de vida complejo que precisa de la infección de un huésped vertebrado y la transmisión por insectos vectores (figura 1). Este parásito pasa por tres estadios morfológicos principales, con una forma no flagelada (amastigote), de vida intracelular, y 2 formas flageladas: epimastigote y tripomastigote. La forma epimastigote se reproduce en el insecto vector donde se diferencia para dar lugar a los tripomastigotes metacíclicos, que tienen capacidad de infectar al hospedador vertebrado. El insecto vector pica en una zona expuesta de la piel y defeca cerca de la picadura. Los parásitos liberados penetran en el organismo cuando la persona picada se rasca introduciendo los tripomastigotes en el torrente sanguíneo. Una vez en el interior del vertebrado, los tripomastigotes son capaces de penetrar en una gran variedad de tipos celulares donde se transforman en amastigotes, los cuales sufren varios ciclos de división. Seguidamente, los amastigotes se diferencian a tripomastigotes sanguíneos que son liberados tras la ruptura de la célula anfitriona, iniciando el siguiente ciclo de infección (figura 1).

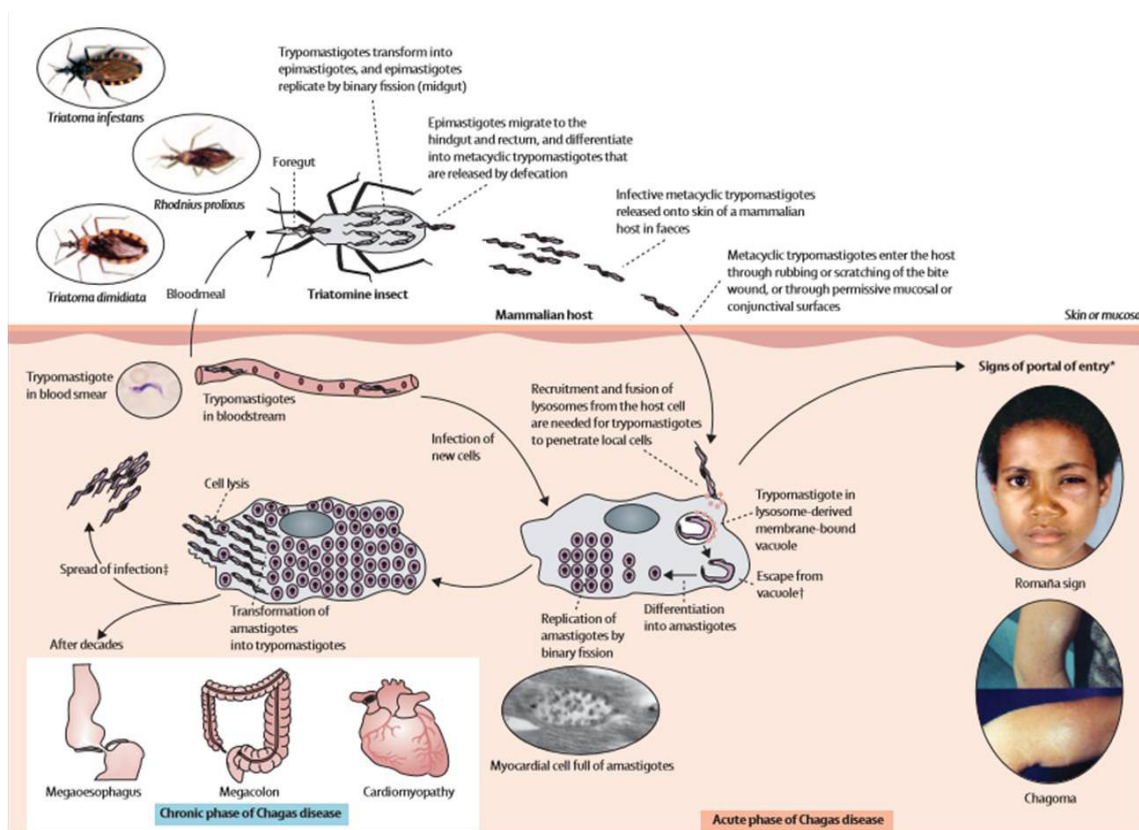


Figura 1. Extraído de Chagas disease. Lancet 2010;375:1388-402.⁴

En los países en los que la enfermedad es endémica, más del 80% de las infecciones se producen a través de la picadura de insectos hematófagos triatomíneos, que por lo general viven en las grietas de viviendas rurales o periurbanas. Sin embargo, en las áreas urbanas y en zonas no endémicas la principal vía de transmisión es la transfusión sanguínea⁵. Es por ello, que en España existe legislación específica con respecto al cribado en los bancos de sangre desde el año 2005⁶.

Otras formas de transmisión descritas en áreas no endémicas son la vertical, ampliamente documentada en España⁷⁻⁹ y el trasplante de órgano sólido.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La EC está ampliamente distribuida desde el sur de EEUU hasta el norte de Chile y Argentina, afectando a 21 países del continente americano. Sin embargo, dentro del área endémica existen marcadas diferencias en la prevalencia de EC. Por ejemplo, se estima que afecta al 18-20% de la población boliviana (aproximadamente 1,200,000 personas), mientras que en Brasil la tasa de prevalencia se encuentra en torno al 1,3% de la población (3-5 millones de personas).

Para comprender la magnitud del problema, basta reseñar que a causa de la morbimortalidad que genera, la EC produce la pérdida anual de 670,000 años-ajustados por discapacidad¹⁰ y un coste anual estimado de 7,200,000,000 de dólares americanos, siendo la enfermedad parasitaria con mayor repercusión socioeconómica¹¹.

Sin embargo, pese a ser una enfermedad endémica del continente americano, no es un problema de salud circunscrito a América Latina. En los últimos años, debidos a los flujos migratorios, ha cambiado de forma sustancial la epidemiología de la enfermedad, con aparición de casos (fundamentalmente formas crónicas) no sólo en áreas urbanas de países endémicos, sino también en países que reciben inmigrantes infectados¹². En la actualidad, se estima que viven en Europa unos 3,5 millones de ciudadanos de origen latinoamericano¹³. De todos los países europeos, España es el que recibe el mayor número de inmigrantes de origen latinoamericano, con algo más de la mitad del flujo migratorio seguida de Italia, Francia y Reino Unido, lo que la convierte en el país europeo con más casos de infección crónica¹⁴ (ver figura 2). En la actualidad se estima que en España residen 47,743 personas infectadas¹².

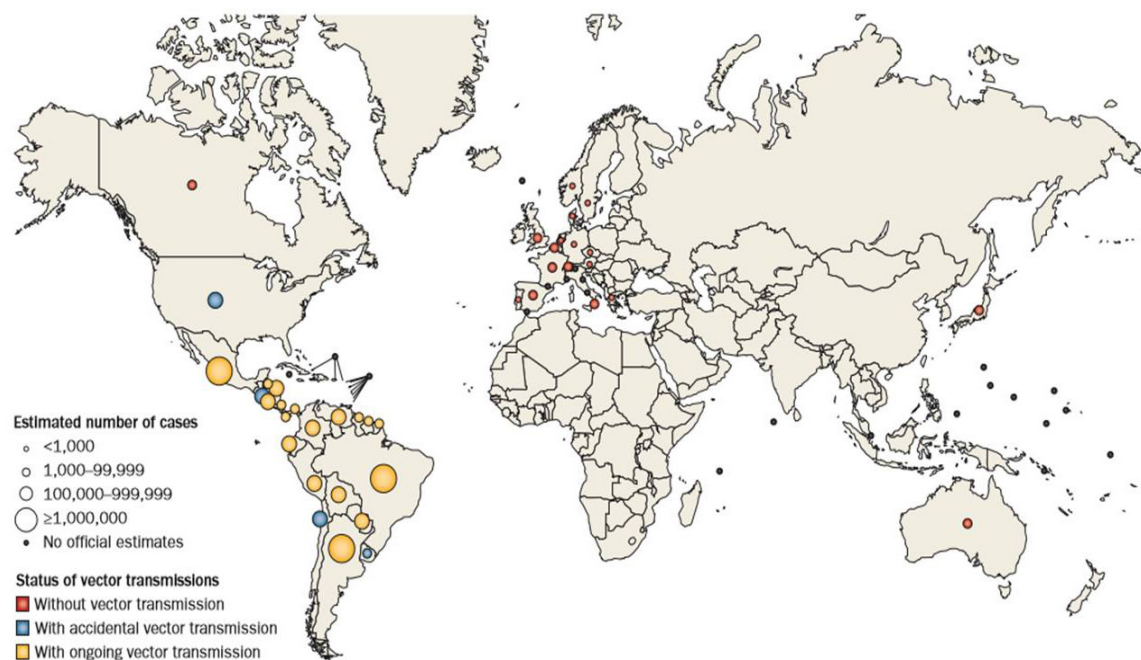


Figura 2. Extraído de: *Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy*. *Nat. Rev. Cardiol.* 9, 576–589 (2012)¹⁵

1.3. ETIOPATOGENIA

La historia natural de la EC comprende 2 fases clínica y serológicamente bien diferenciadas: una fase aguda y otra crónica. En la fase aguda de la infección se produce una elevada parasitemia en la sangre del individuo infectado que es casi abolida por el sistema inmune del huésped, transformando la infección aguda en una infección crónica persistente de bajo grado¹⁶.

El daño tisular durante la fase aguda se produce por la capacidad de replicación intracelular del parásito y la propia respuesta inmunoinflamatoria del huésped, fundamentalmente mediada por Linfocitos T CD4+ y CD8+⁴.

Dicha respuesta inmune va ser capaz de producir una contención de la infección, con una práctica desaparición de la parasitemia. Pese a esta abolición inicial de la parasitemia el parásito es capaz de sobrevivir de forma indefinida en los tejidos del huésped. Esta situación de equilibrio entre parásito y huésped puede mantenerse durante años, incluso décadas, y de ella depende en buena medida el curso de la enfermedad. Sin embargo, en el caso de que la respuesta inmune se muestre ineficiente (como por ejemplo en pacientes inmunodeprimidos) o que pueda paradójicamente producir daño tisular se producirá una progresión a la fase crónica de la enfermedad, ya sea hacia la forma cardíaca o la digestiva.

En cuanto a la patogenia de la fase crónica cardíaca existen numerosos aspectos aún por aclarar, pero en la actualidad existe consenso en que esta sería producida por la interacción de diferentes mecanismos¹⁷:

- **Disautonomía:** Desde la descripción de la enfermedad, numerosos estudios han documentado la presencia de alteraciones autonómicas en estos pacientes, fundamentalmente una importante pérdida neuronal intramural¹⁸ parasimpática. Esta despoblación neuronal, demostrada desde fases precoces de la enfermedad con gammagrafía con MIBG I 123¹⁹, está desencadenada por el proceso inflamatorio y la presencia de autoanticuerpos que producen una regulación a la baja o desensibilización de los receptores muscarínicos.

La denervación parasimpática conduce a un riesgo aumentado de muerte súbita, a un cronotropismo deficiente con inadaptación al esfuerzo y posiblemente a una predisposición a la aparición de vasoespasmo coronario.²⁰

- Alteraciones de la microcirculación: La hipótesis de que los pacientes con EC presentan importantes alteraciones en la regulación del flujo coronario que desembocan en hipoperfusión crónica y, que por tanto, parte importante del daño cardiaco se explica por isquemia está en la actualidad ampliamente aceptada. Histológicamente se han detectado en estos pacientes microtrombos plaquetarios y marcada inflamación perivascular que conduce a obliteración arteriolar²¹. Asimismo es de reseñar que el dolor torácico anginoso con arterias epicárdicas sin lesiones angiográficamente significativas es una situación frecuente, habiéndose demostrado en esos pacientes isquemia mediante técnicas de medicina nuclear.

Otro hallazgo que sustenta la teoría isquémica es que las zonas más frecuentemente afectadas son el ápex y los segmentos basales inferolaterales, zonas de irrigación terminal en territorios frontera de 2 arterias coronarias (ápex entre la descendente anterior y la coronaria derecha y segmentos inferolaterales entre la coronaria derecha y circunfleja).

- Daño tisular directo por el parásito: Esta teoría, desechada durante un tiempo por la baja carga parasitaria detectada en el interior de miocitos y la aparente falta de relación topográfica entre los nidos parasitarios y los focos inflamatorios en estudios clásicos, ha sido retomada tras haberse demostrado con nuevas técnicas inmunohistoquímicas o PCR la presencia del parásito, así como que las reinfecciones parecen modificar el curso de la enfermedad.
- Daño miocárdico inmunomediado: El mecanismo por el cual se produce este daño no ha sido dilucidado de forma completa. El infiltrado inflamatorio característico de la EC presenta áreas de miocitolisis y fibrosis reparativa, mostrando histológicamente las características de una reacción de hipersensibilidad tardía, puesto que en dicho infiltrado prevalecen las células mononucleares. Además se ha demostrado la presencia de depósitos de inmunoglobulinas y de complemento en muestras de pacientes afectados de la forma cardiaca de la enfermedad.

Todos estos mecanismos interactúan (ver Figura 3) produciendo finalmente una cardiomiopatía inflamatoria caracterizada por distintos grados de miocarditis de acuerdo con el estadio de la enfermedad. Los datos actuales de la literatura sugieren que dicha inflamación miocárdica juega un papel fundamental en la destrucción de miocitos, la

aparición de fibrosis y progresión de la enfermedad. Histológicamente, el miocardio de los pacientes muestra una miocarditis difusa con focos inflamatorios compuestos fundamentalmente por linfocitos T y macrófagos y prominentes focos de fibrosis.

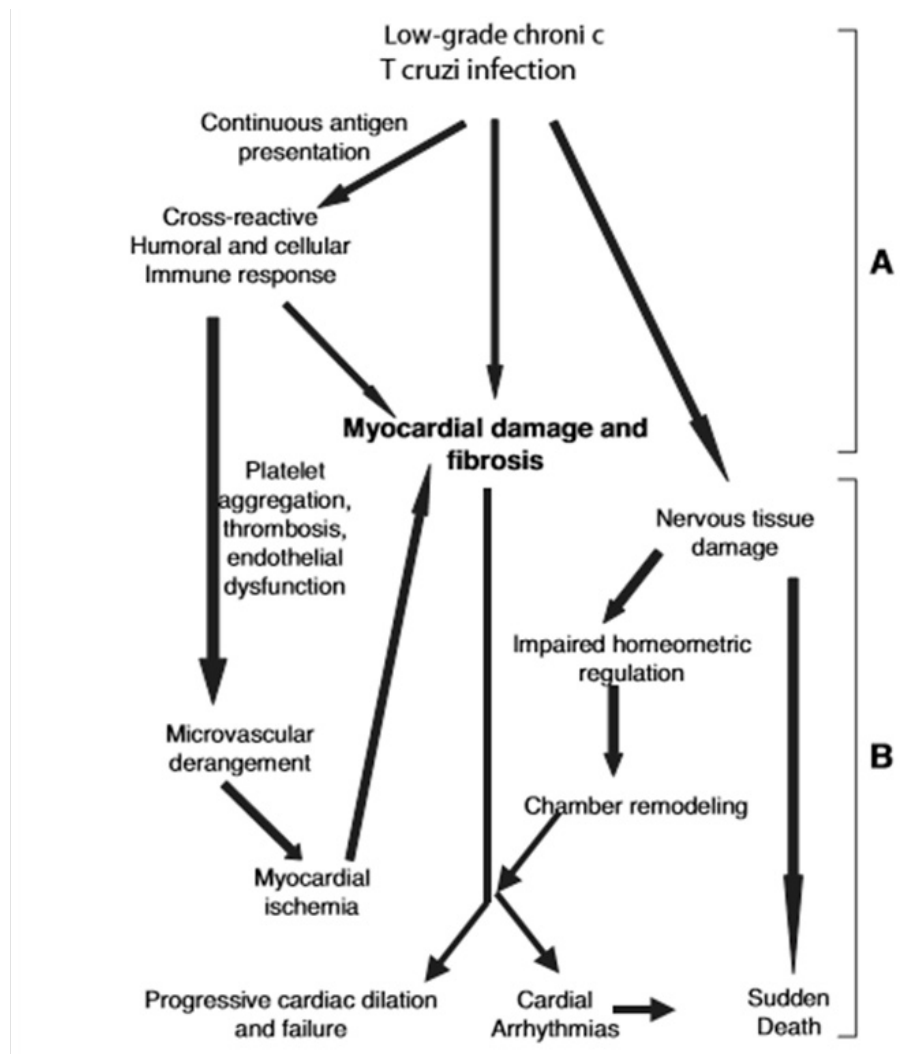


Figura 3. Extraído de “Pathogenesis of Chronic Chagas heart disease. Circulation. 2007;115:1109-1123¹⁷.”

1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La evolución clínica de la EC pasa, como ya ha sido comentado, por dos etapas sucesivas: una fase aguda y otra crónica¹⁶. La fase inicial de la infección dura entre 4-8 semanas y la fase crónica persiste durante toda la vida del huésped⁴. Esta última a su vez se puede dividir en forma crónica indeterminada, cardíaca, digestiva o mixta.

1.4.1. Fase aguda

La fase aguda ocurre tras la transmisión vectorial, transmisión por hemoderivados infectados o reagudización de infección crónica en un paciente inmunodeprimido.

En el caso de transmisión por insectos, la fase aguda comienza entre 5 y 14 días después de la picadura. Se caracteriza por presentar parasitemia detectable en sangre periférica mediante exámenes parasitológicos directos. Los síntomas generalmente están ausentes o son de escasa relevancia. La presentación aguda grave en forma de miopericarditis, derrame pericárdico o meningoencefalitis es excepcional¹⁶. En los pacientes sintomáticos las manifestaciones más frecuentes incluyen induración y eritema local a nivel de la puerta de entrada (chagoma), fiebre, adenopatías generalizadas, edema facial y de miembros inferiores y hepatoesplenomegalia. El signo de Romaña –edema indoloro periorbitario unilateral con adenopatía satélite preauricular– es uno de los chagomas más característicos y clásicamente considerado como uno de los síntomas patognomónicos de la fase aguda de la enfermedad (figura 4).



Figura 4. Signo de Romaña. Fuente WHO/TDR

En el supuesto de infección aguda relacionada con la transfusión de hemoderivados o trasplante de órgano sólido el periodo de incubación puede alcanzar hasta los 4 meses y numerosos factores, incluyendo la inmunosupresión, pueden incrementar la severidad de los síntomas.

La EC congénita, con una tasa de transmisión vertical del 1-10% de madres infectadas, es generalmente asintomática requiriendo screening de laboratorio para su diagnóstico. En los casos de presentar síntomas estos son por lo general leves, aunque en los casos graves estos se pueden presentar en cualquier momento de la gestación en forma de abortos, prematuridad, CIR, anemia severa, síntomas neurológicos o insuficiencia respiratoria.²²

1.4.2. Fase crónica

Las manifestaciones agudas de la infección por *T. cruzi* desaparecen de forma espontánea en casi todos los enfermos, en el transcurso de unas 4-8 semanas dando paso a la fase crónica, que incluye tanto la forma crónica indeterminada como formas sintomáticas. Las manifestaciones clínicas, que aparecen décadas después de la primoinfección, pueden ser de diferente gravedad; afectando a diferentes órganos, principalmente corazón y sistema digestivo⁴.

1.4.2.1. Forma crónica indeterminada

Esta fase de la enfermedad está caracterizada por la ausencia de síntomas, la presencia de infección demostrada por test serológicos o parasitológicos y la normalidad de exploraciones complementarias (Electrocardiograma, radiografía de tórax y tránsito baritado). Aproximadamente el 50% de la población infectada de áreas endémicas se encuentra en este estadio con una supervivencia superponible al resto de la población²³.

Sin embargo, aproximadamente un tercio de estos pacientes desarrollarán enfermedad chagásica crónica sintomática a lo largo de las siguientes 1-3 décadas^{16,24}, esta fase dura el resto de la vida del paciente y sí se asocia a una supervivencia reducida^{25,26}.

1.4.2.2. Fase crónica digestiva

Las manifestaciones gastrointestinales crónicas de la EC son, principalmente, una consecuencia de una lesión del sistema nervioso entérico causada por la infección por *T. cruzi*, produciendo como lesiones digestivas más frecuentes megaesófago y megacolon. La prevalencia de la afectación gastrointestinal varía en función de las distintas regiones, encontrándose de forma casi exclusiva al sur de la cuenca amazónica, donde presenta una prevalencia general en torno a un 8% en el caso de afectación colónica y un 5% en el caso de la esofágica. El pronóstico de estos pacientes es generalmente bueno, excepto en aquellos pacientes que desarrollan complicaciones tales como cáncer esofágico, vólvulos u obstrucción intestinal.

1.4.2.3. Enfermedad de Chagas crónica cardíaca

La forma cardíaca de la EC se caracteriza por tratarse de una miocarditis crónica que afecta a las 4 cámaras cardíacas y al sistema de conducción¹⁵. Se trata de la

complicación más común y grave de la EC. Se presenta en el 20-40% de los individuos afectados de forma crónica de la enfermedad¹⁶ tras un periodo que suele oscilar entre 10 y 30 años tras la primoinfección. En áreas endémicas, se estima que un 2-5% de los pacientes en fase crónica indeterminada progresan anualmente a la forma cardíaca de la enfermedad²⁷.

La miocardiopatía chagásica (MC) crónica presenta 3 manifestaciones clínicas básicas que pueden coexistir en el mismo paciente: insuficiencia cardíaca (IC), arritmias y fenómenos tromboembólicos. La presentación clínica varía ampliamente dependiendo de la duración de la de la enfermedad y la extensión del daño miocárdico²⁸.

Las manifestaciones más precoces de la enfermedad suelen ser alteraciones del sistema de conducción, siendo la más frecuente de ellas la presencia de bloqueo completo de rama derecha asociado o no a hemibloqueo anterior¹⁶. Posteriormente, es típica la aparición de alteraciones segmentarias de la contractilidad localizadas fundamentalmente a nivel inferolateral y apical (donde es característico, aunque infrecuente, encontrar aneurismas)²⁹. Finalmente, la disfunción sistólica constituye la manifestación final de la enfermedad y suele ir precedida de disfunción diastólica.

La miocardiopatía dilatada chagásica es la forma clínica más grave de la enfermedad, con un pronóstico infausto a corto plazo²⁵, incluso comparado con pacientes con miocardiopatía dilatada no chagásica^{30,31}. El daño miocárdico no está restringido al ventrículo izquierdo (VI), siendo relativamente frecuente la afectación biventricular y está descrita la afectación de ventrículo derecho (VD) en ausencia de cardiopatía izquierda. Al igual que en otras cardiomiopatías, la presencia de disfunción de VD ensombrece el pronóstico³².

Para un mejor seguimiento clínico se recomienda clasificar a los pacientes en distintos estadios de la enfermedad. Clásicamente se ha utilizado la clasificación de Kuschnir³³ que divide a los pacientes en 4 estadios:

- Estadio 0: pacientes con serología positiva, ECG normal, sin cardiomegalia y asintomáticos.
- Estadio I: pacientes con serología positiva y ECG patológico, especialmente portadores de alteraciones de conducción intraventricular y/o extrasistolia ventricular, sin cardiomegalia ni IC.

- Estadio II, pacientes que, además de la serología y de las alteraciones electrocardiográficas, presentan cardiomegalia moderada sin síntomas ni signos de IC.
- Estadio III, pacientes con IC clínica.

Posteriormente, y dada la amplia disponibilidad actual de la ecocardiografía, han surgido distintas clasificaciones, siendo la clasificación del consenso de Brasil una de las más utilizadas globalmente³⁴:

- Estadio A: Pacientes sin síntomas de IC y sin cardiopatía estructural (ECG, Rx y ecocardiograma normales).
- Estadio B: Pacientes con cardiopatía estructural sin síntomas de IC.
 - ✓ B1: Pacientes con alteraciones electrocardiográficas (trastornos de conducción o arritmias), pudiendo presentar alteraciones ecocardiográficas discretas (anormalidades de la contractilidad regional), sin embargo la función sistólica global es normal.
 - ✓ B2: pacientes con disfunción sistólica global (fracción de eyección del VI reducida).
- Estadio C: Pacientes con disfunción del VI y síntomas previos o actuales de IC.
- Estadio D: Pacientes con síntomas de IC en reposo, refractarios al tratamiento clínico maximizado (NYHA IV), necesitando intervenciones especializadas e intensivas.

Es importante reseñar que, como se ha comentado con anterioridad, la MC es una entidad altamente arritmogénica, caracterizada por una importante afectación del sistema de conducción y presencia de cicatrices intramiocárdicas, lo que predispone a la aparición tanto de bradiarritmias como de taquiarritmias, fundamentalmente por reentrada, que pueden aparecer en cualquier estadio de la enfermedad, aunque lógicamente son más frecuentes a mayor grado de fibrosis y por tanto, en estadios más avanzados de la enfermedad. El hallazgo de taquicardia ventricular no sostenida está presente hasta en un 40% de los pacientes con alteraciones ligeras de la contractilidad segmentaria y fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) normal y en la práctica totalidad de los pacientes con disfunción ventricular³⁵. La muerte súbita (MS) es la causa más frecuente de muerte (55-65% del total) con una prevalencia que varía entre el 29 y

el 37% según tomemos en consideración población de área no endémica o endémica respectivamente³⁶.

La mayoría de los casos de MS reportados en la literatura corresponden a pacientes con síntomas manifiestos de MC entre los 30 y los 50 años de edad, aunque hasta un 20% de los pacientes fallecidos de forma súbita no habían presentado síntomas previos.³⁷

Asimismo, la EC es una causa muy frecuente de implante de marcapasos en estos pacientes tanto por la presencia de bloqueo auriculoventricular de alto grado por afectación directa del sistema de conducción como por la presencia de disfunción sinusal y/o incompetencia cronotropa sintomática fruto de la importante disautonomía descrita en estos pacientes.¹⁵

1.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EC reviste unas características especiales debido a que, según la etapa en la que se encuentre el paciente se utilizarán métodos serológicos o métodos parasitológicos directos³⁸.

La primera fase de la enfermedad, la fase aguda, se caracteriza por una parasitemia elevada, detectable por medios parasitológicos directos. La parasitemia desciende paulatinamente y se instaura la fase crónica. En esta fase el parásito persiste en los tejidos del huésped, pero es difícilmente detectable, por lo que habrá que recurrir a la determinación de anticuerpos específicos de tipo IgG que son fácilmente detectables por técnicas serológicas. Estos anticuerpos, en la mayoría de los pacientes, estarán presentes durante toda la vida.

1.5.1. Diagnóstico parasitológico

Durante la fase aguda de la enfermedad existen numerosos parásitos en sangre periférica y es posible detectarlos mediante pruebas parasitológicas directas.

Cuando la parasitemia es alta se puede observar fácilmente el parásito en fresco. Las extensiones de sangre periférica y la gota gruesa, adecuadamente teñidas, permiten observar las características morfológicas del parásito. Cuando el nivel de parasitemia es bajo es necesario usar técnicas de concentración, que aumentan la sensibilidad, como son el método de Strout o el microhematocrito en los recién nacidos.

En los últimos años, la detección de ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha convertido en una alternativa. La sensibilidad de estas técnicas disminuye entre los 30 y los 60 días desde que comenzaron los síntomas. Pasados los 60-90 días ya no se considera fase aguda, siendo prácticamente imposible encontrar parásitos por detección directa, por lo que hay que recurrir a técnicas serológicas.

1.5.2. Diagnóstico serológico

El diagnóstico serológico se basa en la determinación de inmunoglobulinas G (IgG) totales anti-T. cruzi. Existen diferentes métodos, conocidos como técnicas convencionales para detectarlas : inmunofluorescencia indirecta (IFI), hemoaglutinación indirecta (HAI) o enzimoimmunoensayo (ELISA). Estas técnicas poseen una elevada sensibilidad³⁹ pero con baja especificidad, ya que existen reacciones cruzadas con otros parásitos, como Trypanosoma rangeli y de forma más relevante con Leishmania, siendo difícil el diagnóstico en las zonas donde ambas infecciones se superponen. En nuestro medio las dos técnicas más usadas son IFI y ELISA considerándose como valores positivos para el diagnóstico de la enfermedad un ELISA > 0,5 y una IFI >1/40. La OMS recomienda el uso de dos técnicas serológicas distintas de dos principios diferentes para realizar el correcto diagnóstico de un caso clínico. Si sólo una de las dos diera positiva habría que repetir las o realizar una tercera técnica diferente a las anteriores.

En casos de dudas diagnósticas en esta fase pueden emplearse técnicas parasitológicas, que son positivas en menos de la mitad de los pacientes infectados. La técnica más usada en los últimos años para estos casos es la PCR, aunque su sensibilidad es limitada por las fluctuaciones de la parasitemia.

1.6. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS EN LA MIOCARDIOPATÍA CHAGÁSICA

1.6.1. Electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) es una herramienta barata, de fácil acceso y de uso universal por lo que se trata de la primera prueba diagnóstica para evaluar la presencia de afectación cardíaca en pacientes con EC.

Las alteraciones electrocardiográficas tienden por lo general a preceder a la aparición de síntomas y otros signos de MC por lo que tradicionalmente se ha considerado

una excelente herramienta de screening. Además, el pronóstico de los pacientes sin anomalías en ECG es excelente²⁹, con un valor predictivo negativo cercano al 100% para descartar la presencia de disfunción ventricular moderada o severa²⁶. Sin embargo, diversos estudios han demostrado discordancia entre los hallazgos del ECG y la presencia de alteraciones en la ecocardiografía, con un porcentaje de pacientes con ECG normal y alteraciones ecocardiográficas que oscilaría entre el 7,8% y el 17,9%⁴⁰⁻⁴².

Las anomalías más frecuentemente diagnosticadas son la presencia de hemibloqueo anterior izquierdo (HBAI), bloqueo completo de rama derecha (BCRDHH), bradicardia

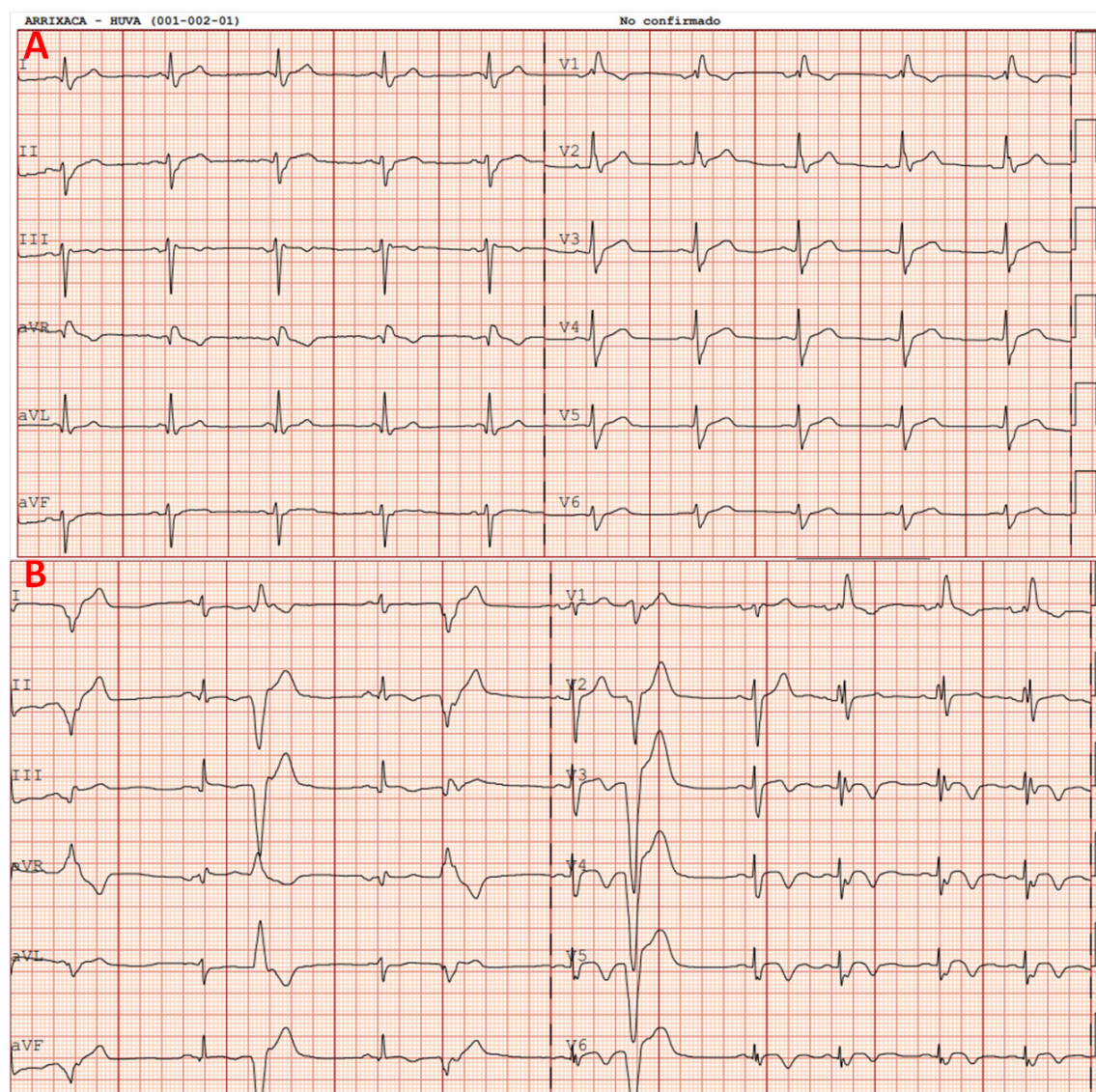


Figura 5. ECG de pacientes afectados de enfermedad de Chagas. El panel superior (A) muestra el hallazgo más típico de la enfermedad: la asociación de BCRDHH+HBAI. El panel inferior (B) muestra el ECG de un paciente con miocardiopatía avanzada en el que se observa, además de trastornos de la conducción intraventricular, bajos voltajes, EV frecuente y alteraciones de la repolarización.

sinusal, cualquier grado de bloqueo de la conducción aurículoventricular, anomalías en el segmento ST y bajos voltajes. Dichas alteraciones traducen la presencia de fibrosis del sistema de conducción y la disautonomía por denervación y pérdida de la modulación vagal típicas de la enfermedad⁴³. La combinación de BCRDHH y HBAI se ha considerado clásicamente como el hallazgo electrocardiográfico más típico de cardiopatía chagásica.

Dada la presencia de importante fibrosis de sustitución, la presencia de anomalías del ritmo tales como rachas de taquicardia ventricular no sostenida o fibrilación auricular son frecuentes, ambas con valor pronóstico establecido.^{44,45}

El ECG además de permitirnos clasificar de forma cualitativa a los pacientes en aquellos que presentan alteraciones electrocardiográficas típicas o ECG normal, también es una interesante herramienta para poder inferir de forma indirecta el grado de fibrosis medida mediante resonancia magnética cardíaca (RMNc). Esta se puede estimar mediante la aplicación del score de Selvester, que es capaz de cuantificar la extensión de la cicatriz mediante un sistema de puntuación que valora anomalías en la duración y morfología de las ondas Q, R y S de un ECG convencional de 12 derivaciones (ver figura 6)⁴⁶. Cada punto obtenido tras el análisis se corresponde con un 3% de fibrosis en el ventrículo izquierdo⁴⁷. Este score ha sido ampliamente validado, habiendo mostrado una fuerte correlación con el tamaño de cicatriz en estudios postmortem⁴⁸, FEVI⁴⁹ y mortalidad cardíaca^{50,51}. Sin embargo, el score inicialmente publicado excluía la presencia de posibles factores de confusión tales como bloqueos de rama o criterios de hipertrofia ventricular, tan prevalentes en cardiopatías de cualquier etiología. Una corrección publicada posteriormente sí permitía la cuantificación pese a la presencia de dichas alteraciones siendo la más empleada en la actualidad⁵². Dicho score modificado ha sido validado con RMNc tanto en cardiopatía isquémica como no isquémica⁵³.

En el caso de la MC, en el año 2011 se publicó el primer estudio que específicamente exploraba la correlación de la puntuación ECG con la presencia de fibrosis.⁵³ En dicha publicación quedó demostrado que, incluso en presencia de alteraciones de la conducción, el Score de Selvester presentaba una excelente correlación con la presencia de realce tardío en la resonancia. Además, los autores establecieron que una puntuación igual o superior a 2 puntos se correlacionaba con la presencia de cualquier grado de disfunción ventricular izquierda ($FEVI \leq 50\%$) y que una puntuación superior a 7 puntos era un potente predictor de disfunción ventricular severa y presencia de arritmias ventriculares. Dichos hallazgos fueron confirmados en otra serie publicada posteriormente⁵⁴ que

QRS Scoring

Patient ID _____ QRS duration _____ Amplitude adjust _____
 (↑1%/yr age 20-54; ↓1%/yr >55 yrs; ↓10% for females)

Age & gender _____ QRS axis _____ Duration adjust _____ RAO(**, ***)Yes/No
 (↓ 10% for females)

Lead	RBBB		LAFB		LAFB + RBBB		LVH		No Confounders		Lead	LBBB	
	Criteria	Pts	Criteria	Pts	Criteria	Pts	Criteria	Pts	Criteria	Pts		Criteria	Pts
I	Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R ≤ 0.2 mV	1	Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R ≤ 0.2 mV	1	Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R ≤ 0.2 mV	1	Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R ≤ 0.2 mV	1	Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R ≤ 0.2 mV	1	I	any Q R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1	1 2 1
II	Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms	2 1	Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms	2 1	Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms	2 1	Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms	2 1	Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms	2 1	II	Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1.5 R/S ≤ 1.5	2 1 1 1
aVL	Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1	1	Q ≥ 40 ms R/Q ≤ 1	1	Q ≥ 40 ms R/Q ≤ 1	1	Q ≥ 40 ms R/Q ≤ 1	1	Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1	1	aVL	Q ≥ 50 ms Q ≥ 40 ms R/S ≤ 0.5 R/Q ≤ 0.5	2 1 2 2
aVF	Q ≥ 50 ms Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/Q ≤ 2	3 2 1 2 1	Q ≥ 50 ms Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/Q ≤ 2	3 2 1 2 1	Q ≥ 50 ms Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/Q ≤ 2	3 2 1 2 1	Q ≥ 60 ms Q ≥ 50 ms Q ≥ 40 ms R/Q ≤ 1 R/Q ≤ 2	3 2 1 2 1	Q ≥ 50 ms Q ≥ 40 ms Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/Q ≤ 2	3 2 1 2 1	aVF	Q ≥ 50 ms Q ≥ 40 ms R/S ≤ 0.5 R/Q ≤ 0.5	2 1 1 1
V1	Q ≥ 50 ms any Q Init R ≤ 20 ms	2 1 1	Q ≥ 50 ms any QR R/S ≥ 1	2 1 1	Q ≥ 50 ms any Q R/S ≥ 1	2 1 1	any QR (or any Q if *) Ntchlnit40	1	any Q R/S ≥ 1	1	V1	Nchlnit40	1
Ant.											Ant.***	R ≥ 0.3 mV R ≥ 30 ms R ≥ 0.2 mV R ≥ 20 ms	2 2 1 1
Post.**	Init R ≥ 60 ms Init R ≥ 15 mV Init R ≥ 50 ms Init R ≥ 10 mV	2 1 1 1	R ≥ 50 ms R ≥ 1mV R ≥ 40 ms R ≥ 0.7 mV	2 1 1 1	Init R ≥ 60 ms Init R ≥ 15 mV Init R ≥ 50 ms Init R ≥ 10 mV	2 1 1 1	R ≥ 50 ms R ≥ 1mV R ≥ 40 ms R ≥ 0.7 mV	2 1 1 1	R ≥ 50 ms R ≥ 1mV R ≥ 40 ms R ≥ 0.7 mV	2 1 1 1	V1	S/S' ≥ 2.0 S/S' ≥ 1.5 S/S' ≥ 1.25	3 2 1
V2	Q ≥ 50 ms any Q R ≤ 10 ms R ≤ 0.1mV	2 1 1 1	Q ≥ 50 ms any QR R ≤ 10 ms R ≤ 0.1mV	2 1 1 1	Q ≥ 50 ms any Q R ≤ 10 ms R ≤ 0.1mV	2 1 1 1	any QR (or any Q if *) Ntchlnit40	1	any Q R ≤ 10 ms R ≤ 0.1mV	1	Post	S/S' ≥ 2.5 S/S' ≥ 2.0 S/S' ≥ 1.5	3 2 1
Ant.											V2	Nchlnit40	1
Post.**	Init R ≥ 70 ms Init R ≥ 2.5 mV Init R ≥ 50 ms Init R ≥ 2.0 mV	2 1 1 1	R ≥ 60 ms R ≥ 2 mV R ≥ 50 ms R ≥ 1.5 mV	2 1 1 1	Init R ≥ 70 ms Init R ≥ 2.5 mV Init R ≥ 50 ms Init R ≥ 2.0 mV	2 1 1 1	R ≥ 60 ms R ≥ 2 mV R ≥ 50 ms R ≥ 1.5 mV	2 1 1 1	R ≥ 60 ms R ≥ 2 mV R ≥ 50 ms R ≥ 1.5 mV	2 1 1 1	Ant.***	R ≥ 0.4 mV R ≥ 30 ms R ≥ 0.3 mV R ≥ 20 ms	2 1 1 1
V3	Q ≥ 30 ms R ≤ 10 ms Q ≥ 20 ms R ≤ 20 ms	2 1 1 1	Q ≥ 30 ms R ≤ 10 ms Q ≥ 20 ms R ≤ 20 ms	2 1 1 1	Q ≥ 30 ms R ≤ 10 ms Q ≥ 20 ms R ≤ 20 ms	2 1 1 1	QRs (Q ≥ 30 ms) Ntchlnit40 any QR (or any Q if *)	2 1 1	Q ≥ 30 ms R ≤ 10 ms Q ≥ 20 ms R ≤ 20 ms	2 1 1 1	V2	S/S' ≥ 2.5 S/S' ≥ 2.0 S/S' ≥ 1.5	3 2 1
V4	Q ≥ 20 ms R/Q ≤ 0.5 R/S ≤ 0.5 R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R ≤ 0.5 mV Ntchlnit40	1 2 1 1 1 1	Q ≥ 20 ms R/Q ≤ 0.5 R/S ≤ 0.5 R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R ≤ 0.5 mV Ntchlnit40	1 2 1 1 1 1	Q ≥ 20 ms R/Q ≤ 0.5 R/S ≤ 0.5 R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R ≤ 0.5 mV Ntchlnit40	1 2 1 1 1 1	Q ≥ 20 ms R/Q ≤ 0.5 R/S ≤ 0.5 R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R ≤ 0.5 mV Ntchlnit40	1 2 1 1 1 1	Q ≥ 20 ms R/Q ≤ 0.5 R/S ≤ 0.5 R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R ≤ 0.5 mV Ntchlnit40	1 2 1 1 1 1	V5	any Q R/R' ≥ 2 R/R' ≥ 1 R/S ≤ 2 R ≤ 0.5 mV	1 2 1 1 1
V5	Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 2 R/S ≤ 2 R ≤ 0.6 mV Ntchlnit40	1 2 1 1 1 1	Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 2 R/S ≤ 1.5 R ≤ 0.6 mV Ntchlnit40	1 2 1 1 1 1	Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 2 R/S ≤ 1.5 R ≤ 0.6 mV Ntchlnit40	1 2 1 1 1 1	Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 2 R/S ≤ 2 R ≤ 0.6 mV Ntchlnit40	1 2 1 1 1 1	Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 2 R/S ≤ 2 R ≤ 0.6 mV Ntchlnit40	1 2 1 1 1 1	V6	Q ≥ 20 ms R/R' ≥ 2 R/R' ≥ 1 R/S ≤ 2 R ≤ 0.6 mV	1 2 1 1 1
V6	Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 3 R/S ≤ 3 R ≤ 0.6 mV Ntchlnit40	1 2 1 1 1 1	Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 3 R/S ≤ 2 R ≤ 0.6 mV Ntchlnit40	1 2 1 1 1 1	Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 3 R/S ≤ 2 R ≤ 0.6 mV Ntchlnit40	1 2 1 1 1 1	Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 3 R/S ≤ 3 R ≤ 0.6 mV Ntchlnit40	1 2 1 1 1 1	Q ≥ 30 ms R/Q ≤ 1 R/S ≤ 1 R/Q ≤ 3 R/S ≤ 3 R ≤ 0.6 mV Ntchlnit40	1 2 1 1 1 1	Total	Points	1
Total	Points		Points		Points		Points		Points		%LV infarct (3 x #pts)		

* (for LVH) if ≥ 4 other points in leads I, aVL, V4, V5 or V6 then count QS in V1-V3

** (RAO) if P positive amp in V1 ≥ 0.1mV or aVF P ≥ 0.175 mV, then exclude V1-V2 Post criteria

*** (RAO) if P positive amp in V1 ≥ 0.1mV or aVF P ≥ 0.175 mV, then exclude V1-V2 R-criteria points

Figura 6. Extraído de “A Detailed Guide for Quantification of Myocardial Scar with the Selvester QRS Score in the Presence of ECG Confounders”. J Electrocardiol. 2011 Sep-Oct; 44(5): 544–554.⁴⁶

además de reforzar la existencia de una fuerte correlación entre ambos parámetros validó la obtención de 7 puntos como punto de corte óptimo para la presencia de arritmias ventriculares.

1.6.2. Ecocardiografía

La ecocardiografía es en la actualidad un pilar básico para el estudio de los pacientes afectados de MC, puesto que nos permite confirmar el diagnóstico de MC, establecer el estadio de la enfermedad, así como valorar la presencia de trombos intraventriculares y la respuesta al tratamiento tanto médico como en el caso de dispositivos de resincronización cardíaca.⁵⁵

La presencia de alteraciones segmentarias de la contractilidad es un hallazgo frecuente incluso en estadios iniciales de la enfermedad.²⁹ La localización más frecuente de las anomalías es la pared inferolateral con una prevalencia media del 20%. Dichas alteraciones, cuyo origen radica en la presencia de cicatrices miocárdicas, son un sustrato idóneo para la aparición de taquicardias ventriculares por reentrada⁵⁶ y su presencia probablemente condicione una menor supervivencia⁵⁵.

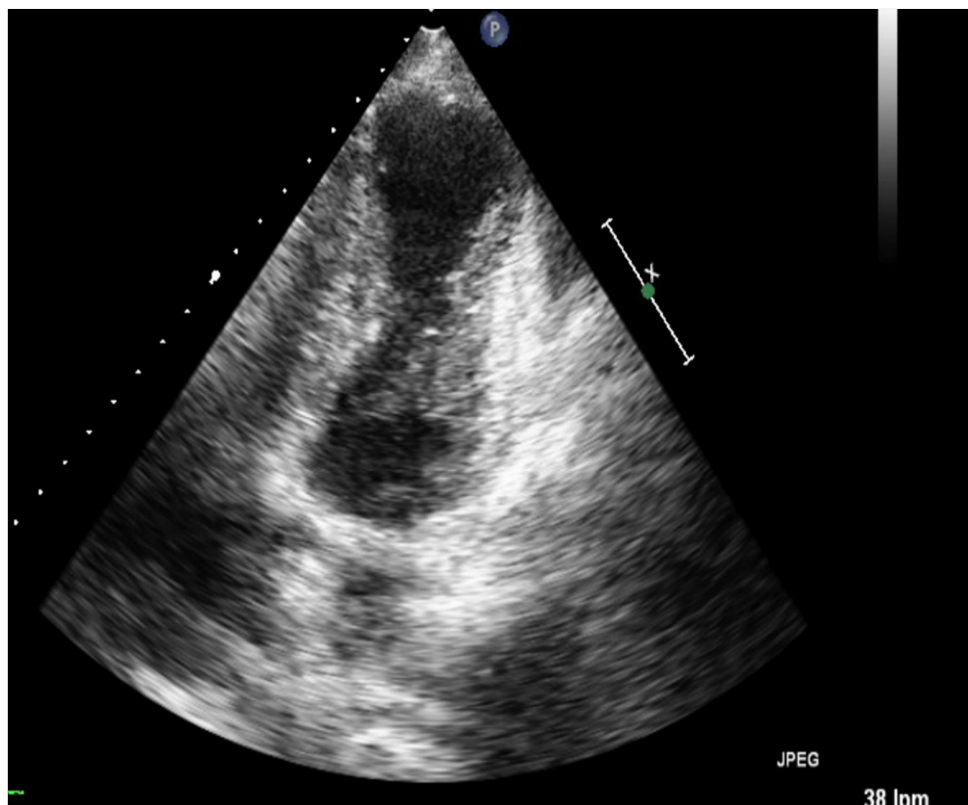


Figura 7. Imagen de aneurisma apical en ecocardiografía (plano de 4 cámaras modificado)

Considerado como un signo muy típico de la enfermedad, la presencia de aneurisma apical sin embargo, es menos frecuente, con una prevalencia media del 8.5% en individuos asintomáticos⁵⁷ y de hasta el 55% en pacientes con afectación moderada-severa de la contractilidad^{58,59}. La presencia de aneurismas apicales ha sido ampliamente correlacionada con el riesgo de ictus^{60,61}, aunque su asociación como marcador de mortalidad continúa siendo controvertida.

La presencia de disfunción diastólica es otra de las señas de identidad de la afectación cardíaca chagásica y generalmente precede a la aparición de disfunción sistólica. El hecho de que se produzca una miocarditis crónica finalmente conduce a un aumento de la rigidez ventricular y a una pérdida de complianza que produce un aumento de las presiones de llenado. Para evaluar las presiones de llenado las recomendaciones actuales de las principales sociedades científicas⁶² incluyen la valoración del patrón de llenado transmitral, doppler pulsado tisular, volumetría de aurícula izquierda (AI) y velocidad pico de insuficiencia tricuspídea (IT). Los valores de corte patológico son velocidad e'anular septal < 7 cm/seg o lateral < 10 cm/se, ratio $E/e' > 14$, volumen indexado de AI > 34 ml/m² y velocidad pico de IT $> 2,8$ m/seg. La presencia de más de 2 valores patológicos permite realizar el diagnóstico de disfunción diastólica, que a su vez se puede graduar en 3 estadios (figura 8).

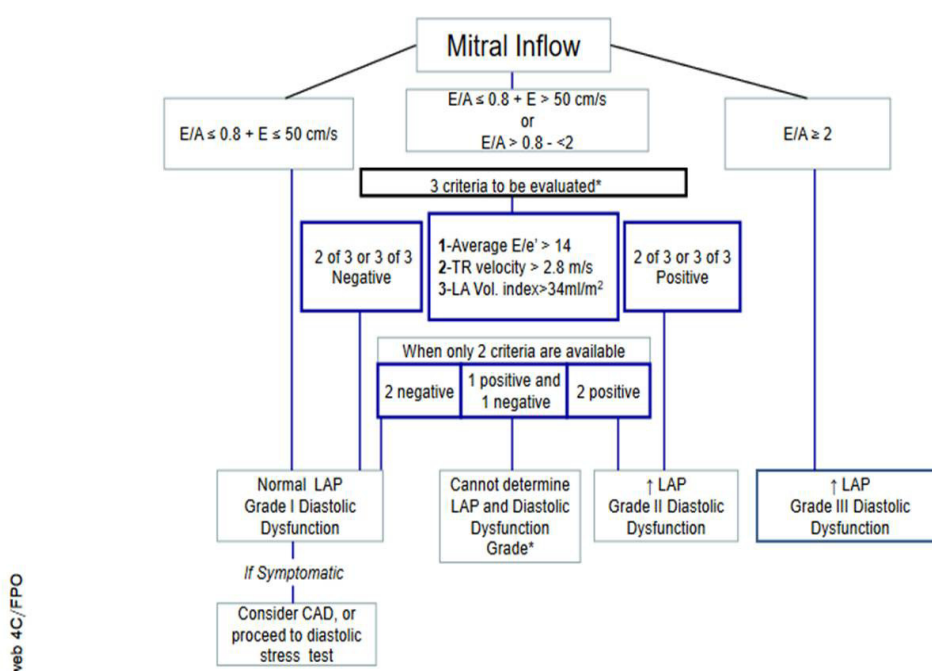


Figura 8. Evaluación de función diastólica. Extraído de: “Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. (J Am Soc Echocardiogr 2016;29:277-314.)⁶²

La evaluación de la función diastólica es capital en el estudio de esta enfermedad puesto que, como ya se ha reseñado, puede ser el primer signo de afectación cardíaca y los parámetros de estimación de las presiones de llenado tienen un importante valor pronóstico. Así pues, la presencia de disfunción diastólica es un factor adicional a tener en cuenta ya que puede identificar a individuos con una menor capacidad funcional independientemente de la FEVI.⁶³ Los parámetros de estimación de presiones que han demostrado valor pronóstico en cuanto a mortalidad son la presencia de dilatación auricular⁶⁴ y un aumento del cociente E/e' por encima de 15 en ausencia de disfunción ventricular severa.⁶⁵

Conforme progresa la enfermedad, además de la presencia de alteraciones segmentarias y de disfunción diastólica, se produce un aumento progresivo de las cavidades cardíacas y un deterioro de la FEVI, habiéndose demostrado un valor pronóstico tanto de la dimensión sistólica y diastólica de VI como de la FEVI en estos pacientes⁵⁷, siendo esta última, junto con la presencia de clase funcional NYHA III-IV y el hallazgo de cardiomegalia en la radiografía de tórax, el mayor y más consistente predictor de mortalidad en estos pacientes.²⁵

1.6.3. Resonancia magnética cardíaca

La RMNc es una técnica no invasiva que ha demostrado ampliamente su utilidad para la valoración de distintas miocardiopatías, contando en su haber con la ausencia de radiación, una extraordinaria resolución que permite un estudio detallado de la anatomía cardíaca y una excelente capacidad de caracterización tisular, particularmente de la presencia de necrosis y fibrosis miocárdica, mediante el estudio del realce tardío tras la administración de gadolinio (RTG)⁶⁶. Además, al permitirnos identificar la presencia de determinados patrones de realce característicos de algunas miocardiopatías es un recurso muy valioso para establecer el diagnóstico etiológico⁶⁷.

En la cardiopatía chagásica la RMNc puede proporcionar una valoración anatómica muy detallada, incluyendo la presencia de aneurismas apicales, que pueden ser difíciles de valorar por ecocardiografía convencional, así como valoración funcional, ya que es capaz de valorar de forma muy precisa la función sistólica biventricular, ambas con reconocido valor pronóstico. Además es capaz de cuantificar *in vivo* la presencia de fibrosis.

Llegados a este punto es importante hacer un breve recordatorio de la anatomía patológica de la MC. Histológicamente, la enfermedad se caracteriza por focos de miocarditis crónica de grado ligero conformados por la presencia de infiltrados mononucleares dispersos, edema intersticial y distintos grados de necrosis de miocitos. Dichos focos presentan un comportamiento dinámico, con reabsorción de los más antiguos, que son sustituidos por tejido fibroso, y aparición de nuevos focos, dando lugar a áreas confluentes y progresivas de fibrosis miocárdica que puede presentar cualquier patrón descrito: focal, difuso, perivascular y plexiforme. Dichas áreas se suelen localizar fundamentalmente a nivel de ápex y de segmentos basales de pared posteroinferior.⁶⁸

El estudio de dichas áreas fibróticas tendría un alto interés, puesto que podría ser un marcador subclínico de la enfermedad (se han demostrado áreas de fibrosis en estudio anatomopatológico en pacientes en fase crónica indeterminada), y pronóstico ya que la presencia de fibrosis confirmada *in vivo* por histología es un factor de progresión de dilatación y disfunción ventricular así como de aparición de arritmias ventriculares.⁶⁹

Hace poco más de 10 años se publicó la primera serie de RMNc, que incluía a 51 pacientes en cualquier estadio de la enfermedad⁷⁰. Este primer estudio, realizado en un área endémica, demostró que el grado de fibrosis miocárdica, cuantificado mediante RTG, se incrementaba de forma progresiva en los distintos estadios de la enfermedad, correlacionándose de forma inversa con la FEVI y la clase funcional. La proporción de pacientes con RTG fue del 20% en pacientes en la forma indeterminada de la enfermedad, del 86% en pacientes con alteraciones en el ECG o ecocardiografía y del 100% en los pacientes con alteraciones en las exploraciones complementarias y episodios previos documentados de taquicardia ventricular.

La correlación inversa entre el grado de fibrosis miocárdica y la FEVI fue confirmada en un estudio posterior realizado en 67 pacientes de área no endémica en su mayoría tratados con benznidazol.⁷¹ Así mismo, en este estudio se observó fibrosis aún en ausencia de anormalidades en el ECG o en la ecocardiografía (aunque en menor proporción que el estudio realizado en área endémica), reforzando la idea de que dicho hallazgo puede ser un marcador de miocardiopatía incipiente, por lo que probablemente pueda identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de eventos. Es reseñable que la proporción de pacientes con fibrosis sin alteraciones en el resto de exploraciones complementarias fue menor (7,5 vs 20%), hecho que probablemente esté justificado por

una menor edad media (50,4 vs 41,2 años), el tratamiento previo con benznidazol y la imposibilidad de nueva exposición al parásito en áreas no endémicas.

Este último estudio sí demostró una distribución preferente regional, siendo los segmentos apicales e inferolaterales los más afectados, sin embargo la distribución del realce en la pared miocárdica fue muy heterogénea, no mostrando un patrón consistente que pudiera ayudar a caracterizar la enfermedad mediante RMNc. Asimismo, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la detección de RTG entre los pacientes tratados previamente con benznidazol (que correspondían al 77.6% de la muestra) frente a los pacientes *naïve*, aunque sí una tendencia a presentar una mayor proporción de positividad entre estos últimos (33,3 vs 21,2% $p=0,33$).

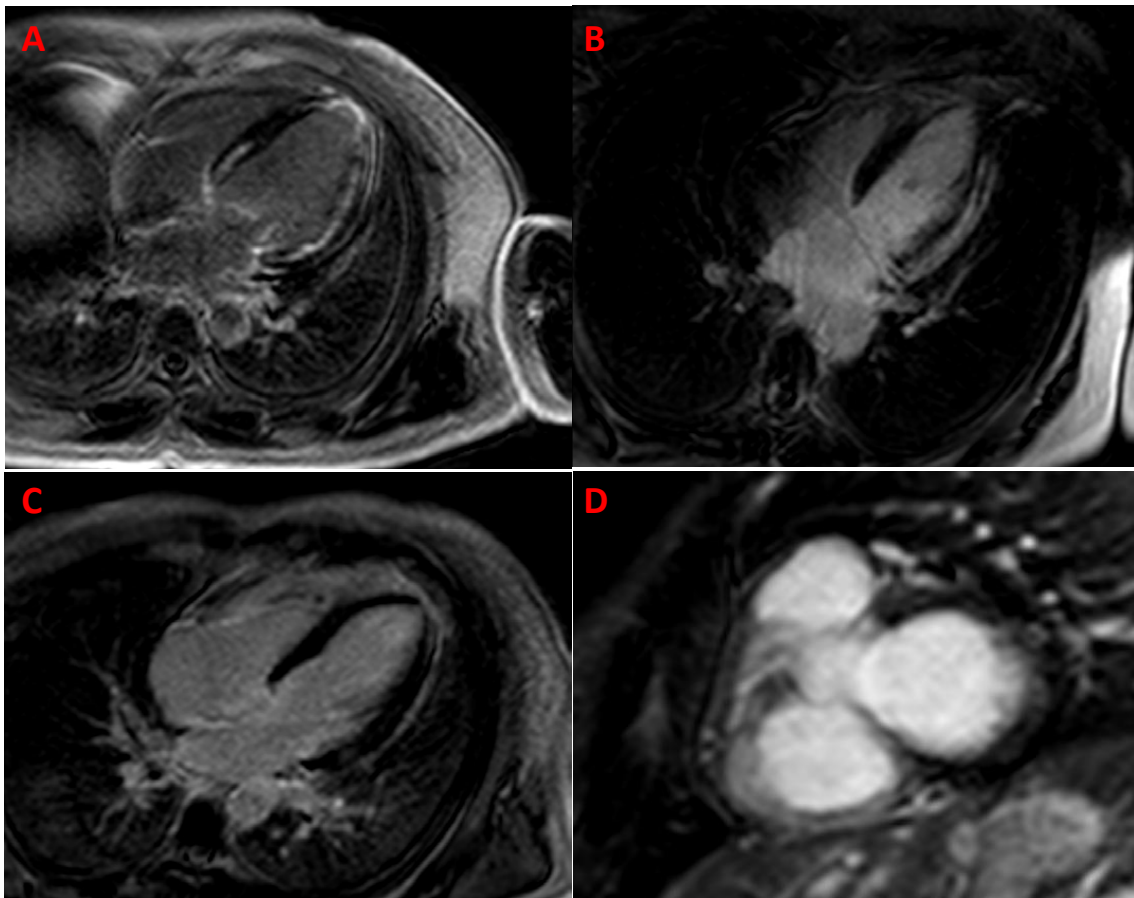


Figura 9. Distintos patrones de realce en la muestra. A: Presencia de aneurisma apical con realce transmural asociado. B: Fibrosis de predominio subepicárdico lateral. C: Realce de gadolinio mesocárdico lateral basal . D: Pequeño foco subendocárdico posterior basal.

Un estudio más reciente⁷² realizado de forma retrospectiva en 81 pacientes no tratados con benznidazol en EEUU confirmó la distribución regional con predilección por los segmentos inferolaterales (27%) y una proporción similar de distribución de RTG en los diferentes grupos a la del estudio de Regueiro et al⁷¹. Es de reseñar que en esta última serie sí se identificó el patrón de realce transmural como significativamente más frecuente.

En cuanto al valor pronóstico, probablemente debido a la falta de recursos económicos de los países endémicos, existen pocos estudios clínicos que determinen el valor de la fibrosis en el desarrollo ulterior de la enfermedad.

El primer estudio que exploró las implicaciones de la presencia de fibrosis se centró en el valor arritmogénico de la misma, puesto que es conocido que la presencia de cicatrices intramiocárdicas proporciona un sustrato idóneo para la aparición de taquicardia ventricular por un mecanismo de reentrada⁷³. El grupo de De Mello⁷⁴ demostró en su serie de 41 pacientes con disfunción ventricular que la presencia de realce transmural en 2 ó más segmentos contiguos es un predictor independiente de desarrollo de taquicardias ventriculares en el seguimiento.

Otros estudios más recientes han explorado el valor de la presencia de fibrosis de forma cuantitativa para intentar establecer valores óptimos de corte a partir de los cuales se puede considerar que dicho hallazgo presenta connotaciones pronósticas reales.

Así, el grupo de Uellendahl y colaboradores exploraron dicha posibilidad de forma indirecta al valorar la correlación de la extensión de realce tardío con el score de Rassi⁷⁵. Este score pronóstico, validado ampliamente en la literatura en distintas poblaciones^{25, 6}, se compone de 6 ítems con un peso específico (Figura 10) y permite dividir a los pacientes en 3 grupos de riesgo: bajo, moderado y alto con unas tasas de mortalidad a 10 años del 10, 44 y 84% respectivamente. El grupo de São Paulo demostró una fuerte correlación entre ambas medidas por lo que infieren de forma indirecta que la presencia de fibrosis es un determinante pronóstico, validando además la presencia de una fibrosis superior al 10% como un hallazgo altamente sugestivo de disfunción ventricular significativa y el hecho de presentar valores inferiores al 6% como un punto seguro para descartar el desarrollo de eventos arrítmicos. Este valor del 6% es superponible a lo descrito en punto de la literatura como predictor de eventos cardiovasculares mayores en miocardiopatía dilatada no isquémica⁷⁶

Risk Factor	Prevalence (N=331)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	β Regression Coefficient	Points†
NYHA class III or IV — no. (%)	33 (10.0)	4.05 (2.46–6.67)	<0.001	1.40	5
Cardiomegaly — no. (%)	89 (26.9)	3.43 (2.06–5.72)	<0.001	1.23	5
Segmental or global WMA — no. (%)	155 (46.8)	2.46 (1.26–4.79)	0.008	0.90	3
Nonsustained VT — no. (%)	160 (48.3)	2.15 (1.28–3.62)	0.004	0.77	3
Low QRS voltage — no. (%)	28 (8.5)	1.87 (1.03–3.37)	0.039	0.62	2
Male sex — no. (%)	200 (60.4)	1.72 (1.06–2.81)	0.030	0.54	2

Figura 10. Factores pronósticos contenidos en el score de Rassi y puntaje específico. Extraído de “Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas’ Heart Disease”. N Engl J Med 2006;355:799-808.

Un estudio reciente de Senra y colaboradores⁷⁷ que incluyó 130 pacientes mayoritariamente en estadio B y C de la enfermedad (sólo 2% de los pacientes se encontraban en estadio D y ninguno de ellos en estadio A) mostró una alta tasa de eventos a 5 años. En aquellos pacientes que alcanzaron el endpoint se observó que el grado de fibrosis expresado en gramos se correlacionaba de forma lineal con la aparición de eventos y que aportaba información pronóstica adicional al score de Rassi. Encontraron que un umbral de 12.3g (equivalente a una fibrosis superior a 10,4%) era predictor de eventos, aunque con valores de *Hazard ratio* que, a pesar de que alcanzaban la significación estadística, probablemente tengan una significación clínica más limitada (HR 1,028, IC 1,005-1.051; p=0,017). Además, como se ha comentado con anterioridad, era una población significativamente enferma con una tasa de pacientes incluidos en el grupo de riesgo intermedio y alto del score de Rassi muy elevada, lo que hace que difícilmente sea extrapolable a nuestro medio.

Es un hecho que, dadas las ventajas inherentes a la técnica, la aplicación de la RMNc es cada vez más frecuente en el manejo clínico habitual de los pacientes con EC. Sin embargo, a pesar de estos prometedores resultados, no hay que obviar que la RMNc es una técnica costosa y poco accesible, fundamentalmente en países en los que el mal de chagas es endémico y que, hasta la fecha no existe, bajo nuestro conocimiento, ningún estudio que haya explorado el valor pronóstico de los hallazgos patológicos en RMNc en una población de bajo riesgo derivada de una consulta de un país no endémico y el valor adicional que aporta en el seguimiento sobre el manejo estándar de dichos pacientes con ECG y ecocardiografía.

2. JUSTIFICACIÓN

Debido a los movimientos migratorios de la población, es cada vez más frecuente enfrentarnos a pacientes con EC, siendo Murcia un área de especial relevancia en este sentido. Por otro lado, la MC constituye la afectación más grave de la enfermedad y su detección temprana es importante desde el punto de vista pronóstico. Es importante que el cardiólogo que valora a estos pacientes conozca el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes remitidos, así como la prevalencia de afectación cardíaca en pacientes en una fase preclínica o poco sintomática de la enfermedad. Y también es esencial conocer qué le pueden ofrecer, en esta población, las diferentes técnicas diagnósticas disponibles. Pese a realizar nuestra actividad en un sistema sanitario desarrollado, con acceso a pruebas de diagnóstico cardiológico avanzado, no debemos olvidar que los recursos son costosos y limitados. Y es una obligación del médico que atiende a sus pacientes, el compromiso con la eficiencia, conociendo que prueba o combinación de pruebas va a permitir una mejor exactitud diagnóstica.

Consideramos conveniente establecer un algoritmo de diagnóstico y seguimiento enfocado a conseguir la mayor eficiencia de los recursos disponibles en nuestro medio, para lo cual es esencial establecer el valor diagnóstico de las distintas exploraciones complementarias disponibles así como conocer las implicaciones pronósticas de los hallazgos obtenidos. Estas cuestiones impulsaron y dan sentido a la realización de esta tesis doctoral.

3. HIPÓTESIS

3.1. HIPÓTESIS PRINCIPAL

La afectación cardíaca subclínica es frecuente en los pacientes con EC remitidos a la consulta de cardiología para estudio. Pese a disponer de técnicas avanzadas de diagnóstico por imagen, en la mayoría de ellos, dicha afectación puede ser descartada de una manera muy fiable mediante el análisis de parámetros sencillos del ECG convencional.

3.2. HIPÓTESIS SECUNDARIA

El perfil de riesgo de los pacientes valorados en la consulta de cardiología en nuestro medio es bajo en general, con un escaso número de eventos en el seguimiento. El ECG constituye una herramienta pronóstica de especial interés, con un elevado valor predictivo negativo para la presencia de complicaciones. Su utilidad es adecuada para descartar complicaciones incluso a largo plazo, con un rendimiento al menos superponible al ofrecido por otras técnicas de imagen, más costosas y menos accesibles.

4. OBJETIVOS

4.1. PRIMARIOS

- Estudiar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes remitidos a una consulta de cardiología para cribado de MC en un área no endémica.
- Describir las alteraciones encontradas en las pruebas complementarias solicitadas: ECG, ecocardiograma y RMNc.
- Establecer el rendimiento diagnóstico del electrocardiograma en la valoración de pacientes con sospecha de MC, comparado con el ofrecido por el ecocardiograma y la resonancia magnética, tomando ésta como referencia diagnóstica.
- Describir una secuencia de pruebas eficiente en la valoración de los pacientes con sospecha de MC, en el ámbito de consultas especializadas.

4.2. SECUNDARIOS

- Estudiar el valor pronóstico de las pruebas complementarias en la predicción de eventos en el seguimiento.
- Estudiar el rendimiento diagnóstico del score de Selvester, analizando los puntos de corte óptimos para predecir los diferentes grados de fibrosis hallados en la RMNc.
- Analizar si el score Selvester aporta información adicional a la obtenida por los criterios de normalidad estándar del electrocardiograma para la predicción de fibrosis.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional en el que se empleó un diseño transversal y descriptivo para conocer las características de una población de individuos remitidos a una consulta especializada para estudio cardiológico de EC. Se empleó un diseño de cohortes ambispectivo para conocer la incidencia de eventos en el seguimiento.

5.2. ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Estudio realizado en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Se incluyeron todos los pacientes consecutivos remitidos desde la unidad regional de Medicina Tropical de la Región de Murcia (URMTM) a la consulta de cardiología a los que se les realizó RMNc. Según práctica clínica habitual, todos los pacientes tenían realizados ECG y ecocardiografía como parte de la valoración básica cardiológica, quedando la solicitud de otras pruebas a criterio del médico responsable de la consulta. El periodo de reclutamiento transcurrió entre Marzo de 2011 y Junio de 2016.

Todos los pacientes presentaban diagnóstico de EC de acuerdo a las recomendaciones de la OMS, con positividad de 2 técnicas serológicas distintas: IFI (Inmunofluor Chagas Biocientífica SA. Argentina) y el ELISA T. cruzi (Ortho diagnóstico clínico, USA).

Criterios de inclusión:

1. Pacientes hombres y mujeres mayores de 16 años que estén diagnosticados de EC mediante 2 técnicas serológicas distintas (ELISA e IFI) y a los que se les haya realizado RMNc.

Criterios de exclusión:

1. Presencia de contraindicación para la administración de gadolinio.
2. Presencia de cardiopatía diferente a MC conocida con anterioridad o diagnosticada en el momento de la valoración inicial.

5.3. DATOS DEMOGRÁFICOS, ANTROPOMÉTRICOS Y CLÍNICOS

De cada uno de los pacientes incluidos se recogieron los antecedentes personales mediante entrevista personal, revisión de su historia clínica previa informatizada

(Programa Selene de atención hospitalaria del Servicio Murciano de Salud) y revisión de su historia clínica antigua (tomo/os de historia clínica antigua en papel, no informatizada). Esta recogida de datos fue realizado por personal médico de la institución entrenado para esta labor.

Las variables recogidas fueron:

1. Edad: variable cuantitativa continua expresada en años calculados
2. Sexo: variable cualitativa dicotómica (femenino y masculino).
3. Peso: variable cuantitativa continúa expresada en kilogramos
4. Talla: variable cuantitativa continúa expresada en centímetros
5. Superficie corporal (SC): variable cuantitativa continua expresada en Kg/m². Fue calculada según la fórmula de Du Bois y Du Bois⁷⁸.
6. Presencia de FRCV clásicos:
 - a. Hipertensión arterial (HTA): variable cualitativa dicotómica (Si/No).
 - b. Dislipemia: Variable cualitativa dicotómica (Si/No)
 - c. Diabetes Mellitus (DM): variable cualitativa dicotómica (Si/No).
7. Hábitos tóxicos:
 - a. Tabaquismo: variable cualitativa politópica (fumador activo, exfumador desde hace más de 2 años o no fumador). La variable fue definida como consumo actual o previo de tabaco, según se encontraba recogido en la historia clínica.
 - b. Enolismo: Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
8. Fecha del diagnóstico de la enfermedad: Variable tipo fecha (DD-MM-AA). Definida a partir de la fecha del primer estudio serológico positivo disponible en la historia clínica.
9. Tratamiento antiparasitario: variable cualitativa dicotómica (Si/No). Así mismo se recogió el tipo de antiparasitario utilizado (Benznidazol/Nifurtimox).
11. Creatinina: variable cuantitativa continua expresada en mg/dl.
12. Tasa de filtrado glomerular según fórmula MDRD: variable cuantitativa continúa expresada en ml/min/1.73 m².

13. Síntomas:

- a. Dolor torácico: variable cualitativa dicotómica (Si/No)
- b. Palpitaciones: variable cualitativa dicotómica (Si/No)
- c. Clase funcional de la New York Heart Association (NYHA): variable cualitativa politópica con cuatro categorías (I/II/III/IV)

14. Fenómenos embólicos previos:

- a. AIT/ICTUS: Variable cualitativa dicotómica (Si/ No).
- b. Tromboembolismo pulmonar: Variable cualitativa dicotómica (Si/No)
- c. Embolismo periférico: Variable cualitativa dicotómica (Si/No)

15. Antecedente de Fibrilación o Flutter auricular: variable cualitativa dicotómica (Si/No).

16. Antecedente de arritmia ventricular: variable cualitativa dicotómica (Si/No). Definida por la documentación en ECG de 12 derivaciones o en dispositivo intracardiaco en caso de que el paciente fuera portador.

17. Portador de marcapasos/desfibrilador automático implantable: Variable cualitativa dicotómica (Si/No).

5.4. PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

5.4.1. Electrocardiograma

A todos los pacientes se les realizó un ECG convencional (10 mm/mv, 25 mm/s) de 12 derivaciones. Se registraron las siguientes variables:

1. Ritmo ECG actual: variable cualitativa politópica con las siguientes categorías:
 - a. ritmo sinusal
 - b. fibrilación auricular
 - c. extrasistolia auricular
 - d. extrasistolia ventricular
3. Frecuencia cardiaca (FC): variable cuantitativa discreta expresada en latidos por minuto (lpm)
4. Duración intervalo PR: variable cuantitativa continua expresada en ms
5. Duración intervalo QRS: variable cuantitativa continua expresada en ms

6. Duración intervalo QT corregido (QTc): variable cuantitativa continua expresada en ms

7. Alteraciones de la conducción intraventricular: variable cualitativa politópica con las siguientes categorías:

- a. Bloqueo completo de rama izquierda del haz de His (BCRIHH)
- b. Bloqueo completo de rama derecha del haz de His (BCRDHH)
- c. Hemibloqueo anterior izquierdo (HBAI)
- d. Hemibloqueo posterior izquierdo (HBPI)
- e. BCRDHH + HBA
- f. BCRDHH + HBP
- g. Ninguna

6. Alteraciones de la conducción aurículoventricular: variable cualitativa politópica con las siguientes categorías:

- a. Bloqueo aurículo-ventricular (BAV) de 1º grado
- b. BAV de 2º grado Mobitz I
- c. BAV de 2º grado Mobitz II
- d. BAV de 3º grado
- e. Ninguna

7. Alteraciones de la repolarización: Variable cualitativa dicotómica (s/n). Definida por la presencia de desviaciones superiores a 1 mm de morfología horizontal o descendente en el segmento ST o alteraciones de la polaridad o morfología de la onda T.

8. Índice de Sokolow-Lyon: Variable cuantitativa obtenida de la suma del voltaje de la onda R en las derivaciones V5-V6 más el voltaje de la onda S en V1⁷⁹.

9. Criterios de hipertrofia ventricular izquierda (HVI): Variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se consideró diagnóstico de HVI un índice de Sokolow-Lyon superior a 35 mm.

10. Extrasistolia ventricular: variable cualitativa dicotómica (Si/No)

11. ECG score (Selvester modificado): Variable cuantitativa discreta. Fue estimada de acuerdo con lo descrito por Loring y colaboradores^{46,80} por 2 cardiólogos independientes que desconocían el resultado del resto de exploraciones complementarias.

12. ECG normal: variable cualitativa dicotómica (Si/No). Se consideró que un ECG era normal si presentaba ritmo sinusal con FC superior a 50 lpm, ausencia de alteraciones de la conducción auriculoventricular o intraventricular, voltajes normales y ausencia de alteraciones de la repolarización.

5.4.2. Ecocardiografía

El ecocardiograma transtorácico (ETT) fue realizado utilizando un equipo de ultrasonidos *iE33* (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA) equipado con una sonda sectorial *S5-2* (ancho de banda de 5 a 1 MHz). Se realizó un estudio protocolizado según las recomendaciones actuales⁸¹ por parte de cardiólogos experimentados. Las imágenes fueron almacenadas y analizadas con un sistema de gestión de imágenes (*Xcelera*, Philips Medical Systems, Andover, MA, USA). Se recogieron las siguientes variables:

- a. Dimensiones lineales de VI: Variables cuantitativas continuas, expresadas en mm. Se obtuvieron al realizar la medición en ventana paraesternal eje largo a la altura de las puntas de las valvas de la mitral.
 - grosor de septo interventricular (SIV)
 - grosor de pared posterior (PP)
 - diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo (DTDVI)
 - Diámetro telesistólico (DTSVI).

Se consideró dilatación ventricular cavidades cualquiera de los siguientes criterios: diámetro telediastólico de VI > 55 mm o volumen telediastólico mayor de 75 ml/m²^{81,82}.
- b. Masa de ventrículo izquierdo: Variable cuantitativa continua, expresada en gramos. Se estimó a partir de los diámetros y grosores ventriculares según la fórmula $Masa\ VI = 0.8 \times 1.04 \times [(SIV + DTDVI + PP)^3 - DTDVI^3] + 0.6\ g$ ⁸³
- c. Volúmenes ventriculares: Variables cuantitativas continuas expresadas en ml. Se obtuvieron mediante el método de Simpson modificado biplano tras la obtención de 2 planos ortogonales apicales (4 cámaras y 2 cámaras).
 - Volumen telediastólico de VI (VTDVI)
 - Volúmenes telesistólico de VI (VTSVI)

- d. FEVI: Variable cuantitativa continua expresada en porcentaje. Se calculó de acuerdo con la fórmula $FEVI = (VTDVI - VTSVI) / VTDVI$.
- e. Diámetro basal de VD (DVD): Variable cuantitativa continua obtenida en plano apical de 4 cámaras.
- f. TAPSE: Variable cuantitativa continua expresada en mm. Obtenida mediante modo M con el cursor alineado a nivel del anillo tricuspídeo lateral en el plano apical 4 cámaras.
- g. Dimensiones de la aurícula izquierda (AI):
- Diámetro anteroposterior de AI: Variable cuantitativa, expresada en mm. Medida en el plano paraesternal eje largo.
 - volumen de la AI (VAI): Variable cuantitativa continua, recogida en ml. Estimada a partir del método Simpson biplano (apical cuatro y dos cámaras).
- h. Patrón de llenado de VI: Variables cuantitativas continuas, estimadas en cm/s. Se obtuvieron las velocidades diastólicas del flujo transmitral en la vista apical cuatro cámaras.
- Velocidad protodiastólica (onda E)
 - Velocidad telediastólica (onda A)
- i. Velocidades tisulares del anillo mitral: Variables cuantitativas continuas expresadas en cm/s. Se registraron las velocidades máximas protodiastólicas máximas del anillo lateral y septal mitral (Vel E') mediante DTI pulsado.
- j. Alteraciones segmentarias de la contractilidad: Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- k. Índice de motilidad parietal: Variable cuantitativa discreta. Se obtuvo tras asignar una puntuación a la movilidad de cada uno de los 17 segmentos cardíacos (1: normal; 2: hipocinesia; 3: acinesia; 4: discinesia) y dividirla por el total de segmentos evaluados.

5.4.3. Resonancia cardiaca

Se realizó RMNc con equipo de 1.5 Teslas Philips (Intera CV: Philips Medical Systems Best, Países Bajos). De forma sincronizada con el ECG y en apnea se obtuvieron

secuencias de cine en los planos de eje largo y eje corto mediante secuencias de presión libre en estado de equilibrio estable estándar (TR 3.3 msg, TE 1.7 msg, flip 60°, matriz 192x256)

Se realizó un barrido completo en el eje corto con cortes de 8 mm de grosor desde el ápex hasta la base de VI constituyendo cada corte 20 secuencias que reproducían un ciclo cardiaco. Se administró gadolinio intravenoso, gadobutrol (Gadovist®, Bayer Schering Pharma; Berlín, Alemania) en bolo a dosis de 0.2 ml/Kg). A los 10 minutos de la inyección se tomaron secuencias eco de gradiente, con inversión-recuperación en cortes múltiples (inversion recovery fast gradient echo).

Las imágenes de cada estudio fueron almacenadas en un CD. El análisis lo llevó a cabo un cardiólogo ciego a la situación clínica del paciente y al resultado del resto de exploraciones complementarias. El trabajo de postprocesado y análisis se realizó en una estación de trabajo Philips Extended MR Workspace 2.6.3.4. Se realizó planimetría manual de los bordes endocárdicos y epicárdicos en telesístole. Se recogieron las siguientes variables

- a. Volúmenes ventriculares: Variables cuantitativas continuas expresadas en ml.
 - VTDVD: Volumen telediastólico de VD
 - VTSVD: Volumen telesistólico de VD

Se consideró dilatación ventricular la presencia de volúmenes indexados superiores a dos desviaciones estándar de los valores normalizados, por sexo y edad⁸⁴.

- b. Fracción de eyección. Variable cuantitativa continua expresada en porcentaje.
 - FEVI
 - FEVD
- c. Presencia de RTG: Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Determinada de forma visual por un cardiólogo experimentado.
- d. Patrón de RTG: Variable cualitativa politópica con las siguientes categorías:
 - Subendocárdico
 - Mesocárdico
 - Epicárdico
 - Transmural

- e. Localización de fibrosis: Variable cualitativa politópica. Se consignó la localización de la fibrosis de acuerdo con el modelo de segmentación miocárdica de 17 segmentos.
- f. Porcentaje de miocardio fibrótico: Variable cuantitativa continua. Se cuantificó el grado de fibrosis expresándolo como un porcentaje tras estimar los gramos de miocardio afecto sobre la masa miocárdica total.

Se definió RMNc como patológica cuando se observaba la presencia de alteraciones segmentarias de la contractilidad, dilatación ventricular y/o presencia de cualquier grado de fibrosis por la presencia de RTG.

5.5. VARIABLES EN EL SEGUIMIENTO

El seguimiento se hizo mediante revisión exhaustiva de la H^a clínica estableciéndose la fecha de último contacto médico como fecha del último seguimiento. En el caso de que este fuera más antiguo a 12 meses se contactó telefónicamente con el paciente de acuerdo con los datos demográficos recogidos en la Historia clínica hospitalaria. En caso de no obtener respuesta se contactó con el Centro de Salud de referencia. La fecha de fin de seguimiento fue el 1 de agosto de 2018.

Se recogieron las siguientes variables como eventos, siempre y cuando fueran eventos de nueva aparición, no conocidos con anterioridad:

- Muerte cardiovascular o trasplante cardiaco: Variable cualitativa dicotómica (Si/No)
- Isquemia miocárdica sin lesiones coronarias significativas: variable cualitativa dicotómica (Si/No)
- Insuficiencia cardíaca: Variable cualitativa dicotómica (Si/No)
- Arritmias ventriculares sostenidas: Variable cualitativa dicotómica (Si/No)
- Trastornos de la conducción auriculo ventricular o intraventricular (BCRIHH ó BCRDHH): Variable cualitativa dicotómica (Si/No)
- Disfunción sinusal: Variable cualitativa dicotómica (Si/No)
- Implante de marcapasos: Variable cualitativa dicotómica (Si/No)

5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos obtenidos fueron introducidos en una base de datos protegida en Microsoft Access 2010. La normalidad de la distribución de las variables fue valorada con el test de Kolmogorov-Smirnov. Para su descripción las variables se expresaron como proporciones o porcentajes, media con desviación estándar (DE), o mediana con rango intercuartílico, según fuera apropiado⁸⁵. La comparación de dos variables cuantitativas continuas se llevó a cabo función de los grupos a comparar mediante la prueba t de Student o el análisis de la varianza para medias independientes. El supuesto de homogeneidad de varianzas se comprobó con la prueba de Levene. En el caso de que las variables no tuvieran una distribución normal se aplicó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney⁸⁶ o de Kruskal-Wallis. Para la comparación de la distribución de variables cualitativas se empleó la prueba χ^2 de Pearson (con la prueba exacta de Fisher en caso de no cumplirse sus criterios de aplicabilidad). El análisis de correlación lineal entre variables cuantitativas continuas se realizó mediante la r de Pearson o de Spearman según si las variables seguían una distribución normal o no.

Con el objetivo de comparar las variables recogidas, se realizó una clasificación de los pacientes incluidos en 3 subgrupos atendiendo a la normalidad/anormalidad de las pruebas complementarias definidas por los siguientes criterios:

1. Grupo 1 (pacientes sin afectación cardiaca): Pacientes en fase crónica indeterminada definida por la presencia de serología positiva con ECG normal y ecocardiografía transtorácica normal.
2. Grupo 2 (pacientes con ECG patológico): Pacientes con serología positiva y con alteraciones electrocardiográficas (BCRDHH, HBAI, o la combinación de ambos, BCRIHH, alteraciones avanzadas de la conducción AV, alteraciones de la repolarización o frecuencia cardiaca inferior a 50 lpm en ausencia de medicación) con ecocardiografía sin alteraciones.
3. Grupo 3 (pacientes con ecocardiografía patológica): Pacientes con serología positiva con ecocardiografía anormal definida por la presencia de alteraciones segmentarias de la contractilidad, dilatación de cavidades o FEVI menor del 50%.

Finalmente se calculó la validez diagnóstica del electrocardiograma y ecocardiograma para la detección de cualquier anomalía por RMNc y específicamente

cualquier grado de fibrosis, al ser considerada ésta como prueba de referencia, con tres puntos de corte (presencia de cualquier hallazgo patológico, fibrosis superior al 6% y al 10%). Se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y Likelihood ratios. Mediante el análisis de las curvas ROC⁸⁷ se obtuvo el punto de corte óptimo del score ECG para la predicción de ecocardiograma anormal, FEVI <50% o presencia de fibrosis en la RMNc. Se estimó la incidencia acumulada de eventos en el seguimiento según el método de Kaplan-Meier y se usó el log rank test para las comparaciones.

Las estimaciones se consideraron estadísticamente significativas para el valor bilateral del riesgo alfa <0,05. El procesado de los datos y los cálculos estadísticos se llevaron a cabo con el programa informático STATA versión 13.0 para Windows (Stata Corp LP.; Texas, Estados Unidos).

5.7. ASPECTOS ÉTICOS

La recogida, tratamiento y uso de los datos requeridos para este estudio se ha realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki (2013), las normas de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente en España relativa a este tipo de estudios observacionales (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre Protección de datos de Carácter Personal y Real Decreto 1720/2007 de 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de dicha Ley). El protocolo del estudio fue evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca, que emitió un dictamen favorable. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento por escrito para la inclusión en el estudio.

El acceso a los datos de la historia clínica se ha realizado guardando la más estricta confidencialidad, de forma que no se viole la intimidad personal de los participantes en el estudio. Los resultados expuestos no permiten, ni en su totalidad ni en parte, la identificación de ningún paciente implicado. El estudio se ha desarrollado sin interferir ni modificar los cuidados clínicos de cada uno de los casos. No ha existido tampoco en la presente investigación ningún tipo de financiación del estudio ni conflicto de intereses.

6. RESULTADOS

Del total de 86 pacientes que inicialmente cumplían los criterios de inclusión 2 fueron excluidos. Uno de ellos por hallazgo de comunicación interauricular no conocida con dilatación secundaria de las cámaras derechas y el segundo por deterioro de la función renal con contraindicación para el uso de gadolinio para la evaluación de la fibrosis por RMNc. Finalmente se incluyeron 84 pacientes con diagnóstico de EC. Se subdividió a los pacientes según presentaran alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas para obtener los 3 subgrupos definidos en el estudio.

De esta manera, del total de 84 pacientes, 34 (40,5%) presentaban anomalías del ECG y en 50 (59,5%) el ECG era normal. El ecocardiograma basal fue normal en 63 pacientes (75%) y patológico en 21. Los 46 pacientes que no presentaron anomalías en ninguna de las 2 pruebas complementarias fueron englobados en el grupo 1. En el grupo 2 se incluyeron los 17 pacientes que presentaban un ECG anormal pero con ecocardiografía normal. EL grupo 3 lo componen todos los pacientes con ecocardiografía anormal, ya sea con ECG anómalo (17 pacientes) o sin alteraciones (4 pacientes). En la tabla 1 vienen reflejados los resultados de las exploraciones complementarias.

Tabla 1. Distribución de las distintas anomalías halladas en las pruebas complementarias en la población.

		Electrocardiograma	
		Normal	Patológico
Ecocardiografía	Normal	46	17
	Patológico	4	17
	Total	50	34

La distribución de los pacientes en los diferentes grupos viene reflejada en el diagrama de flujo de la figura 11.

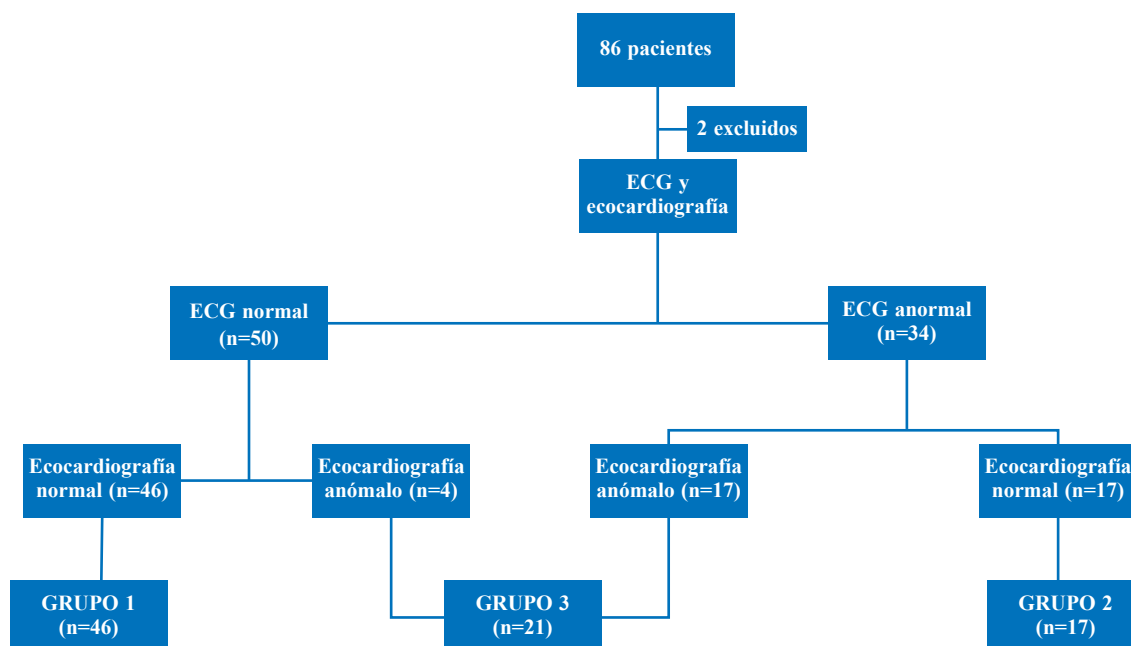


Figura 11. Distribución de los pacientes en los subgrupos predeterminados tras la inclusión

6.1. DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES

La media de edad de la población fue de 42 ± 10 años. La muestra estaba compuesta por 38 hombres (45,2%) y 46 mujeres (54,8%). Prácticamente todos procedían de Bolivia y solo 2 pacientes procedían de otros lugares, en concreto de Brasil y Ecuador.

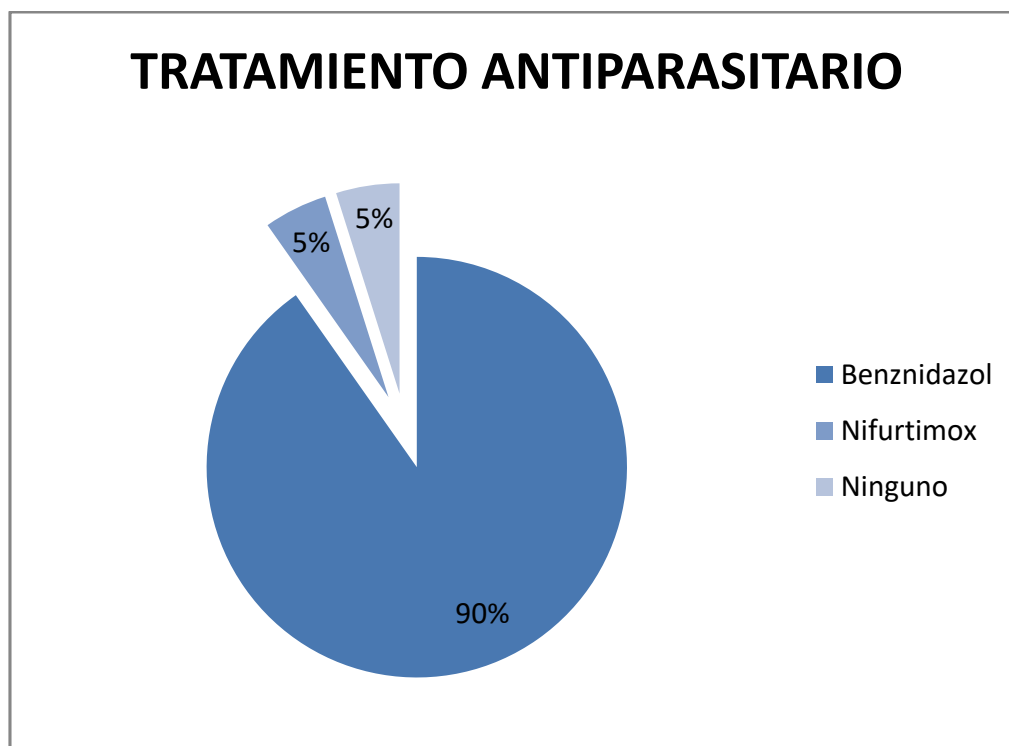
La prevalencia de FRCV fue baja, como corresponde al perfil de la población de estudio, siendo el más frecuente la dislipemia que tuvo una prevalencia del 9,7%. 7 pacientes (8,4%) eran fumadores y 4 estaban en tratamiento por HTA (4,8%). El resto de características clínicas se pueden consultar en la tabla 2.

En cuanto al tratamiento antiparasitario, 80 de los pacientes (95,2%) habían recibido tratamiento, 76 de ellos con benznidazol y 4 de ellos con nifurtimox (por rotura de stock de benznidazol en todos los casos).

Tabla 2. Características clínicas basales de la población.

	Poblacional (n=84)
Edad (años)	41,7±9,7
Tiempo desde el diagnóstico (meses)	11,1 [5,5-28,5]
Hipertensión	4 (4,8)
Dislipemia	8 (9,7)
Diabetes	1 (1,2)
Tabaquismo	7 (8,4)
Enolismo	1 (1,2)
Clase funcional	
NYHA I	67 (80,7)
NYHA II	15 (18,1)
NYHA III	1 (1,2)
NYHA IV	0
Dolor torácico	8 (9,6)
Palpitaciones	6 (7,1)
AIT/Ictus	1 (1,2)
Embolismo periférico	0

Los datos de expresan como media±desviación estándar, mediana [rango intercuartílico] y número y porcentaje (%)

**Figura 12.** Distribución del tratamiento en la población

6.2. CARACTERÍSTICAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS

Se realizó un análisis cualitativo del electrocardiograma en los 84 pacientes incluidos al encontrarse la descripción por parte del cardiólogo clínico en la historia clínica, estando evaluada la normalidad del ECG de todos los pacientes analizados. En 11 de ellos no fue posible recuperar el ECG de la historia clínica pese a encontrarse realizado, por tanto el análisis cuantitativo de intervalos y estimación del score de Selvester se realizó en 73 pacientes.

6.2.1. ECG basal poblacional

Las características electrocardiográficas basales de la población se resumen en la tabla 3. En nuestra serie, 34 pacientes presentaban un ECG anómalo, lo que representa un 40.5% de la población.

Tabla 3. Características electrocardiográficas basales y prevalencia de alteraciones electrocardiográficas.

	Poblacional (n=84)
Frecuencia cardíaca (lpm)	63,6±11,0
Frecuencia cardíaca <50 lpm	8 (9,5)
BAV 1° grado	8 (9,5)
BAV Mobitz I	0
BAV Mobitz II	0
BAV 3° grado	2 (2,4)
HBAI	6 (7,1)
HBP	2 (2,4)
BCRDHH	8 (9,5)
BCRDHH+HBAI	9 (10,7)
BCRDHH+HBP	2 (2,4)
BIRHH	1 (1,2)
Alteraciones de repolarización	11 (13,3)

Los datos de expresan como media±desviación estándar, y número y porcentaje (%). BAV: Bloqueo auriculoventricular. HBAI: Hemibloqueo anterior. HBP: hemibloqueo posterior. BCRDHH: Bloqueo completo de rama derecha. BCRIHH: bloqueo completo rama izquierda.

Si bien la conducción aurículoventricular resultó normal en la mayoría de los pacientes, en 7 de ellos se documentó BAV de primer grado y 1 (1.2%) presentaba un BAV completo en el momento de la inclusión. No se identificó sin embargo ni BAV de 2º grado ni Mobitz I ni Mobitz II en ninguno de los pacientes.

La presencia de alteraciones de la conducción intraventricular fue la anomalía electrocardiográfica más frecuentemente hallada, siendo anormal en un tercio de ellos. La combinación de BCRDHH+HBAI fue el hallazgo más común en este grupo. La distribución de las alteraciones de la conducción se resume en la figura 13.

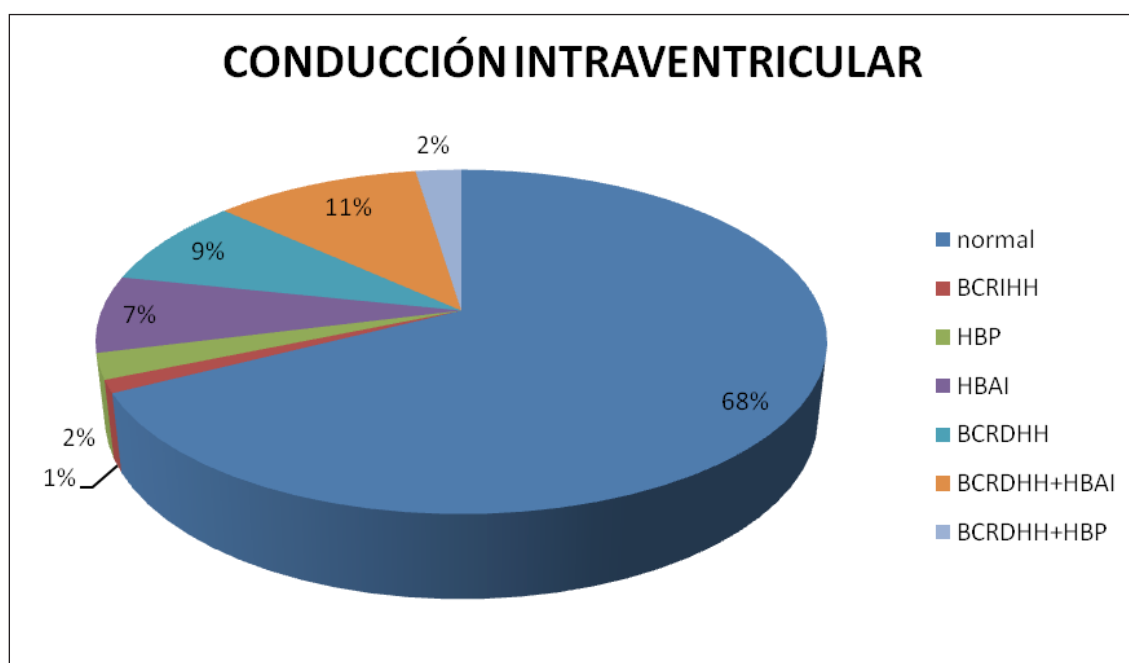


Figura 13. Prevalencia de las distintas alteraciones de la conducción AV en la población. Los datos se expresan como por número y porcentaje (%). BAV: Bloqueo aurículoventricular. HBAI: Hemibloqueo anterior. HBP: hemibloqueo posterior. BCRDHH: Bloqueo completo de rama derecha. BCRDHH+HBAI: bloqueo completo rama izquierda.

En cuanto a alteraciones del ritmo, 8 pacientes (9,6%) tenían una FC en reposo inferior a 50 lpm de forma espontánea sin tratamiento cronotrope negativo y 4 pacientes (4,8%) presentaban fibrilación auricular.

6.2.2. Análisis electrocardiográfico por subgrupos

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la FC basal a lo largo de los 3 subgrupos. Sin embargo, sí se detectaron diferencias en los intervalos PR, QRS y QTc que fueron significativamente mayores a medida que se avanzaba entre las

distintas subpoblaciones, tal y como se observa en la tabla 4. En la tabla 5 se recogen las distintas anomalías electrocardiográficas y su comparación entre los grupos 2 y 3 exclusivamente ya que por definición el grupo 1 lo constituyen pacientes con ECG normal.

Tabla 4. Características electrocardiográficas basales y comparativa entre distintos subgrupos*.

	Grupo 1 n=39	Grupo 2 n=15	Grupo 3 n=19	p
Frecuencia cardiaca (lpm)	67,2± 7,8	56,38± 9,4	61,2± 14,7	0.001
Intervalo PR (ms)	156,6±15,5	169,1±28,8	181,7±23,8	0,003
Intervalo QRS (ms)	90,5± 8,6	118,4± 24,2	118,6± 40,3	<0.001
Intervalo QTc (ms)	413,3±22,8	426,9±40,3	439±34,1	0.008

* Los datos son relativos a los 73 pacientes con ECG disponible para el análisis cuantitativo. Los datos se expresan como media±desviación estándar, y número y porcentaje (%)

Tabla 5. Prevalencia de alteraciones electrocardiográficas por subgrupos.

	Grupo 2 (n=17)	Grupo 3 (n=21)	p
Fibrilación auricular	0	4 (19,1)	<0,001
Mobitz I	0	0	-----
Mobitz II	0	0	-----
BAV 3º grado	0	1 (4,8)	0,212
HBAI	3 (18,8)	3 (14,3)	0,785
HBP	1 (6,3)	1 (4,8)	0,780
BCRDHH	4 (25)	3 (14,3)	0,268
BCRDHH+HBAI	4 (25)	5 (23,8)	0,890
BCRDHH+HBP	1 (6,3)	1 (4,8)	0,780
BICRIHH	0	1 (4,8)	0,220
Alteración de la repolarización	3 (18,8)	8 (38,1)	0,213

BAV: Bloqueo auriculoventricular. HBAI: Hemibloqueo anterior izquierdo. HBP: hemibloqueo posterior. BCRDHH: bloqueo completo de rama derecha. BICRIHH: bloqueo incompleto de rama izquierda.

6.2.3. Score de Selvester modificado

Se estimó el score electrocardiográfico en 73 de los 84 pacientes. No fue posible la estimación en esos 11 pacientes por imposibilidad de recuperación del mismo de la historia clínica.

La mediana del score de Selvester poblacional fue de 1,9, [0-3]. 38 pacientes (43,7%) presentaron un score igual o superior a 2.

La figura 14 muestra la distribución de las puntuaciones del score obtenidas en la población observando una distribución asimétrica, a expensas en su mayoría de puntuaciones bajas, entre 0 y 1.

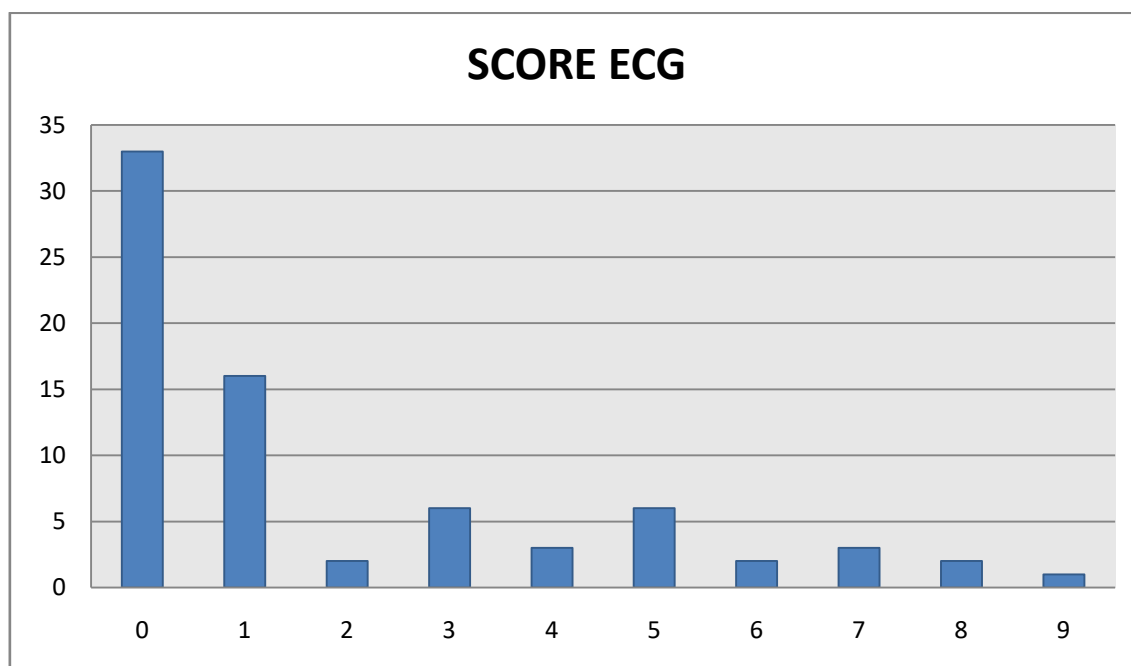


Figura 14. Distribución de puntuaciones en la población.

Las puntuaciones electrocardiográficas fueron significativamente mayores a lo largo de los distintos estadios ($p < 0.001$) así como la proporción de pacientes con valor igual o superior a 2, tal y como se aprecia en la tabla 6.

Tabla 6. Score de Selvester por subgrupos*.

	Grupo 1 (n= 39)	Grupo 2 (n=15)	Grupo 3 (n=19)	p
ECG score	0,6 [0-1]	2,1[0-5]	4,4 [2-7]	<0,001
ECG score ≥ 2 (n)	10 (21,7)	8 (47,1)	18(85,2)	<0,001

* Los resultados son relativos a los 73 con ECG disponible para el análisis cuantitativo. Los datos se expresan como mediana [rango intercuartílico] y número y porcentaje (%).

6.3. CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS

Tal y como se aprecia en la tabla 7, los valores poblacionales medios de las diferentes medidas ecocardiográficas se encuentran dentro del rango de la normalidad si bien existen aspectos que destacamos a continuación.

En lo referente a la función sistólica del VI, 7 pacientes (8,4%), presentaban una FEVI <50%, de los cuales 5 de ellos tenían una FEVI comprendida entre el 40-50% y los otros 2 restantes una FEVI comprendida entre el 35 y el 40%. No se halló ningún paciente con disfunción ventricular grave (<35%).

Se objetivaron alteraciones segmentarias de la contractilidad en los 21 pacientes del grupo 3, con un índice de motilidad parietal mediano de 1,33 [1-2,25]. Se describió

Tabla 7. Características basales de ecocardiografía.

	Poblacional (n=84)
DTDVI (mm)	47,6± 5,3
DTSVI(mm)	30,9±6,2
Grosor(mm)	
SIV	9,3±1,7
PP	8,9±1,5
Masa VI (g)	148,6±42
VTD (ml)	87,8±29,4
VTS (ml)	34,4±16,6
FEVI (%)	61,3±7,7
Diámetro VD (mm)	28,1±5,5
TAPSE (mm)	24,1±3,9
Diámetro AI (mm)	36±5,1
Vol AI (ml)	45,6±13,4
Vel E´septal (cm/s)	8,3±2,4
Vel E´lateral (cm/s)	10,60±3,7

Los datos se expresan como media±desviación estándar. VI: ventrículo izquierdo. DTVI: diámetro telediastólico de VI. DTSVI: Diámetro telesistólico de VI. SIV: septo interventricular. PP: pared posterior. VTD: Volumen telediastólico. VTS: Volumen telesistólico. FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. AI: aurícula izquierda.

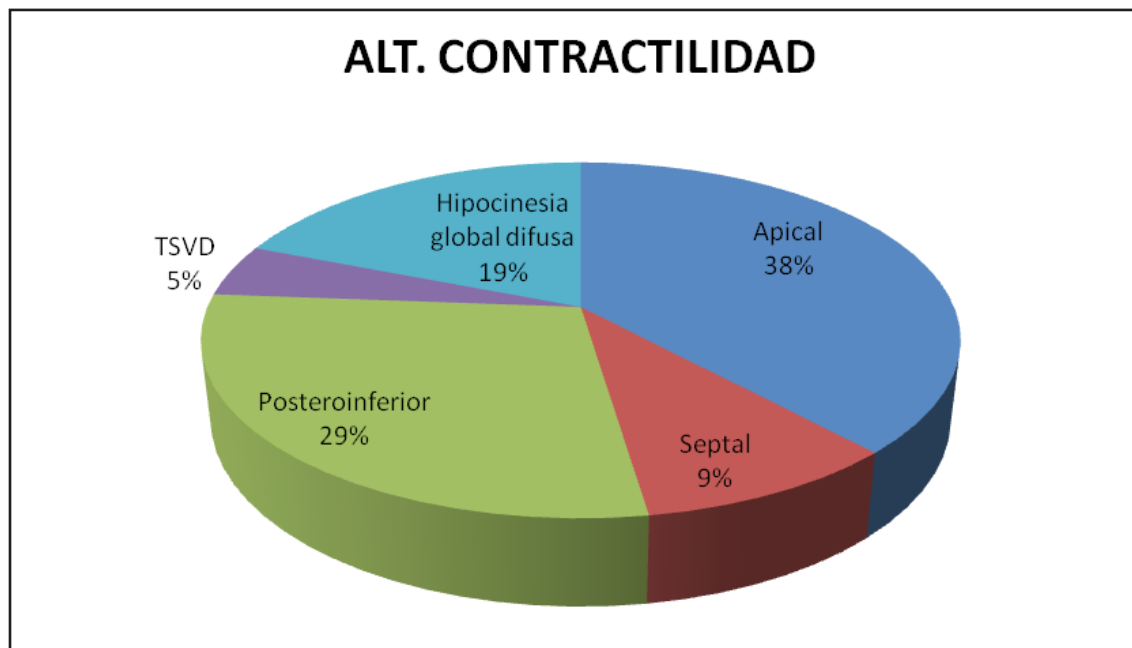


Figura 15. Distribución de las alteraciones segmentarias de la contractilidad en los pacientes pertenecientes al grupo 3.

la afectación exclusiva de VD en uno de los pacientes. En cuanto a las alteraciones de la contractilidad los segmentos más frecuentemente afectados fueron los apicales, describiéndose aneurismas en 6 de ellos (7,14%). En la figura 15 se pueden observar la distribución de dichas alteraciones en esta población.

Atendiendo a la clasificación de los pacientes por subgrupos (tabla 8), observamos que a mayor estadiaje de la enfermedad los pacientes presentaban una tendencia a presentar mayor grosor del septo interventricular y de pared posterior sin alcanzar la significación estadística.

Sí se hallaron sin embargo diferencias estadísticamente significativas tanto en el índice masa de VI, en los diámetros ventriculares y en la FEVI. En lo referente a las dimensiones y contractilidad de VD evaluados mediante parámetros de acortamiento longitudinal no se observaron diferencias significativas entre grupos.

Tabla 8. Características basales de la ecocardiografía por subgrupos.

	Grupo 1 (n= 46)	Grupo 2 (n=17)	Grupo 3 (n=21)	P
DTDVI (mm), SD	45,5± 4,1	50,7± 3,7	49,9± 6,7	0,005
DTSVI (mm)	28,3± 4,4	31,2± 6,2	35,9± 6,5	<0,001
Grosor (mm) SIV PP	9,0±1,9 8,9±1,9	9,2±1,3 8,3±1	10,1±1,5 9,4±1,2	0,073 0,110
Masa VI (g)	133,1±34,3	156±38,7	174,3±45,1	0,002
VTD (ml)	75,4±21,4	99,8±26,7	103,5±34,1	<0,001
VTS (ml)	25,9±7,8	36,1±10,4	48,4±20,9	<0,001
FEVI (%)	64,2±4,9	62,2±3,8	53,7±10	<0,001
Diámetro VD	26,6±6,2	29±3,6	30,2±4,4	0,070
TAPSE (mm)	24,6±3,6	25,4±2,9	22,7±4,4	0,093
Diámetro AI (mm)	34,4±5,2	37,8±3	38,3±4,8	0,0081
Vol AI (ml)	39,6±8,6	50,3±14,1	54,0±15,2	<0,001
Vel E´septal (cm/s)	8,9±2,6	7,7±1,9	7,3±1,6	0,081
Vel E´lateral (cm/s)	11,6±4	9,9±2,4	8,3±2,5	0,132

Los datos se expresan como media±SD. DTVI: diámetro telediastólico de VI. DTSVI: Diámetro telesistólico de VI. SIV: septo interventricular. PP: pared posterior. VTD: Volumen telediastólico. VTS: Volumen telesistólico. FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. AI: aurícula izquierda.

6.4. HALLAZGOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

Se detectó alguna anomalía por RMNc en 26 pacientes, lo que representa un tercio de la población. En 25 de los 26 pacientes fue por la presencia de realce tardío con un porcentaje medio de miocardio afecto sobre miocardio sano del 4%. El paciente restante presentaba alteraciones segmentarias de la contractilidad a nivel del tracto de salida de VD sin detección de fibrosis. Los hallazgos generales de RMNc en la población se muestran en la tabla 9. Tal y como ocurría con los datos ecocardiográficos medios en la población global, las dimensiones y función sistólica de las cámaras cardiacas medidas por RMNc estaban dentro del rango de la normalidad. Sin embargo otros aspectos analizados con la técnica fueron patológicos.

Además el estudio nos permitió detectar 7 aneurismas apicales, de los cuales uno no se encontraba descrito en el estudio ecocardiográfico y en 2 de los casos se halló además trombo apical asociado.

La distribución del realce fue heterogénea sin mostrar un patrón predominante. La afectación transmural fue la más frecuentemente encontrada, hasta en un 43% de los pacientes, si bien también se describieron afectaciones subendocárdicas, moteadas y difusas.

Tabla 9. Características basales de RMNc en la población.

	Poblacional (n=84)
VTD (ml)	156,3±35,3
VTS (ml)	67,1±24,7
FEVI (%)	59±8,6
VTDVD (ml)	147,7±31,4
VTSVD (ml)	64,4±18,5
FEVD (%)	56,2±6,9
Presencia RTG	26 (31%)
% RTG	4±6,7
Distribución realce	
Subendocárdico	3 (14,3)
Mesocárdico	6 (28,6)
Epicárdico	3 (14,3)
Transmural	9 (42,9)
Aneurisma apical	7 (8,3)

Los datos se expresan como media±desviación estándar, y número y porcentaje (%). VI: ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho. VTD: volumen telediastólico VI. VTS: volumen telesistólico. FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. FEVD: fracción de eyección de ventrículo derecho. RTG: realce tardío de gadolinio.

Las alteraciones segmentarias de la contractilidad mostraron una distribución heterogénea siendo los segmentos más frecuentemente afectados el segmento 17 (apical puro) y el segmento 5 (inferolateral basal) (figura 16). En 2 casos (6.8%) hubo afectación exclusiva de ventrículo derecho.

En cuanto al análisis por subgrupos, los pacientes en el grupo 3 presentaban mayores volúmenes ventriculares y menor FEVI de forma significativa. La FEVD también mostró una tendencia significativa a ser menor a lo largo de los distintos subgrupos aún encontrándose en el rango de la normalidad.

La proporción de pacientes con fibrosis miocárdica fue significativamente mayor en los pacientes del grupo 2 y 3 comparados con aquellos que presentaban normalidad

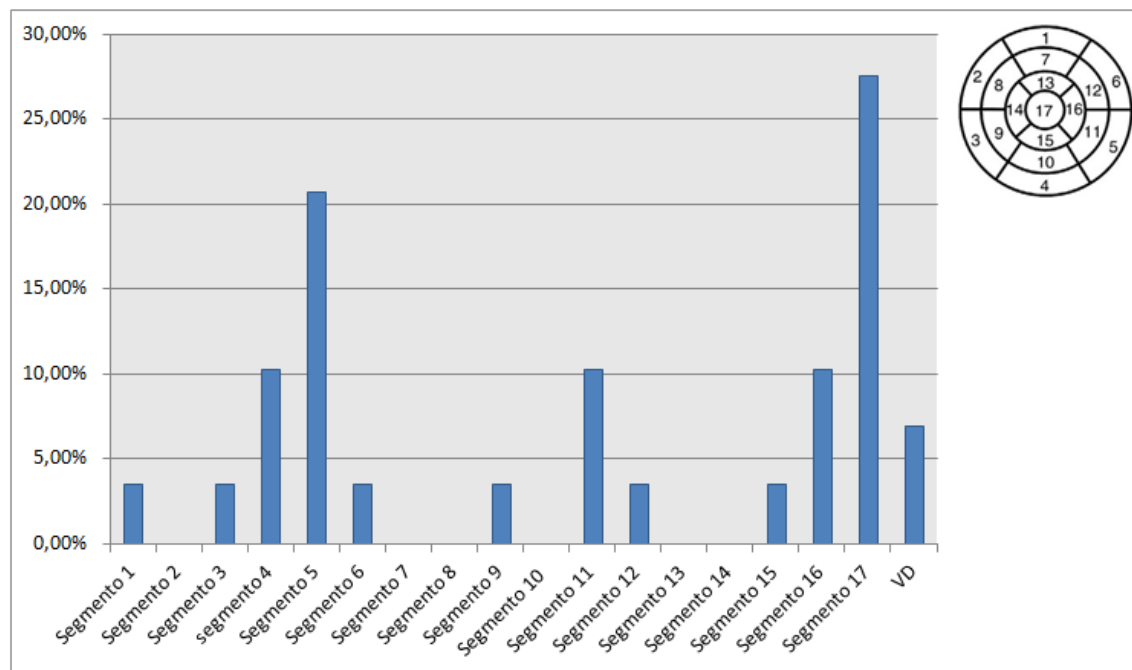


Figura 16. Distribución de la fibrosis por segmentos. Los datos se expresan en porcentaje sobre el número total de segmentos afectados. VD: Ventrículo derecho.

del resto de pruebas (6,5% vs 41,2% vs 76,2%, $p < 0,001$) y el porcentaje de miocardio afectado fue también significativamente superior (0,9% vs 4,4% vs 14,9%, $p < 0,001$).

Los valores basales de la RMNc se encuentran recogidos en la tabla 10.

Tabla 10. Características basales de RMNc en la población.

	Grupo 1 (n= 46)	Grupo 2 (n=17)	Grupo 3 (n=21)	P
VTD (ml)	136,9± 23,6	181,5±24,5	175,7± 39,7	<0,001
VTS (ml)	54,1 ±15	81±22,3	82,4±28,2	<0,001
FEVI (%)	62,1±7,4	59,1±6,4	52,7±9,2	0,001
VTDVD (ml)	132,1±26,3	176,2±21,4	155,6±29,2	<0,001
VTSVD (ml)	55,7±16	78,1± 10,5	70,6± 19,6	<0,001
FEVD (%)	58,9±6,2	54,7±4,2	52,3±7,8	0,001
Presencia RTG	3 (6,5)	7 (41,2)	16 (76,2)	<0,001
% RTG	0,9±1,3	4,4±7,5	14,9±15,7	<0,001

Los datos se expresan como media±desviación estándar y número y porcentaje (%). VTD: volumen telediastólico VI. VTS: volumen telesistólico. FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. FEVD: fracción de eyección de ventrículo derecho. RTG: realce tardío de gadolinio

6.5. CORRELACIÓN DE LA FIBROSIS POR RMN CON OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

6.5.1. Electrocardiograma convencional

Como se ha comentado con anterioridad, el porcentaje de pacientes con un ECG anormal fue de aproximadamente un 40%. La proporción de miocardio fibrótico medido por RMNc fue significativamente mayor en los pacientes que presentaban un ECG anormal frente a aquellos que no presentaban anomalías electrocardiográficas ($3,6\pm 2,7\%$ vs $12,8\pm 7,9\%$) (Fig. 17).

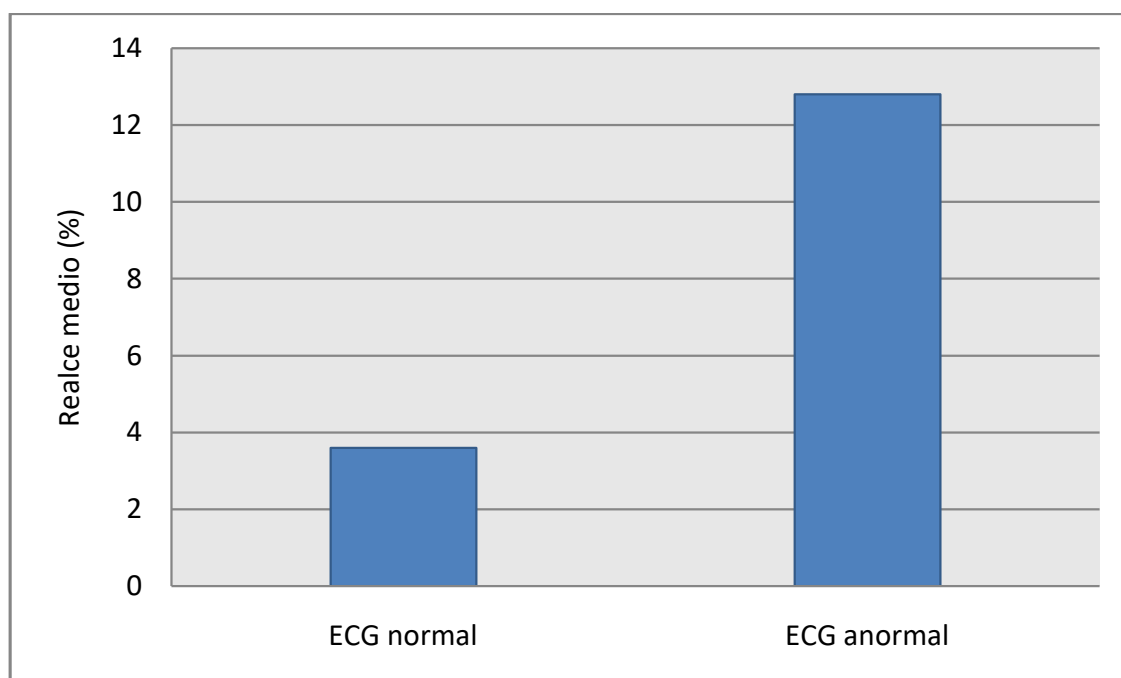


Figura 17. Valores medios de realce en pacientes según presentaran ECG normal o anormal.

Si analizamos el ECG según la puntuación del score de Selvester y el porcentaje de miocardio fibrótico obtenemos la figura 18 en la que podemos observar que a mayor puntuación, mayor grado de fibrosis. Tal y como se muestra en la figura 19, ambas variables presentaron una fuerte correlación positiva ($r = 0,8$), estadísticamente significativa, reflejando una mayor carga de fibrosis con scores más avanzados.

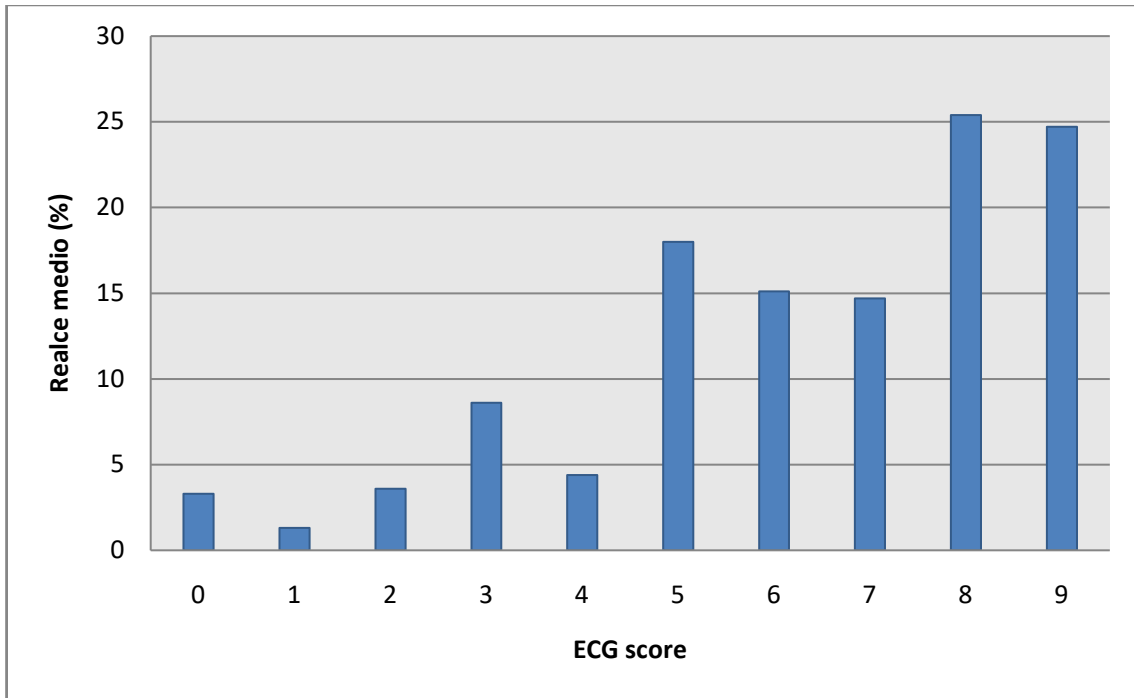


Figura 18. Valor medio de miocardio fibrótico según puntuación obtenida en el score de Selvester modificado.

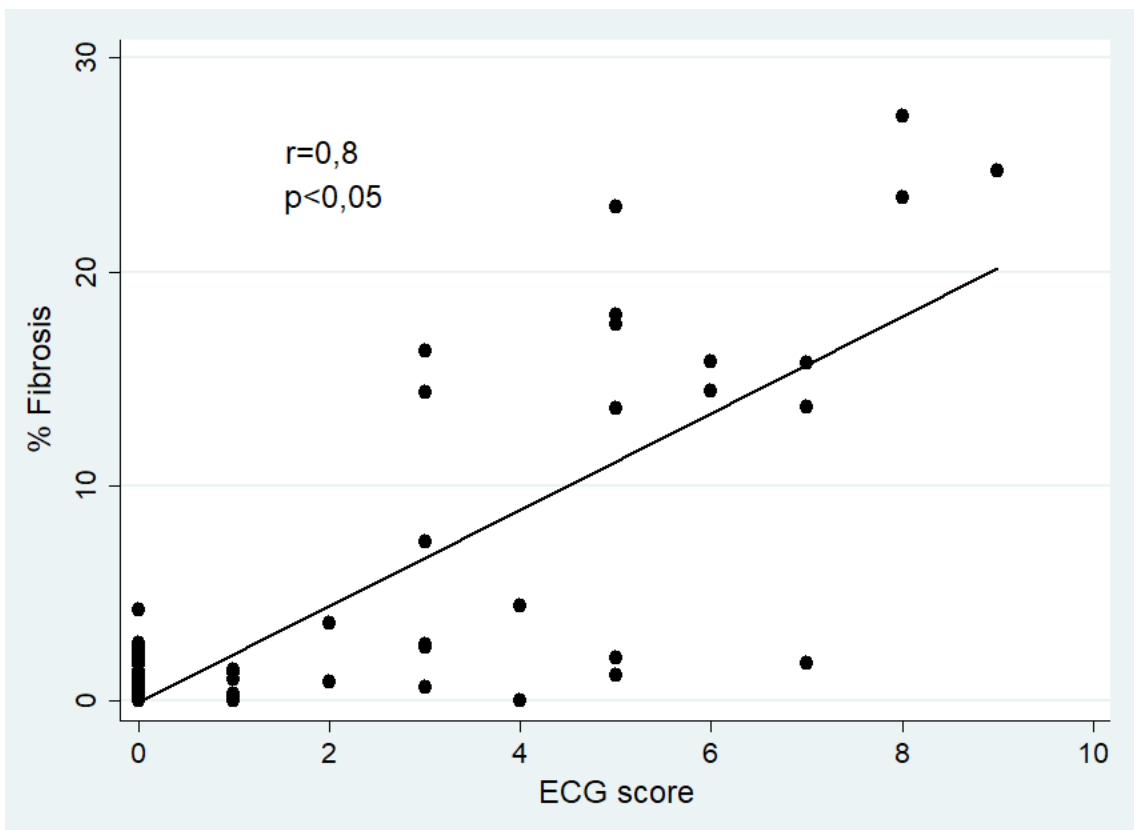


Figura 19. Correlación entre las puntuaciones electrocardiográficas y el porcentaje de realce tardío de gadolinio.

Para establecer la exactitud diagnóstica del ECG para la detección de fibrosis en RMNc analizamos la sensibilidad, especificidad y valores predictivos frente a la presencia de cualquier anomalía en la RMNc y diferentes puntos de corte de RTG con valor pronóstico establecido (tablas 11 a 14). Tal y como se observa en la tabla 14, el ECG posee adecuados parámetros de validez interna, con una buena sensibilidad y especificidad para la detección de fibrosis. Sin embargo en nuestra población su valor predictivo positivo es modesto, siendo del 64, 7%, cifra que disminuye en torno al 40% frente a grados más importantes de fibrosis. Hemos de destacar que el valor fundamental del ECG radica en su elevado valor predictivo negativo. Así, un ECG normal tiene un valor predictivo negativo del 92% para la detección de anomalías en RMNc. Dicho valor predictivo negativo es mejor para descartar grados más importantes de fibrosis, incrementándose hasta el 98 % para RTG >6% y es del 100% para descartar la presencia de RTG>10%.

Tabla 11. Distribución de la población en función de la presencia de RTG y alteraciones en el electrocardiograma.

		<i>Anomalías en RMNc</i>		
		Si	No	Total
<i>ECG anormal</i>	Si	22	12	34
	No	4	46	50
	Total	26	58	84

RMNc: resonancia magnética cardiaca.

Tabla 12. Distribución de los pacientes en función de la presencia de RTG superior al 6% y presencia de anomalías en el electrocardiograma.

		<i>Presencia de realce tardío gadolinio > 6%</i>		
		Si	No	Total
<i>ECG anormal</i>	Si	15	19	34
	No	1	49	50
	Total	16	68	84

Tabla 13. Distribución de los pacientes en función de la presencia de RTG superior al 10% y presencia de anomalías en el electrocardiograma.

		<i>Presencia de realce tardío gadolinio > 10%</i>		
		Si	No	Total
<i>ECG anormal</i>	Si	14	20	34
	No	0	50	50
	Total	14	70	84

Tabla 14. Valores obtenidos del rendimiento diagnóstico del ECG para la detección de cualquier anomalía en ECG y fibrosis del 6 y 10% respectivamente.

	Cualquier anomalía	RT>6%	RT>10%
Sensibilidad (%)	84,6 (66,5-94,8)	93,8 (71,7-98,9)	100 (78,5-100)
Especificidad (%)	79,3 (67,2-87,7)	72,1 (60,4-81,3)	71,4 (60-80,7)
Valor predictivo + (%)	64,7 (47,9-78,5)	44,1 (28,8-60,5)	41,2 (26,4-57,8)
Valor predictivo - (%)	92 (81,2-97)	98 (89,5-99,6)	100 (92,5-100)
Likelihood ratio+	4,1 (2,4-6,9)	3,3 (2,2-5)	3,5 (2,4-5,1)
Likelihood ratio -	0,2 (0-0,5)	0 (0-0,6)	0 (0-0)
Eficiencia	81 (71,3-87,9)	76,2 (66,1-84)	75,0 (64,8-83,1)

RT: realce tardío de gadolinio.

Sin embargo, pese al elevado valor predictivo negativo en 4 de los pacientes de nuestra muestra el ECG no fue capaz de predecir la presencia de fibrosis. Las características de dichos pacientes se muestran en la tabla 15.

Tabla 15. Tabla resumen de las características de los pacientes con fibrosis miocárdica sin alteraciones en ECG basal.

Paciente	FEVI ECO	Alt. Contract	FEVI RMN	%RTG	DISTRIBUCIÓN	ECG score
1	59	No	57	7,4	Lateral medioapical	3
2	60	No	64	2,4	lateral basal	0
3	62	No	64	3,3	Lateral medio basal	—
4	79	Si	54	1,3	Apical	1

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. RMNc: Resonancia magnética cardiaca. RTG: Realce tardío de gadolinio.

6.5.2. Ecocardiografía

Aproximadamente un cuarto de nuestros pacientes tenía un ecocardiograma anormal. Tal y como era de esperar, el grado de fibrosis medido por RMNc fue mayor en los pacientes con alteraciones en la ecocardiografía ($8,1 \pm 7,1\%$ vs $13,5 \pm 8,2\%$) (Figura 20).

En cuanto a los parámetros de validez interna encontramos que el ecocardiograma tiene una muy buena especificidad y una modesta sensibilidad para la detección de cualquier grado de fibrosis que es del 60% en nuestra serie. Esta sensibilidad aumenta hasta el 78,6% cuando se trata de detectar fibrosis más extensa, $>10\%$, manteniendo a la vez una buena especificidad (tabla 19). Sin embargo, no llega a alcanzar la sensibilidad observada con el empleo del ECG tal y como hemos visto en el apartado anterior. Si consideramos como relevante una fibrosis a partir del 6%, el ecocardiograma no fue capaz de detectar anomalías en un 25% de ellos. Así en la tabla 20 se muestran las características de los pacientes con ecocardiograma normal pero con resonancias patológicas en los que se objetivó un grado de fibrosis $> 6\%$. Se trata de 4 pacientes con ECG score elevado (≥ 3 en todos los casos) en los que en 3 de ellos (75%) la fibrosis se encontraba en cara lateral.

Al igual que ocurría con el ECG, la utilidad principal del ecocardiograma radica es alto valor predictivo negativo, y es máximo cuando se trata de descartar grados más importantes de fibrosis, si bien no llega a ser del 100%.

Finalmente, en la tabla 21 se presentan las características de los 5 pacientes en los que se informó el ecocardiograma como patológico, si bien posteriormente se demostró que la resonancia era normal, constituyendo por tanto falsos positivos de la técnica según los criterios establecidos.

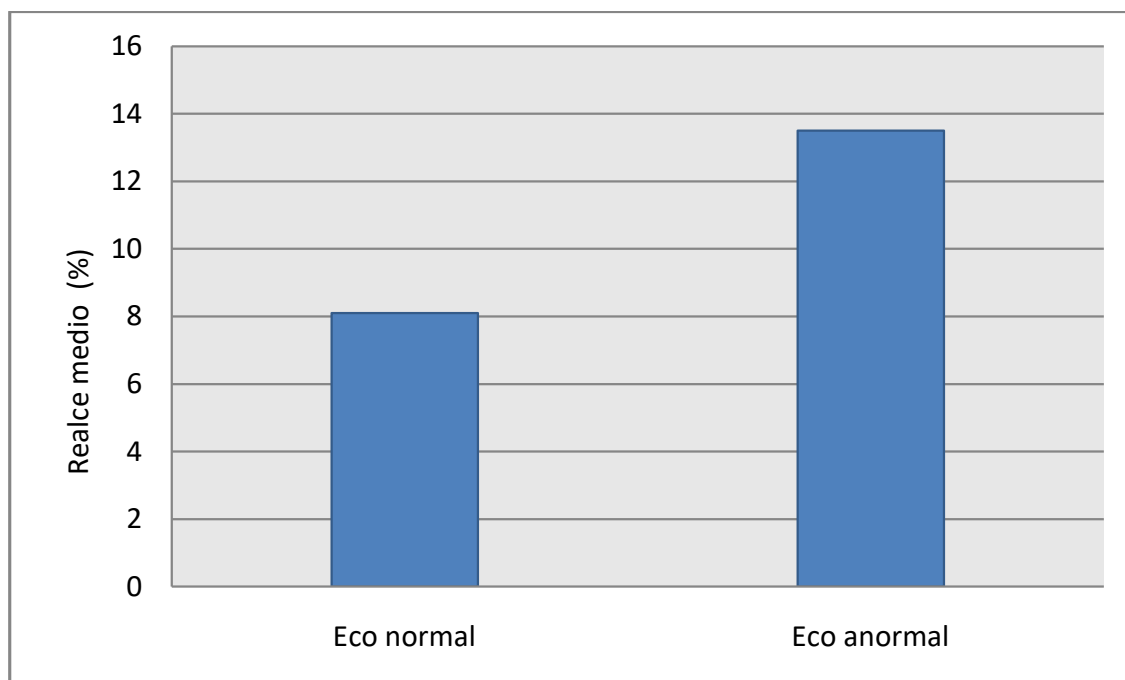


Figura. 20. Valores medios de realce en pacientes según presentaran ecocardiografía normal o anormal

Tabla 16. Distribución de los pacientes en función de la presencia de fibrosis miocárdica y alteraciones ecocardiográficas.

		<i>Anomalías en RMNc</i>		
		Si	No	Total
<i>Ecocardiograma anormal</i>	Si	16	5	21
	No	10	53	63
	Total	26	58	84

RMNc: resonancia magnética cardiaca.

Tabla 17. Distribución de los pacientes en función de la presencia de fibrosis miocárdica superior al 6% y alteraciones ecocardiográficas.

		<i>Presencia de realce tardío gadolinio > 6 %</i>		
		Si	No	Total
<i>Ecocardiograma anormal</i>	Si	12	9	21
	No	4	59	63
	Total	16	68	84

Tabla 18. Distribución de los pacientes en función de la presencia de fibrosis miocárdica superior al 10% y alteraciones ecocardiográficas.

		<i>Presencia de realce tardío gadolinio > 10 %</i>		
		Si	No	Total
<i>Ecocardiograma anormal</i>	Si	11	10	21
	No	3	60	63
	Total	14	70	84

Tabla 19. Valores obtenidos del rendimiento diagnóstico del ecocardiograma para la detección de cualquier anomalía en ECG y fibrosis del 6 y 10% respectivamente.

	Cualquier anomalía	RT>6%	RT>10%
Sensibilidad (%)	61,6 (42,5-77,6)	75 (50,5-89,8)	78,6 (52,4-92,4)
Especificidad (%)	91,4 (81,4-96,2)	87 (76,7-92,9)	85,7 (75,6-92,1)
Valor predictivo + (%)	76,2 (54,9-89,4)	57,1 (36,6-75,3)	52,4 (32,4-71,7)
Valor predictivo - (%)	84,1 (73,2-91,1)	93,7 (84,8-97,5)	95,2 (86,9-98,4)
Likelihood ratio+	7,4 (3-18)	5,7 (2,9-11,1)	5,5 (2,9-10,4)
Likelihood ratio -	0,4 (0,3-0,7)	0,3 (0,2-0,7)	0,3 (0,1-0,7)
Eficiencia	82,1 (72,6-88,9)	84,5 (75,3-90,7)	84,5(75,3-90,7)

RT: realce tardío de gadolinio.

Tabla 20. Tabla resumen de la distribución del RTG, así como la extensión del mismo en pacientes con fibrosis superior al 6% con ecocardiografía normal.

Paciente	FEVI ECO	FEVI RMN	%RTG	DISTRIBUCIÓN	ECG	ECG score
1	58	60	13,64	Mesocárdica. Lateral	HBAI	5
2	59	57	7,39	Epicárdica. Lateral	Normal	3
3	61	62	16	Mesocárdica. Lateral	BCRDHH	3
4	60	50	23,01	Transmural .Septal	BCRDHH+HBAI+Alt. Repolarización	5

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo. RMNc: Resonancia magnética cardiaca. RTG: realce tardío de gadolinio. HBAI: hemibloqueo anterior izquierdo. BCRDHH: Bloqueo completo de rama derecha del haz de His.

Tabla 21. Tabla resumen de las características de los pacientes sin fibrosis miocárdica con alteraciones en ecocardiografía basal.

Paciente	FEVI eco	RMNc	Alt. Ecocardiografía	ECG	ECG score
1	62	63	Acinesia inferobasal	BAVc	4
2	59	55	Hipocinesia posterobasal	Normal	2
3	63	61	Acinesia apical	Bajos voltajes	4
4	62	52	hipocinesia media posterolateral	Normal	0
5	54	61	Asincronía septal	BIRIHH	0

FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. RMNc: Resonancia magnética cardiaca. BAVc: Bloqueo auriculoventricular completo. BIRIHH: Bloqueo incompleto de rama izquierda del haz de His.

6.6. SCORE DE SELVESTER Y PRUEBAS DE IMAGEN

En la tabla 22 se muestran los mejores puntos de corte del score ECG para la predicción de diferentes hallazgos en las pruebas de imagen. En nuestra población el área bajo la curva (ABC) es buena tanto para predecir el hallazgo de un ecocardiograma anormal como para la detección de cualquier grado de fibrosis en resonancia. Y es excelente, con un ABC superior a 0.95 frente a mayores grados de fibrosis, siendo el mejor punto de corte ≥ 3 para fibrosis $>6\%$, y de ≥ 5 para grados $>10\%$ (figuras 21-24).

Tabla 22. Puntos de corte óptimos del ECG score estimados mediante curvas ROC para la detección de cualquier grado de disfunción ventricular, presencia de fibrosis y de presencia de fibrosis superior al 6 y al 10% respectivamente.

Parámetros	FEVI $<50\%$	Eco anormal	Cualquier RTG	RT $> 6\%$	RT $> 10\%$	RT $> 20\%$
ABC	0,56	0,85	0,88	0,96	0,97	0,97
Score QRS	1	2	2	3	5	5
Sensibilidad	100 %	84,2	85,7%	100 %	84,6	100
Especificidad	12,1 %	83,6	86,5 %	84,7 %	95,0	85,5
VPP	22,7 %	64,0 %	73,9 %	60,9 %	78,6 %	28,6 %
VPN	100 %	93,9 %	92,0 %	100,0 %	96,6 %	100 %

ABC: Área bajo la curva. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. RTG: Realce tardío.

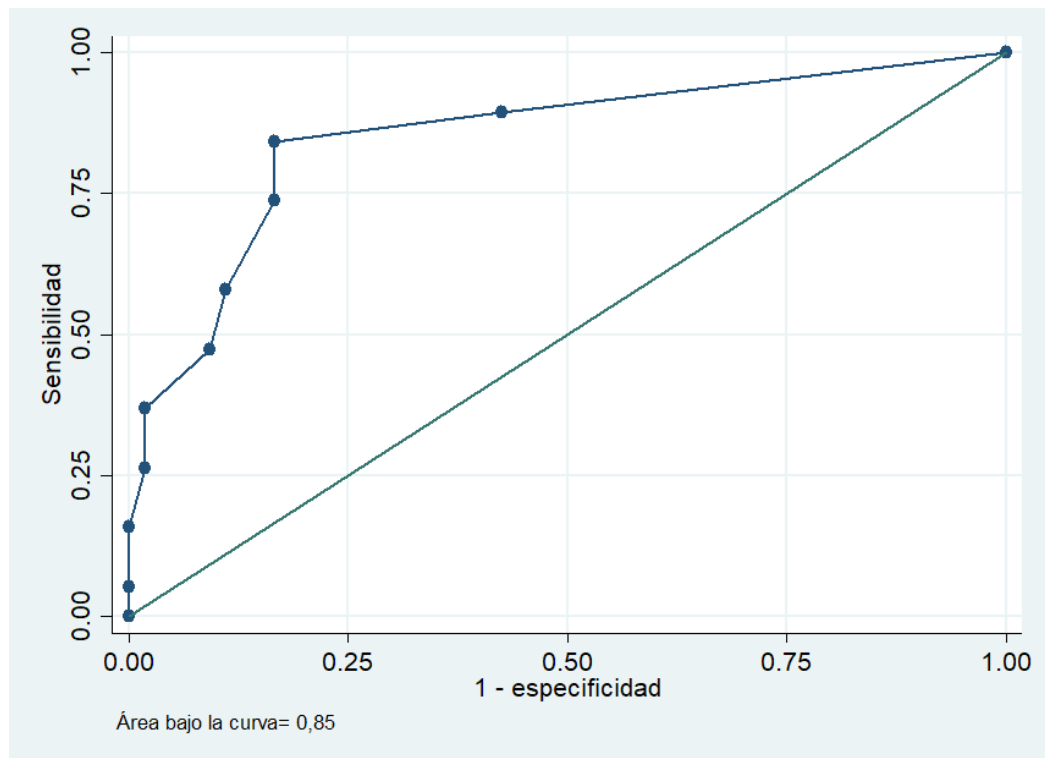


Figura 21. Curva ROC para la detección de valor óptimo del ECG score que predice la presencia de anomalías en el ecocardiograma. El score óptimo fue de 2.

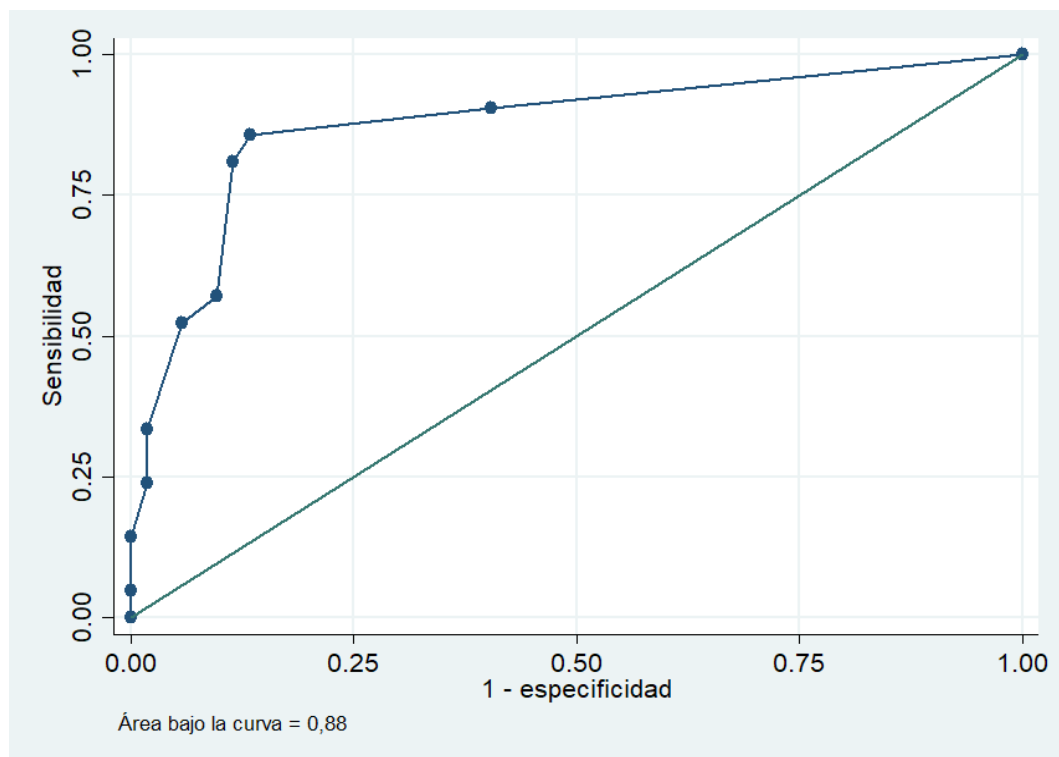


Figura 22. Curva ROC para la detección de valor óptimo del ECG score que predice la presencia de cualquier realce tardío. El score óptimo fue de 2.

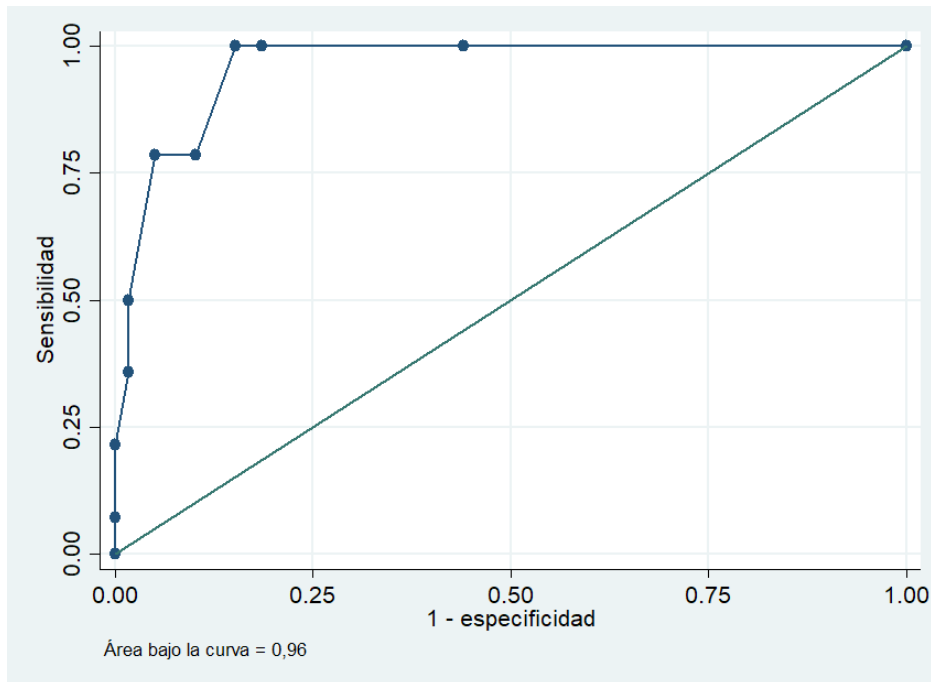


Figura 23. Curva ROC para la detección de valor óptimo del ECG score que predice la presencia de fibrosis superior al 6%. El score óptimo fue de 3.

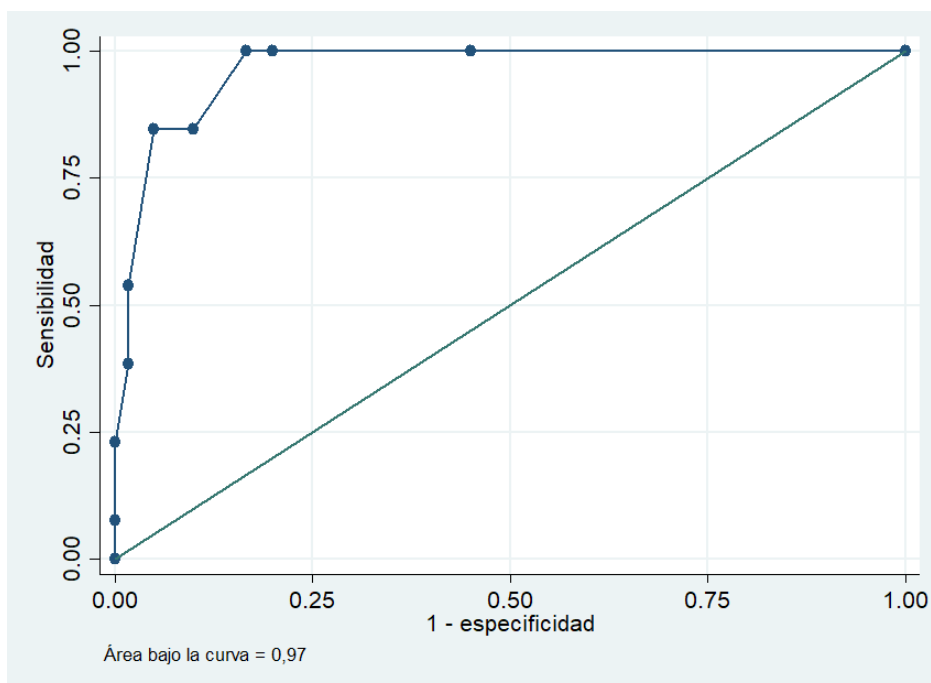


Figura 24. Curva ROC para la detección de valor óptimo del ECG score que predice la presencia de realce tardío superior al 10%. El score óptimo fue de 5.

7. EVENTOS CLÍNICOS

Del total de los 84 pacientes de la población de estudio, para este análisis se excluyeron 2 pacientes: uno de ellos por presentar el evento al diagnóstico (bloqueo AV completo), y el otro por haber tenido ya antecedentes de arritmias ventriculares sostenidas, que motivaron implante de un desfibrilador. Tras un seguimiento medio de $6,2 \pm 2,6$ años, 8 pacientes (10%) presentaron eventos. En la población global, tal y como se muestra en la figura 25, la supervivencia libre de eventos, acumulada a 5 años fue del 94,2 % y a 10 años del 87, 7%.

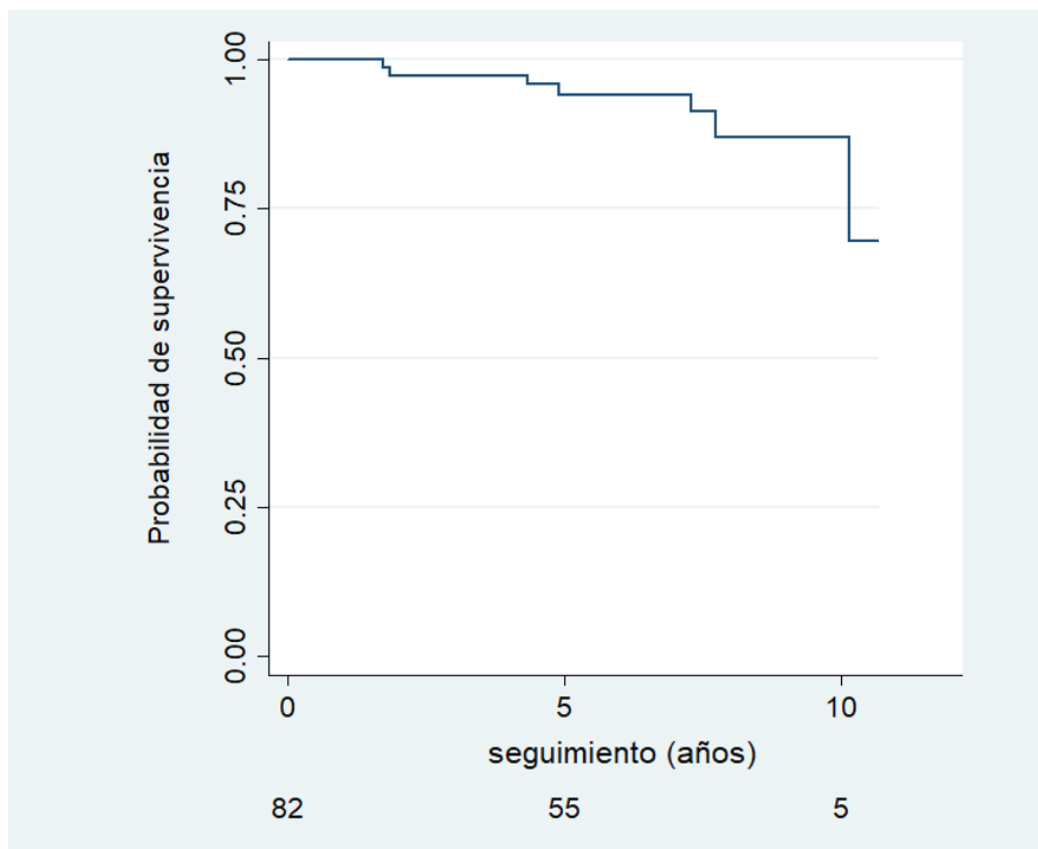


Figura 25. Supervivencia libre de eventos en la población global.

El evento más frecuente fue la necesidad de implante de marcapasos en 2 pacientes, 1 de ellos por bloqueo AV completo, y el otro por fibrilación auricular lenta sintomática. Dos pacientes desarrollaron nuevas alteraciones de la conducción, uno de ellos BCRDHH y el otro BCRIHH no presentes en el momento de la inclusión. Un paciente fue diagnosticado de vasoespasmos tras presentar episodios repetidos de dolor torácico con ascenso transitorio de ST con coronariografía sin lesiones. Un paciente presentó clínica de IC secundaria a fibrilación auricular rápida con desarrollo de taquimiopatía. Finalmente uno de los pacientes falleció de forma súbita durante el seguimiento sin

haber presentado sintomatología previa. La necropsia confirmó la presencia de fibrosis miocárdica extensa con afectación del sistema de conducción. La tabla 23 muestra de forma resumida las características de los pacientes con eventos

Analizando las curvas de supervivencia teniendo en cuenta el ECG basal, los pacientes con ECG anormal presentaron más eventos que aquellos con ECG normal (Log-rank test $p < 0,001$) (Figura 26). De hecho, todos los pacientes que presentaron un evento en el seguimiento tenían al momento de la inclusión un ECG patológico, y 7 de los 8 presentaban un ECG score ≥ 3 . La supervivencia libre de eventos comparando ECG normal frente a patológico, acumulada hasta el primer año, 5 años y 10 años fue de (100% vs 94%, 100% vs 86%, y 100% vs 71%). De la misma manera, la presencia de un ecocardiograma basal alterado se asoció a mayor porcentaje de eventos en el seguimiento (Log-rank test, $p = 0,002$). Comparando la presencia de un ecocardiograma normal vs patológico, la supervivencia libre de eventos hasta el primer año fue idéntica, 100% de los pacientes en ambos grupos. Sin embargo a los 5 años fue de 98% vs 80% y a los 10 años fue de 94% vs 68% respectivamente. La presencia de RTG también se asoció con mayor probabilidad de complicaciones con el tiempo (Log-rank test, $p = 0,01$), con diferencias más importantes con el paso de los años, 96% vs 90%, y 96% vs 68% a los 5 y 10 años respectivamente. Es de destacar que tres de los pacientes con eventos no tenían RTG en la RMNc

Tabla 23. Eventos clínicos con el ECG score; FEVI por ecocardiografía y presencia de RTG en RMNc correspondiente.

Evento clínico	Alteración ECG	ECG score	FEVI (%)	RTG (%)
Vasoespasmos	Bajos voltajes	4	59	0
Muerte súbita	BAV 1° grado+BCRDDH+HBAI	5	61	23
Marcapasos	FA+BCRDHH+HBAI	8	44	23,5
Marcapasos	BCRDHH	4	61	0
Insuficiencia cardíaca por taquimiopatía	BAV 1° grado+FA paroxística	5	46	17,5
Aparición de BCRDHH	Alt. Repolarización	3	55	14,4
Disfunción sinusal sintomática	BCRDHH+HBAI	4	62	4,4
BCRIHH de novo	BCRIHH	0	54	0

BAV: Bloqueo auriculoventricular. BCRDHH: Bloqueo completo de rama derecha del haz de His. HBAI: Hemibloqueo anterior izquierdo. FA: Fibrilación auricular. BCRIHH: Bloqueo completo de rama izquierda del haz de His.

A continuación se muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en función de los hallazgos del ECG y del ecocardiograma basal.

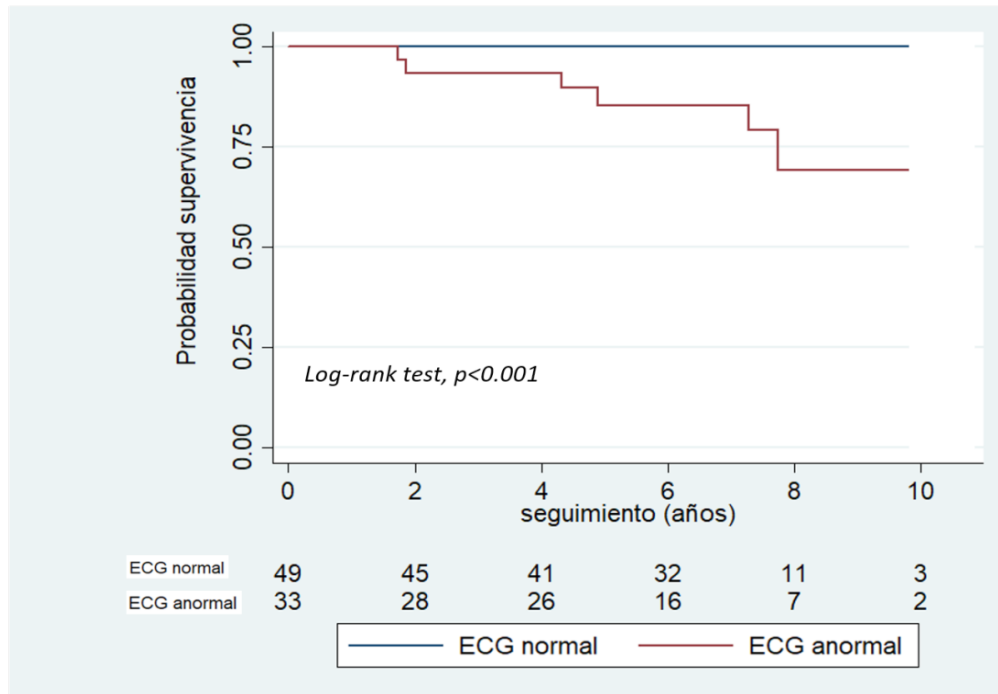


Figura 26. Curva de Kaplan-Meier comparando la tasa de eventos adversos acumulados en paciente con ECG normal vs ECG anormal, siendo esta significativamente mayor en el segundo grupo.

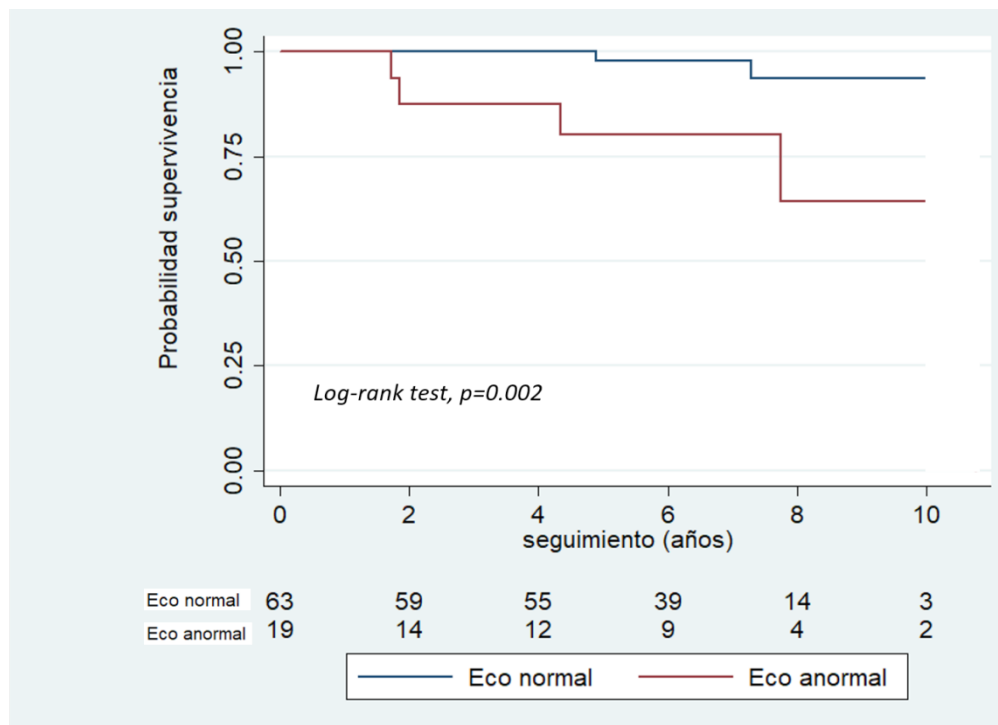


Figura 27. Curva de Kaplan-Meier comparando la tasa de eventos adversos acumulados en relación con la presencia de anomalías ecocardiográficas. La tasa de pacientes con eventos adversos fue significativamente mayor en pacientes con eco anormal ($p < 0,02$).

8. DISCUSIÓN

El estudio que hemos realizado es un análisis de la utilidad del ECG para predecir el grado de afectación miocárdica en pacientes afectados de EC en un área no endémica. El hallazgo más importante de nuestro trabajo es que el ECG es una extraordinaria herramienta para descartar la presencia de afectación cardiaca en pacientes afectados de EC, incluso en fases subclínicas.

Este hallazgo nos parece de gran importancia, puesto que el ECG es una técnica sencilla, universal y de bajo coste que constituye una parte esencial de la exploración rutinaria de estos pacientes.

Hemos de recordar que la MC representa la complicación más común y grave de la EC, siendo la responsable de la mayor parte de la morbimortalidad observada. Se trata además de una miocardiopatía con rasgos diferenciales a otras miocardiopatías, con un riesgo aumentado de arritmias ventriculares y muerte súbita como primera manifestación de la enfermedad. Todo ello debido a su tendencia fibrosante y su predilección por la afectación del sistema de conducción cardiaco. Por otro lado, es de resaltar la elevada incidencia de dicha afectación en el paciente infestado, que ocurre aproximadamente en un tercio de los individuos tras un periodo variable que puede extenderse hasta varias décadas tras la primoinfección. En áreas endémicas se estima que entre un 2-5% de los pacientes en fase crónica indeterminada progresan anualmente a la forma cardiaca de la enfermedad²⁷. Si bien en áreas no endémicas, o en población tratada con antiparasitarios, como la población analizada en nuestro trabajo, la afectación parece ser menor, por una menor exposición crónica al parásito, nos enfrentamos en nuestras consultas de cardiología a una población de gran importancia en cuanto a volumen y riesgo potencial de complicaciones graves. La dificultad en cuanto a la predicción de qué pacientes van a evolucionar a la fase de MC es un área de interés prioritario, y no aclarado. Por tanto, en la actualidad los esfuerzos están destinados a detectar precozmente a los pacientes con MC con el objetivo de mejorar su pronóstico, y de identificar a aquellos pacientes de bajo riesgo de progresión a corto y medio plazo. En nuestro medio, la valoración de estos pacientes para descartar la presencia de MC se basa en una buena historia clínica y en la combinación de las diferentes herramientas diagnósticas disponibles, desde la más accesible y barata como es el ECG, pasando por el ecocardiograma y llegando incluso a la realización de pruebas más costosas como la RMNc. Pese a realizar nuestra actividad en un sistema sanitario desarrollado, con acceso a pruebas de diagnóstico cardiológico avanzado, no debemos olvidar que los recursos son costosos y limitados. Y es una

obligación del médico que atiende a sus pacientes, el compromiso con la eficiencia, conociendo qué prueba o combinación de pruebas va a permitir una mejor exactitud diagnóstica. Y no hay que olvidar que una prueba o combinación de pruebas mal indicadas puede conducir a errores diagnósticos, con las consecuencias negativas que de ello se derivan tanto para el paciente directamente como para el sistema sanitario. Para ello, es importante tener un adecuado punto de partida, que tanto el cardiólogo como el médico especialista en Medicina Tropical que valoran a estos pacientes, conozcan el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes atendidos en nuestra área así como la prevalencia de afectación cardíaca de los pacientes valorados en una fase preclínica o poco sintomática de la enfermedad. Una vez conocidas dichas características de forma precisa es igualmente esencial conocer qué nos pueden ofrecer las distintas herramientas diagnósticas a nuestro alcance teniendo como máximo objetivo la seguridad del paciente, evitando pruebas innecesarias.

8.1. CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES BASALES

La población final está compuesta por pacientes provenientes en su práctica totalidad de Bolivia, relativamente jóvenes, en torno a los 40 años de edad, en la que varones y mujeres están adecuadamente representados. La edad de los pacientes fue ligeramente inferior a la de otros estudios similares realizados en áreas no endémicas^{72,88} y significativamente inferior a otras series realizadas en zona endémicas⁷⁰. Además, en su mayoría los pacientes no referían ningún tipo de síntoma cardiovascular, hecho esperable al tratarse en su mayoría de pacientes de reciente diagnóstico provenientes de una consulta de screening poblacional. Se trata además de una población tratada con antiparasitario (más del 90% de los pacientes) según práctica clínica habitual del Servicio de Medicina Tropical de nuestro centro, en su mayoría con benznidazol, hecho diferenciador con otras series. Todo ello hace esperar que los casos detectados de MC en nuestra población sean casos en estadios iniciales, poco evolucionados.

En cuanto a la metodología para la clasificación de los pacientes, hemos asumido la clasificación adaptada a la etiología chagásica descrita en los distintos consensos de sociedades internacionales^{34,89}, en la que la clasificación se realiza atendiendo a criterios electrocardiográficos y ecocardiográficos. Consideramos que se trata de una categorización que permite una buena caracterización de los pacientes y es la más ampliamente usada en estudios similares^{72,88}. Tal y como era de esperar solo una minoría

de ellos (un 25%) presentaban alteraciones en el ecocardiograma basal, englobándose en el grupo con una cardiopatía más avanzada.

8.2. CARACTERÍSTICAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS

En este estudio, las alteraciones electrocardiográficas halladas fueron superponibles a lo descrito clásicamente en la literatura^{4,90}. La anomalía más frecuentemente hallada la presencia de BCRDHH con o sin HBAI asociado. Es de destacar la presencia de un BAV completo al diagnóstico en un paciente asintomático remitido a la consulta para estudio.

Asimismo, la proporción de pacientes asintomáticos con alteraciones electrocardiográficas es similar a lo descrito en otros estudios de población no endémica⁴², siendo de un 40% en nuestro caso.

Respecto a otros hallazgos encontrados, nuestro trabajo también es consistente con series previas^{42,91-93} que identificaron la duración del QRS y del intervalo QTc como marcadores de severidad de la enfermedad, con una mayor duración de los mismos de forma estadísticamente significativa conforme avanza la enfermedad.

El score de Selvester medio de nuestra población, que trata de inferir el grado de fibrosis asumiendo que cada punto equivale a un 3% de fibrosis, es de 1,9, siendo el score más bajo de las series publicadas hasta la fecha. En la serie de Strauss y colaboradores⁵³ la puntuación media obtenida fue de 3,5 y en la de Rodríguez-Zanella⁵⁴ de 6. Asimismo la proporción de pacientes con score superior a 2, punto de corte establecido según trabajos previos como óptimo para la detección de cualquier grado de disfunción ventricular, es menor que en los estudios similares mencionados (43,7% vs 54,5%).

8.3. CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS

Además del ECG, el ecocardiograma representa la modalidad de imagen más frecuentemente utilizada en la valoración y seguimiento de la MC. Como era de esperar por las características poblacionales, el 75% de los pacientes presentaba un estudio ecocardiográfico dentro de la normalidad. El grupo de pacientes con ecocardiograma anormal estaba constituido fundamentalmente por pacientes con alteraciones de la contractilidad, teniendo como grupo una FEVI media en el límite bajo de la normalidad, lo que indica una función ventricular relativamente preservada en la mayoría de ellos, por tanto en fases precoces de la enfermedad. Este hecho es relevante desde el punto de

vista del pronóstico de los pacientes dado que la FEVI es el predictor más potente de mortalidad⁹⁴. Comparando con series previas en áreas endémicas, la FEVI de nuestros pacientes presentaba valores significativamente mayores^{70,71,77}, con unas dimensiones ventriculares dentro de la normalidad y una baja prevalencia de disfunción ventricular. Estos mismos hallazgos fueron reportados con anterioridad por Regueiro et al⁸⁸, donde también encontraron que sus pacientes de un área no endémica presentaban una FEVI normal de forma global. Finalmente, la detección de algo menos de un 10% de alteraciones de la contractilidad ocurrió de forma similar a la documentada por Barros y cols⁵⁶ en una pequeña serie de pacientes en estadios iniciales de MC.

8.4. CARACTERÍSTICAS POR RMNc

La RMNc es una técnica de imagen que cada vez está adquiriendo un papel más relevante en el quehacer diario de la cardiología. Esto se debe a que permite una evaluación muy exacta tanto de la anatomía como de la función cardíaca permitiendo además una excelente caracterización tisular, lo que la hace ser la técnica de elección en la valoración de las miocardiopatías.

En el caso de la afectación cardíaca por EC permite demostrar en una única técnica de imagen los hallazgos característicos de la enfermedad ya sea alteraciones de la contractilidad, trombos intraventriculares o presencia de fibrosis miocárdica. En nuestra serie, centrándonos en la función ventricular y dimensiones, y en consonancia con lo observado en el estudio ecocardiográfico, la RMNc mostró de forma global una función sistólica biventricular y volúmenes normales.

En cuanto a la detección de alteraciones de la contractilidad, hubo heterogeneidad en cuanto a los segmentos afectados si bien existía predilección tal y como se observa en otras series, por el segmento inferobasal, y sobre todo por los apicales. La presencia de aneurismas apicales fue muy similar a lo descrito en la literatura⁹⁵ para pacientes sin deterioro de la función sistólica, con una prevalencia del 8.3%. Es de reseñar la detección por RMNc de 2 trombos apicales uno de ellos no descrito en el estudio ecocardiográfico basal. Este hecho no es sorprendente si tenemos en cuenta la importante diferencia de sensibilidad entre ambas técnicas⁹⁶ pero creemos importante subrayarlo puesto que en una patología como la EC en la que la prevalencia de aneurismas apicales es elevada, fundamentalmente en estadios avanzados, el uso de RMNc para detección de trombos asociados podría presentar importantes implicaciones terapéuticas, puesto que aunque

no parecen asociarse a mayor mortalidad sí son un factor de riesgo demostrado para ictus^{97,98}.

Otro aspecto a destacar es el hallazgo de disfunción ventricular derecha en ausencia de afectación izquierda en 2 de nuestros pacientes. Este hecho es remarcable puesto que clásicamente se ha atribuido la presencia de afectación derecha a sobrecarga izquierda^{18,99}, no siendo hasta fechas recientes cuando se ha publicado la primera serie de RMNc, en la que se analizaba de forma pormenorizada la función ventricular derecha¹⁰⁰. En este trabajo se describía la presencia de disfunción ventricular derecha aislada en un 4.4%, del total de los pacientes incluidos. Sorprendentemente se objetivó en un 18% de los que se encontraban en fase crónica indeterminada, aunque el mecanismo etiopatogénico de dicha disfunción no está aclarado y en el análisis multivariable se asoció a la presencia de FA y de disfunción ventricular izquierda, ambos marcadores de severidad de la enfermedad.

Se detectó fibrosis en una proporción significativa de los pacientes estudiados, en un tercio de ellos a pesar de ser, tal y como se ha comentado, una población joven, fundamentalmente asintomática remitida para screening. Sin embargo es cierto que el porcentaje de miocardio fibrótico medio fue solo del 4% de forma global, con un incremento progresivo en los estadios más avanzados aunque con valores medios no muy marcados, en torno al 15%. En nuestra serie tanto la prevalencia de la fibrosis como el valor medio de la misma son menores que lo descrito en las series previas publicadas^{70,71,75,77}, hallazgo lógico puesto que como se ha comentado con anterioridad la tasa de pacientes incluidos en fase crónica indeterminada o estadio A es significativamente superior en nuestro estudio. De forma similar a lo publicado el porcentaje de miocardio afecto por fibrosis fue incrementándose de forma significativa conforme avanzaba el estadiaje de la enfermedad.

En cuanto a las características del realce nuestros hallazgos confirman la imposibilidad de establecer un determinado patrón como característico de la miocardiopatía chagásica, puesto que este es altamente heterogéneo^{70,77,88,101,102} (con una ligera prevalencia no significativa hacia la transmuralidad) aunque la distribución del mismo sí se ajusta a los segmentos clásicos con predilección por los segmentos apical e inferolateral basal⁹⁴.

8.5. USO RACIONAL DE LAS PRUEBAS

El uso de diferentes pruebas complementarias tiene un doble objetivo en nuestra práctica clínica. En primer lugar caracterizar de forma adecuada a nuestros pacientes, pero esto debe ir acompañado de un segundo objetivo, el de estratificar mejor el riesgo de los pacientes. Cuando hablamos de estratificación de riesgo nos referimos al uso combinado de diferentes datos obtenidos de nuestra práctica clínica con el objetivo de identificar a los pacientes que necesitan ser tratados o seguidos de una manera más intensiva. Y esto lo hacemos con el fin último de anticiparnos a sus posibles complicaciones y mejorar su pronóstico. Conocer cuantos más datos posibles de nuestros pacientes suele ser útil desde el punto de vista docente y de investigación. Es bueno definir de forma adecuada a nuestra población pero no todos los datos son útiles desde el punto de vista pronóstico. O dicho de otra manera, no por hacer más pruebas de forma indiscriminada, nuestros pacientes van a evolucionar mejor. Por tanto hay que seleccionar sólo aquellas que nos van a aportar el máximo beneficio. En el estudio de las miocardiopatías, y en concreto en el ámbito que nos ocupa de la MC, es indudable el papel de la RMNc como patrón oro, por su capacidad de cuantificación fidedigna de la función ventricular, por su capacidad de detección de disinergias y por una capacidad de caracterización tisular extraordinaria^{103,104}. Desafortunadamente, la RMNc es una técnica de muy elevado coste y de accesibilidad limitada, por lo que su uso debe restringirse a los pacientes que más se pueden beneficiar, en los cuales su uso vaya a incrementar nuestra capacidad pronóstica. Esto es especialmente relevante en el caso de la MC, ya que aunque se entiende que las áreas endémicas son zonas económicamente deprimidas con escaso acceso a los recursos sanitarios, no es menos cierto que en el caso de las zonas no endémicas con los cambios migratorios acaecidos en los últimos 20 años la generalización de esta técnica supondría un sobreesfuerzo no desdeñable para el sistema sanitario. Basta reseñar que en el caso que nos ocupa, la Región de Murcia, residen más de 85000 personas censadas provenientes de zonas endémicas¹⁰⁵ y presentó en el año 2017 un saldo migratorio neto superior a 5000 inmigrantes latinoamericanos¹⁰⁶.

La publicación de las primeras series de RMNc^{70,88} en pacientes afectados por EC, en las que se demostraba la presencia de fibrosis aún en fase crónica indeterminada, evidenció que la enfermedad es un continuum, hecho que se vio refrendado en un estudio reciente¹⁰² que mostró que la prevalencia de fibrosis en aquellos pacientes en fase crónica indeterminada es similar a la de aquellos diagnosticados de MC sin disfunción ventricular.

Esta certeza de que la EC puede presentar un espectro de afectación cardiaca muy amplio y de que la ausencia de anomalías en las pruebas convencionales no significa ausencia de enfermedad, ha puesto en valor la necesidad de validar estrategias diagnósticas y pronósticas que, incluso en las primeras fases de la enfermedad, nos permitan identificar al subgrupo de pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiológicas. En nuestro medio, con un programa de screening poblacional ofrecido por la URMTRM con amplia cobertura, son estos pacientes en fases tan incipientes los que son remitidos para valoración a las consultas de cardiología. Es en esta situación en la que nos podemos debemos formular ciertas preguntas: ¿es útil el ECG en estas fases tan precoces?; dadas las peculiaridades de la MC, con su capacidad fibrosante y arritmogénica, ¿hay que hacer estudio completo en todos ellos incluyendo la realización de técnicas de imagen como la RMN? ¿Es relevante la presencia de fibrosis de escasa cuantía en pacientes con MC incipiente, con función ventricular preservada en la mayoría de ellos?;

8.5.1. El paciente con ECG normal

El ECG es una técnica sencilla, universal y de bajo coste que constituye una parte esencial de la exploración rutinaria de estos pacientes. Además, en el presente estudio hemos demostrado su extraordinario valor predictivo negativo para descartar daño tisular por RMNc, lo que hace de él una herramienta de gran interés. Este elevado valor predictivo negativo se incrementa para mayores grados de afectación alcanzando incluso valores del 100% para cantidades de cicatriz miocárdica superiores al 10%. No obstante, en 4 de los 26 pacientes que presentaban realce tardío positivo el ECG no fue capaz de predecir la presencia de fibrosis. Existen dudas por tanto si este hecho es relevante desde el punto de vista pronóstico. Al analizar pormenorizadamente dichos pacientes en todos los casos tenían función sistólica global y segmentaria preservada y un score de Rassi menor de 6 por lo que su pronóstico a 10 años es, a priori, excelente. En cuanto a la extensión del realce en 3 de los 4 pacientes este fue menor del 3%, y en un caso del 7%. Es bien conocida la relación existente entre la presencia de miocardio fibrótico, progresión y pronóstico en pacientes con MC. Recientemente Senra y cols⁷⁷ analizaron el valor pronóstico de la fibrosis miocárdica en una serie de 130 pacientes con MC establecida, donde la disfunción ventricular y la fibrosis eran frecuentes y presente en hasta en el 75% de ellos. Encontraron que un punto de corte en torno al 10% de fibrosis era predictor independiente de eventos adversos en el seguimiento incluyendo

mortalidad total. En un estudio anterior⁵³, sugerían un punto de corte similar aunque algo mayor, en torno al 12%. Por tanto, parece que existe una masa crítica de fibrosis con implicaciones pronósticas, y este umbral en nuestra serie se descarta con un ECG normal en todos los casos. Pero además de este umbral de seguridad cuyo valor es recurrente en la literatura y que se valora de forma adecuada con un ECG, la confianza en la técnica se respalda tras observar los resultados del seguimiento de nuestros pacientes. De forma interesante comprobamos que un ECG normal, efectivamente se acompaña de un pronóstico excelente a 6 años. Todos los pacientes que sufrieron alguno de los eventos descritos tenían un ECG anómalo. Por tanto el ECG emerge como una excelente herramienta de cribado poblacional, que separa claramente a los pacientes de riesgo bajo de aquellos que pudieran no tenerlo. Los criterios utilizados para definir la normalidad del ECG se basan en un análisis rápido y sencillo y han sido definidos con anterioridad en el apartado métodos. Otra manera de utilizar el ECG es mediante el empleo del score de Selvester aunque requiere destreza y mayor consumo de tiempo para su análisis. Al igual que en series previas, encontramos que el score está fuertemente correlacionado con el grado de fibrosis, a pesar de ser pacientes poco evolucionados. Tiene un excelente rendimiento para descartar MC significativa, sobre todo cuando hablamos de porcentajes de escara >6%. Sin embargo no parece mejorar lo ya conseguido con análisis ECG sencillos cuando el objetivo es identificar a pacientes de bajo riesgo ya que la información aportada resulta similar. Por el contrario en situaciones y contextos en donde lo que buscamos es un buen predictor de la extensión de la fibrosis como paso previo a la solicitud de un estudio con RMNc confirmatorio, sí que encontramos su utilidad, sobre todo si derivado de esto esperamos cambios en el manejo de los pacientes.

Como conclusión, podemos decir que más de la mitad de los pacientes remitidos para valoración de MC se benefician de un cribado rápido, sencillo y económico, aquellos con un ECG normal. A la luz de nuestros resultados no precisarían de ningún tipo de estudio adicional por su bajo perfil de riesgo. Esta afirmación está de acuerdo con las recomendaciones de algunas sociedades científicas, que afirman que un ECG normal clasifica al paciente como de bajo riesgo³⁹ sin necesidad de realizar más exploraciones³⁴ siempre y cuando el paciente no presente cambios evolutivos en el ECG⁸⁹. Sin embargo otros documentos de consenso consideran razonable el completar el estudio en estos mismos pacientes con un ecocardiograma basal⁸⁹. Si bien en medios sanitarios desarrollados el ecocardiograma es una prueba rutinaria y de fácil acceso, no debemos olvidar que debemos evitar pruebas complementarias que no aporten valor y que por el

contario puedan conducir a una cascada de pruebas innecesarias. En nuestra experiencia no hemos encontrado que la realización de un ecocardiograma en pacientes con ECG normal sea rentable, ya que sólo se detectaron anomalías en 4 de los 50 pacientes y su resultado no alteró el manejo posterior. Así, ningún paciente con ECG normal presentaba disfunción ventricular en el ecocardiograma, hallazgo que podría haber sido útil para iniciar tratamiento específico con bloqueo neurohormonal o dispositivos en su caso. Y las alteraciones de la contractilidad que presentaban estos 4 pacientes eran consistentes con áreas de hipocinesia segmentaria, 3 de ellas no confirmadas en el estudio con RMNc, y con presencia de fibrosis de menos de un 2% en sólo un paciente, clínicamente poco relevante tal y como hemos visto con anterioridad.

Por otra parte parece oportuno recordar el carácter crónico y progresivo de la enfermedad, con una incidencia anual de nuevas alteraciones electrocardiográficas del 6-7% que en muchos casos traduce una caída significativa (>5%) de la FEVI^{15,107} por lo que una revisión clínica con valoración electrocardiográfica anual es mandatoria como así lo recomiendan los distintos consensos internacionales.

8.5.2. El paciente con ECG anormal

Menos de la mitad de los pacientes presentan anomalías ECG, lo cual los sitúa dentro del diagnóstico de MC. En este grupo de pacientes el siguiente paso para una estratificación adecuada consistiría en la realización de un ecocardiograma. Sabemos que la función ventricular es uno de los predictores de eventos más potentes que existen, y forma parte de los factores de riesgo independientes de complicaciones junto a la clase funcional, cardiomegalia en la radiografía y presencia de taquicardia ventricular no sostenida. De los pacientes remitidos con ECG anómalo es de destacar que la mitad de ellos tenían ecocardiogramas totalmente normales pero en la otra mitad existían alteraciones, siendo relevante que cerca de un 10% tenían disfunción ventricular, todos ellos en grado moderado o ligero pero que obligó en algunos de ellos a iniciar tratamiento. Por tanto la utilidad del ecocardiograma en este grupo ofrece pocas dudas.

El estudio con RMNc a este grupo demostró además la existencia de una cantidad de escara nada desdeñable del 13% de forma global y, teniendo en cuenta su asociación con el pronóstico, parece razonable que la RMNc sea una prueba adicional para ser utilizada para mejorar en la estratificación de este grupo. Quedaría por aclarar el papel de la RMNc en aquellos pacientes con ECG anómalo pero con ecocardiograma normal.

En nuestra serie es llamativo que una quinta parte de ellos presenta una fibrosis marcada en la RMNc que no había sido sospechada por eco. Todos ellos tenían ECG anormal como hemos visto, lo que vuelve a reforzar el papel del ECG como prueba de elevada sensibilidad, que se anticipa a las alteraciones demostrables a nivel ecocardiográfico. Quizá el score Selvester pueda ayudarnos a predecir qué pacientes pueden tener mayor cantidad de fibrosis, sobre todo en áreas con un acceso muy restringido a la RMNc, en aras de una selección más adecuada de los pacientes. Si este hallazgo inesperado, de fibrosis significativa en pacientes que globalmente tienen una función ventricular preservada justifica la realización universal de RMNc, es un aspecto que queda aún por demostrar. En nuestra opinión, su uso sí que estaría justificado en aquellos pacientes con arritmias ventriculares con el objetivo de identificar el sustrato, establecer qué tipo de abordaje es el óptimo para ablación (epi o endocárdico) así como para establecer un diagnóstico etiológico en aquellos pacientes en los que se intenta realizar un diagnóstico diferencial con otros tipo de miocardiopatías.

Finalmente, en pacientes en los que se documente disfunción ventricular, la RMNc adquiere un papel fundamental a la hora de mejorar la estratificación de riesgo. Tal y como se ha comentado previamente, la información que aporta en cuanto a función ventricular y la extensión de la fibrosis, representan elementos pronósticos claves y son útiles en la toma de decisiones, incluyendo las relacionadas con la utilización de desfibriladores implantables para la prevención de muerte súbita en aquellos casos con indicaciones límite.

8.5.3. Algoritmo propuesto de manejo

Con lo anteriormente expuesto creemos que el diagrama de flujo para un óptimo sería el recogido en la figura 28, siendo el ECG la herramienta de trabajo pivotal como se ha justificado previamente.

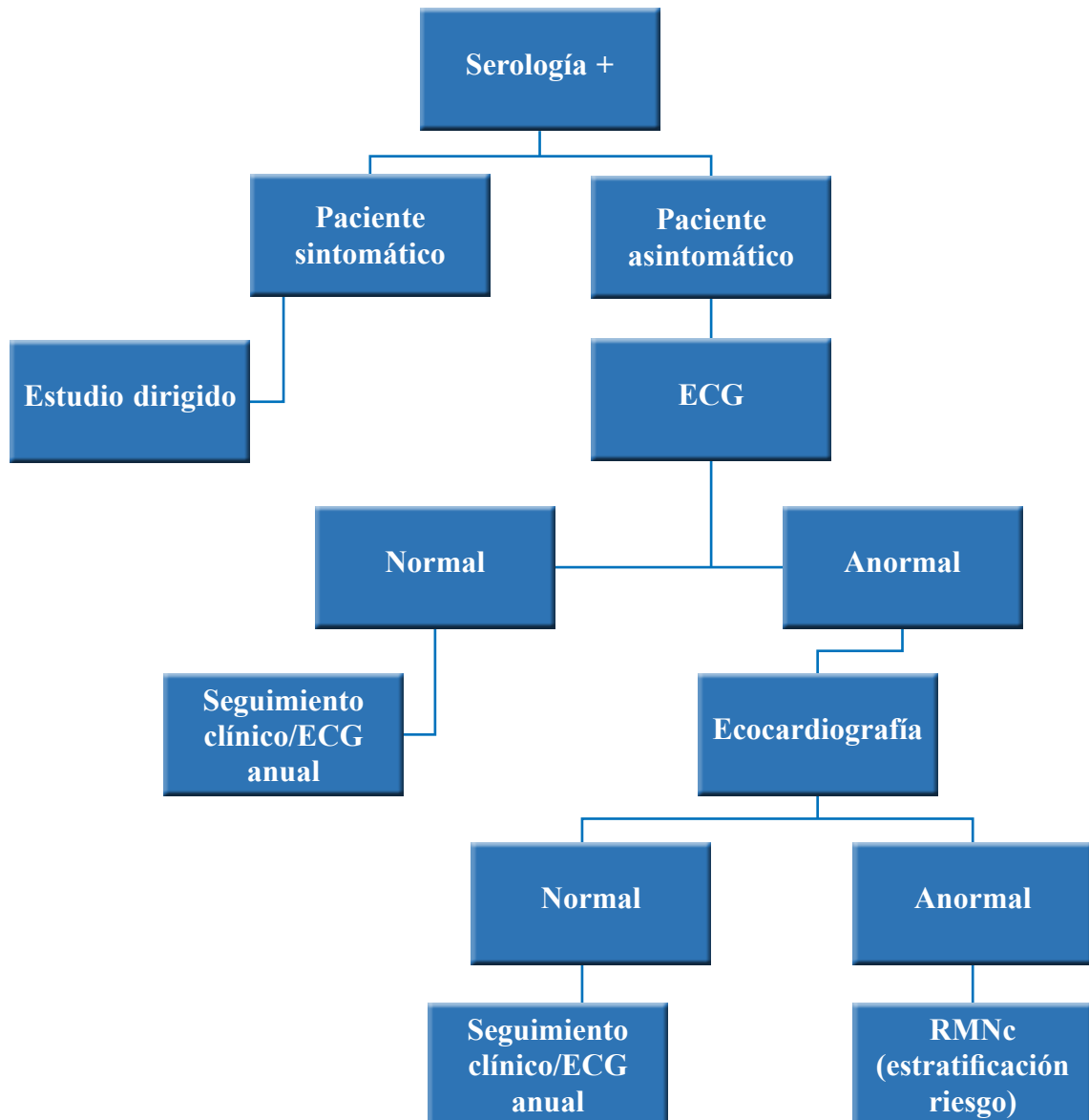


Figura 28: Algoritmo de manejo propuesto en la consulta de cardiología de un área no endémica.

9. LIMITACIONES

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones que no pueden ser obviadas.

La primera de ellas se encuentra en la selección de la población. Al tratarse de una población de pacientes remitidos fundamentalmente desde una consulta de cribado poblacional es muy posible la interferencia de cierto grado de sesgo por adelanto diagnóstico (lead-time bias) que haya producido una sobreestimación de la supervivencia libre de eventos, puesto que esta es superior a lo descrito en otras series. Si bien, ha de recalcar que en nuestro medio la inmigración es un fenómeno relativamente reciente, con una edad en la población inmigrante sensiblemente inferior a los nacionales (36 vs 44 años¹⁰⁸) al tratarse fundamentalmente de personas en edad laboral, por lo que consideramos que el hecho de obtener un pronóstico mejor simplemente es un reflejo de la población latinoamericana residente en España y por tanto con validez externa completa en nuestro medio.

En relación a los electrocardiogramas hubo una pérdida de 11 de ellos que no permitió realizar un examen cuantitativo de los mismos. Si bien estaban descritos en la historia clínica por un cardiólogo experimentado no fue posible cuantificar los intervalos de conducción intervalos de la conducción auriculoventricular e intraventricular, el intervalo QT ni estimar el score de Selvester. Sin embargo, ha de reseñarse que las pérdidas de ECG fueron balanceadas entre los grupos (7 pacientes en el grupo 1, 2 pacientes en el grupo 2, y finalmente 2 pacientes del grupo en el grupo 3).

Otra de las limitaciones se encuentra referida a los resultados de la ecocardiografía, una técnica con un mayor grado de dependencia del operador que el resto de tests diagnósticos utilizados. Además, los segmentos que presentan clásicamente mayor afectación por EC son aquellos que suelen tener una peor delimitación endocárdica¹⁰⁹ y ,aunque los ecografistas desconocían el resultado del resto de exploraciones, es cierto que conocían que eran pacientes con serología positiva para T. cruzi, por lo que se podía haber producido sesgo por sospecha diagnóstica. Sin embargo, la Unidad de Imagen en la que se han realizado los estudios pertenece a un hospital terciario con una alta experiencia y calidad acreditadas por la Sociedad Española de Cardiología, lo que probablemente limita en parte este sesgo.

En las limitaciones referentes a la RMNc hemos de analizar tres situaciones. La primera de ellas es que no se ha excluido mediante la realización de coronariografía sistemática la presencia de enfermedad isquémica que pudiera justificar la presencia

de RTG. En primer lugar, no consideramos ético someter a pacientes asintomáticos a la radiación y complicaciones directas inherentes a la prueba. En segundo lugar, consideramos que la probabilidad de cardiopatía isquémica en nuestra población es muy remota, debido tanto a la edad de los pacientes como a la baja prevalencia de FRCV de la misma, ningún paciente tenía 2 o más FRCV. Además, cuando se consideró clínicamente indicado, sí se realizó una exploración de la anatomía coronaria, como así ocurrió en 3 pacientes. Es por ello, que consideramos que el origen isquémico de las alteraciones halladas está más que razonablemente excluido. La segunda limitación viene determinada por las características técnicas de los estudios realizados con estadiaje del grado de fibrosis atendiendo únicamente al grado de RTG. Es cierto que mediante el empleo de la cuantificación de RTG solo se ha estudiado la presencia de fibrosis macroscópica y que no se han empleado técnicas más recientes de mapeo tisular multiparamétrico como las secuencias de T1 mapping pre y postcontraste, ya que no estaban disponibles en nuestro medio en el momento de realización del estudio. Dichas secuencias, que permiten obtener una información más precisa de la ocupación del espacio extravascular¹¹⁰, han mostrado valor pronóstico independiente de la FEVI y de la presencia o no de RTG¹¹¹ por lo que su estudio podría mejorar la estratificación de dichos pacientes, es por ello que creemos que estudios futuros en dicha dirección son necesarios. Y finalmente, la solicitud de RMNc quedaba supeditada a la decisión por parte del médico que atendía al paciente en consulta. Este hecho podría haber seleccionado para nuestro estudio a una población de pacientes con una enfermedad más avanzada. Sin embargo más de la mitad de los pacientes tenían un ECG normal, y tres cuartas partes tenían un ecocardiograma normal. Por tanto, al contrario de lo que se podría pensar, sólo una pequeña parte de la población pertenecería al grupo con una enfermedad más evolucionada, pudiendo por tanto extraer conclusiones de pacientes en fases iniciales.

10. CONCLUSIONES

1. La población afecta de EC estudiada en las consultas de Medicina Tropical de nuestra Región, es una población joven, proveniente en su mayoría de Bolivia, con escasa prevalencia de FRCV y mayoritariamente asintomáticos.
2. La afectación cardiaca subclínica es frecuente en estos pacientes. Hasta el 40% presentan alguna alteración electrocardiográfica, siendo la más frecuente la combinación de BCRDHH+HBAI.
3. En una cuarta parte de los pacientes se detectaron alteraciones ecocardiográficas, debido fundamentalmente a alteraciones de la contractilidad, sobre todo a nivel apical. La RMNc constató la presencia de fibrosis en un 30% de los pacientes, siendo el ápex y los segmentos inferiores de VI los más frecuentemente afectados, aunque no se pudo establecer un patrón de realce específico en EC.
4. El ECG es una técnica muy sensible para la detección de anomalías en RMNc y alcanza un VPN del 100% para descartar fibrosis $\geq 10\%$ del tejido miocárdico.
5. Comparado con el ECG, la ecocardiografía presenta un menor VPN, sobre todo cuando se trata de detectar a los pacientes con un menor grado de fibrosis, y sobre todo cuando esta se localiza en cara lateral .
6. La existencia de un ECG normal se asocia a un excelente pronóstico a largo plazo, presentando eventos de interés solo aquellos pacientes con ECG patológico. De la misma manera aquellos pacientes con un ecocardiograma normal tienen en general un buen pronóstico aunque se observan algunos eventos en pacientes que pese a tener un estudio dentro de la normalidad, tienen un ECG patológico.
7. El score de Selvester es una buena herramienta para inferir el grado de fibrosis hallada en RMNc. Los puntos de corte óptimos mediante curvas ROC en nuestra población fueron de 2 para la presencia de cualquier anomalía en la ecocardiografía, 3 para realce superior al 6% y 5 para realce superior al 10%.
8. Pese a todo, el score de Selvester en nuestros pacientes no aporta información clínicamente relevante más allá que la ofrecida por el ECG convencional tanto en la valoración como en el pronóstico de los pacientes atendidos en nuestra consulta con EC.

9. Conforme a lo anterior, proponemos un algoritmo de valoración de los pacientes con EC con el ECG como herramienta fundamental, sin precisar en la mayoría de ellos otras exploraciones complementarias. De esta manera, un ECG normal permite descartar con una elevada probabilidad la existencia de una cardiopatía significativa. Se reservaría la solicitud de otras pruebas para pacientes con ECG anómalo.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Chagas C. Nouvelle espèce de Trypanosomiase humaine. Bull la Société Pathol Exot. 1909;2:304–7.
2. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. Mem Inst Oswaldo Cruz Rio Janeiro. 2009.
3. World Health Organization. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases: second WHO report on neglected tropical diseases. Geneva. 2013.
4. Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Lancet. 2010;375(9723):1388–402.
5. Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: The role of international migration. In: Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. 2007.
6. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1088/2005. Bol Of del Estado [Internet]. 2005;31288–304. Available from: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/legislacion/docs/RD_1088-2005.pdf
7. Muñoz J, Prat JG, Gállego M, Gimeno F, Treviño B, López-Chejade P, et al. Clinical profile of *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic setting: Immigration and Chagas disease in Barcelona (Spain). Acta Trop. 2009 Jul;111(1):51-5
8. Muñoz J, Portús M, Corachan M, Fumadó V, Gascon J. Congenital *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic area. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2007 Nov;101(11):1161-2
9. Carrilero B, Quesada JJ, Alfayate S SM. Congenital Chagas disease in a newborn of a Bolivian mother. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;(8):486–7.
10. Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Periago MR. The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: A review of disease burden and distribution and a roadmap for control and elimination. PLoS Negl Trop Dis. 2008 Sep 24;2(9):e300.
11. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: A computational simulation model. Lancet Infect Dis. 2013 Apr;13(4):342-8

12. Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop*. 2010 Jul-Aug;115(1-2):22-7.
13. Jackson Y, Herrera MV, Gascon J. Economic crisis and increased immigrant mobility: New challenges in managing Chagas disease in Europe. *Bulletin of the World Health Organization*. 2014.
14. Requena-Méndez A, Aldasoro E, de Lazzari E, Sicuri E, Brown M, Moore DAJ, et al. Prevalence of Chagas Disease in Latin-American Migrants Living in Europe: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Feb 13;9(2)
15. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MOC. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(10):576–89.
16. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis*. 2001 Sep;1(2):92-100.
17. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões M V. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109–23.
18. Nunes M do CP, Rocha MOC, Ribeiro ALP, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GAA, et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008 Jul 21;127(3):372-9.
19. Nunes MCP, 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.
20. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda ÁV, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000 Nov 1; 86 (9):975-81.
21. Ferreira CS, Lopes ER, Chapadeiro E, Almeida HO, Souza WF S-NJ. Coronariografia post-mortem na cardite chagásica crônica: correlação anátomo-radiológica. *Arq Bras Cardiol*. 1980;(34):81–6.
22. Bern C, Martin DL, Gilman RH. Acute and Congenital Chagas Disease. *Adv Parasitol*. 2011;75:19-47.

23. Dias JCP. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease: a clinical and epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1989 Jul-Sep;22(3):147-56.
24. Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. *Acta Trop*. 2010 Jul-Aug;115(1-2):5-13.
25. Rassi GG, Hasslocher-moreno A, Sousa AS, Ph D, Scanavacca MI, Ph D. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. *N Eng J Med*. 2006;799–808.
26. Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007 Mar 6;115(9):1101-8.
27. Ianni BM, Arteaga E, Frimm C de C, Barretto ACP, Mady C. Chagas' heart disease: evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. *Arq Bras Cardiol*. 2001 Jul;77(1).
28. Rocha MO, Ribeiro AL TM. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. *Front Biosci*. 2003;1(8):e44-54.
29. Viotti RJ. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart*. 2004;90(6):655–60.
30. Pereira Nunes M do C, Barbosa MM, Ribeiro ALP, Amorim Fenelon LM, Rocha MOC. Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of chagas disease as an etiological factor. *Rev Esp Cardiol* 2010 Jul;63(7):788–97.
31. Vilas Boas LG, Bestteti RB, Otaviano AP C-NANP. Outcome of Chagas cardiomyopathy in comparison to ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013;167(2):486–90.
32. Nunes Mdo C, Rocha MO, Ribeiro AL et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;127(3):372–9.
33. Kuschnir E, Sgammini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R BJ. Evaluation of cardiac function by radioisotopic angiography, in patients with chronic Chagas cardiopathy. *Arq Bras Cardiol*. 1985;45(4):249–56.

34. Dias JCP, Ramos AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. 2nd Brazilian Consensus on Chagas disease, 2015. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016;49(November):3–60.
35. Martinelli M, De Siqueira SF, Sternick EB, Rassi A, Costa R, Ramires JAF, et al. Long-term follow-up of implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention in chagas' heart disease. *Am J Cardiol.* 2012 Oct 1;110(7):1040-5.
36. Manzullo EC CR. Risk of death due to chronic chagasic cardiopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1999;94:317–20.
37. Bestetti RB, Freitas OC, Muccillo G, Oliveira JSM. Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with Chagas' disease. *Eur Heart J.* 1993 Dec;14(12):1610-4.
38. World Health Organization. Research priorities for Chagas disease, human African trypanosomiasis and leishmaniasis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2012;
39. Haberland A, Munoz Saravia SG, Wallukat G, Ziebig R, Schimke I. Chronic Chagas disease: From basics to laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(2):271–94.
40. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Durán D M. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1994;43(1):27–38.
41. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic chagas disease with benznidazole versus no treatment: A nonrandomized trial. *Ann Intern Med.* 2006 May 16;144(10):724-34.
42. Sánchez-Montalvá A, Salvador F, Rodríguez-Palomares J, Sulleiro E, Sao-Avilés A, Roure S, et al. Chagas cardiomyopathy: Usefulness of ekg and echocardiogram in a Non-Endemic country. *PLoS One.* 2016 Jun 16;11(6):e0157597.
43. Healy C, Viles-Gonzalez JF, Sáenz LC, Soto M, Ramírez JD, d'Avila A. Arrhythmias in Chagasic Cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin.* 2015 Jun;7(2):251-68.
44. Sarabanda AVL, Marin-Neto JA. Predictors of mortality in patients with chagas' cardiomyopathy and ventricular tachycardia not treated with implantable cardioverter-defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011 Jan;34(1):54-62.

45. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MOC. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2012 Oct;9(10):576-89.
46. Loring Z, Chelliah S, Selvester RH, Wagner G, Strauss DG. A detailed guide for quantification of myocardial scar with the Selvester QRS score in the presence of electrocardiogram confounders. *J Electrocardiol*. 2011 Sep-Oct;44(5):544-54
47. Selvester RH, Wagner GS, Hindman NB. The Selvester QRS Scoring System for Estimating Myocardial Infarct Size: The Development and Application of the System. *Arch Intern Med*. 1985 Oct;145(10):1877-81
48. Sevilla DC, Wagner NB, White RD, Peck SL, Ideker RE HD, Reimer KA, Selvester RH WG. Anatomic validation of electrocardiographic estimation of the size of acute or healed myocardial infarcts. *Am J Cardiol*. 1990;65:1301-7.
49. Palmeri ST, Harrison DG, Cobb FR, Morris KG, Harrell FE, Ideker RE, et al. A QRS scoring system for assessing left ventricular function after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1982 Jun 10;306(23):1423-4
50. Bounous EP, Califf RM, Harrell FE, Hinohara T, Mark DB, Ideker RE, et al. Prognostic value of the simplified Selvester QRS score in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Jan;11(1):35-41.
51. Jones MG, Anderson KM, Wilson PWF, Kannel WB, Wagner NB, Wagner GS. Prognostic use of a qrs scoring system after hospital discharge for initial acute myocardial infarction in the framingham cohort. *Am J Cardiol*. 1990 Sep 1;66(5):546-50.
52. Strauss DG, Selvester RH. The QRS complex-a biomarker that “images” the heart: QRS scores to quantify myocardial scar in the presence of normal and abnormal ventricular conduction. *J Electrocardiol*. 2009 Jan-Feb;42(1):85-96.
53. Strauss DG, Cardoso S, Lima JAC, Rochitte CE, Wu KC. ECG scar quantification correlates with cardiac magnetic resonance scar size and prognostic factors in Chagas’ disease. *Heart*. 2011 Mar;97(5):357-61.
54. Rodríguez-Zanella H, Meléndez-Ramírez G, Meave A, Alexanderson E. ECG score correlates with myocardial fibrosis assessed by magnetic resonance: A study in Chagas heart disease. *Int J Cardiol*. 2015;187:78-9

55. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1124–31.
56. Barros ML, Ribeiro AL, Nunes M do C, Rocha MO da C. Associação entre dissinergia miocárdica e arritmia ventricular na forma indeterminada da doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2011 Apr 15;44(2):213–6.
57. Viotti RJ. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart* 2004 Jun 1;90(6):655–60.
58. Migliore RA, Adaniya ME, Tamagusuku H LAACM. Assessment of diastolic function in Chagas disease with pulsed Doppler tissue imaging. *Arch Cardiol Mex*. 2004;74:31–8.
59. Câmara EJM. Segmental changes in contractility of the left heart ventricle in Chagas cardiomyopathy with and without ventricular dilatation. *Arq Bras Cardiol*. 1993;60:150–5.
60. Nunes Mdo C, Barbosa MM RM. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas cardiomyopathy: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:761–6.
61. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Barbosa FB RM. Ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas cardiomyopathy: a prospective follow-up study. *J Neurol Sci* 2009;278:96-101
62. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277–314.
63. Lima MMO, Nunes MCP, Rocha MOC, Beloti FR, Alencar MCN, Ribeiro ALP. Left Ventricular Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients with Chagas Cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2010 Mar 24;27(5):519–24.
64. Nunes MCP, Barbosa MM, Ribeiro ALP, Colosimo EA, Rocha MOC. Left Atrial Volume Provides Independent Prognostic Value in Patients With Chagas Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Jan;22(1):82-8.

65. Nunes MP, Colosimo EA, Reis RCP, Barbosa MM, Da Silva JLP, Barbosa F, et al. Different prognostic impact of the tissue Doppler-derived E/e' ratio on mortality in Chagas cardiomyopathy patients with heart failure. *Heart Lung Transplant*. 2012 Jun;31(6):634-41
66. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: A report of the american college of cardiology foundation task force on expert consensus documents. *Circulation*. 2010 Jun 8;121(22):2462-508
67. Kouranos V, Tzelepis GE, Rapti A, Mavrogeni S, Aggeli K, Douskou M PS et al. Complementary role of CMR to conventional screening in the diagnosis and prognosis of cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;(17):S1936-878.
68. Higuchi ML, Fukasawa S, De Brito T, Parzianello LC, Bellotti G, Ramires JA. Different microcirculatory and interstitial matrix patterns in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' disease: a three dimensional confocal microscopy study. *Heart*. 1999 Sep;82(3):279-85
69. Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Montes GS, Caldini EG, Andrade G, et al. Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. *Am J Cardiol*. 1999 Aug 1;84(3):354-6, A9.
70. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct 18;46(8):1553-8.
71. Regueiro A, García-Álvarez A, Sitges M, Ortiz-Pérez JT, De Caralt MT, Pinazo MJ, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: Insights from cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol*. 2013;165(1):107–12.
72. Lee-Felker SA, Thomas M, Felker ER, Traina M, Salih M, Hernandez S, et al. Value of cardiac MRI for evaluation of chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Clin Radiol*. 2016 Jun;71(6):618.e1-7
73. Stevenson WG, Khan H, Sager P, Saxon LA, Middlekauff RR, Natterson PD et al. Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency

- ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation*. 1993;(88):1647–70.
74. Peixoto De Mello R, Szarf G, Schwartzman PR, Nakano EM, Martinez Espinosa M, Szejnfeld D, et al. Delayed Enhancement Cardiac Magnetic Resonance Imaging can Identify the Risk for Ventricular Tachycardia in Chagas' cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2012 May;98(5):421-30
 75. Uellendahl M, Siqueira MEM de, Calado EB, Kalil-Filho R, Sobral D, Ribeiro C, et al. Cardiac Magnetic Resonance-Verified Myocardial Fibrosis in Chagas Disease: Clinical Correlates and Risk Stratification. *Arq Bras Cardiol*. 2016 Nov;107(5):460-466
 76. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Danik SB, Shah R V., Dodson JA, Verdini DJ, et al. CMR quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(9):944–54.
 77. Senra T, Ianni BM, Costa ACP, Mady C, Martinelli-Filho M, Kalil-Filho R, et al. Long-Term Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients With Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2577–87.
 78. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989 Sep-Oct;5(5):303-11.
 79. Sokolow M LT. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Hear J*. 1049;37(2):161–86.
 80. Strauss DG, Selvester RH, Lima JAC, Arheden H, Miller JM, Gerstenblith G, et al. ECG quantification of myocardial scar in cardiomyopathy patients with or without conduction defects: correlation with cardiac magnetic resonance and arrhythmogenesis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008 Dec;1(5):327-36
 81. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr* . 2015;28(1):39.
 82. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373(14):1295–306.

83. Devereux RB RN. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circ* . 1977;55(4):613–8.
84. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015 Apr 18;17:29
85. Larson MG. Descriptive statistics and graphical displays. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1):76-81.
86. Davis RB, Mukamal KJ. Hypothesis Testing Means. *Circulation*. 2006 Sep 5;114(10):1078-82
87. Domenech JM GRUA de B. !ROC for SPSS Statistics. ROC Analysis V2010.02.04 [Programa informático]. 2010.
88. Regueiro A, García-Álvarez A, Sitges M, Ortiz-Pérez JT, De Caralt MT, Pinazo MJ, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: Insights from cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol*. 2013 Apr 30;165(1):107-12
89. Nunes MCP, Badano LP, Marin-Neto JA, Edvardsen T, Fernández-Golfín C, Bucciarelli-Ducci C, 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 Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2017;(November):1–16.
90. Cardoso R, Garcia D, Fernandes G, He L, Lichtenberger P, Viles-Gonzalez J, et al. The Prevalence of Atrial Fibrillation and Conduction Abnormalities in Chagas' Disease: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016 Feb;27(2):161-9
91. Ribeiro AL, Sabino EC, Marcolino MS, Salemi VMC, Ianni BM, Fernandes F, et al. Electrocardiographic Abnormalities in Trypanosoma cruzi Seropositive and Seronegative Former Blood Donors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(2):e2078.
92. Marcolino MS, Palhares DM, Ferreira LR, Ribeiro AL. Electrocardiogram and Chagas Disease A Large Population Database of Primary Care Patients. *Glob Heart*. 2015 Sep;10(3):167-72.
93. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease: Results of a long-term follow-up study. *Circulation*. 2003 Jul 22;108(3):305-12.

94. Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI, Cunha Neto E, Issa VS. Chronic Chagas Heart Disease Management: From Etiology to Cardiomyopathy Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(12):1510–24.
95. Borges-Pereira, José, Xavier SS, de Sousa AS, de Castro JA, ZAuza PL CJ. Prevalence of left ventricular aneurysm among chronic Chagas disease patients from two areas in the state of Piauí, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(5):521–6.
96. Srichai MB, Junor C, Rodriguez LL, Stillman AE, Grimm RA LM et al. Clinical, imaging and pathological characteristics of left ventricular thrombus: a comparison of contrast-enhanced magnetic resonance, transthoracic echocardiography and transesophageal echocardiography with surgical or anatomical validation. *Am Hear J*. 2006;152(1):75–84.
97. Carod-Artal FJ, Gascon J. Chagas disease and stroke. *Lancet Neurol*. 2010 May;9(5):533–42.
98. Nunes MCP, Kreuser LJ, Ribeiro AL, Sousa GR, Costa HS, Botoni FA, et al. Prevalence and Risk Factors of Embolic Cerebrovascular Events Associated with Chagas Heart Disease. *Glob Heart*. 2015 Sep;10(3):151-7.
99. Barbosa MM, Costa Rocha MO, Vidigal DF, Bicalho Carneiro Rde C, Araújo RD, Palma MC, Lins de Barros MV NM. Early detection of left ventricular contractility abnormalities by two-dimensional speckle tracking strain in Chagas' disease. *Echocardiography*. 2014;31:623–30.
100. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Ambale-Venkatesh B, Nwabuo CC, Trad HS, et al. Evaluation of Right Ventricular Systolic Function in Chagas Disease Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Mar;10(3). pii: e005571
101. Volpe GJ, Moreira HT, Trad HS, Wu KC, Braggion-Santos MF, Santos MK, et al. Left Ventricular Scar and Prognosis in Chronic Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2567–76.
102. Noya-Rabelo MM, Macedo CT, Larocca T, Machado A, Pacheco T, Torreão J, et al. The presence and extension of myocardial fibrosis in the undetermined form of chagas' disease: A study using magnetic resonance. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(2):124–31.

103. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: An imaging study. *Lancet*. 2003;361(9355):374–9.
104. Valbuena-López S, Hinojar R, Puntmann VO. Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiology Practice: A Concise Guide to Image Acquisition and Clinical Interpretation. *Rev Esp Cardiol*. 2016 Feb;69(2):202-10.
105. El Censo. Censos de Población y Viviendas 2011. Inst Nac Estad. 2012;
106. CREM. Anuario estadístico de la Región de Murcia. 2017.
107. Nascimento BR, Araújo CG, Rocha MOC, Domingues JDP, Rodrigues AB, Barros MVL, et al. The prognostic significance of electrocardiographic changes in Chagas disease. *J Electrocardiol*. 2012;
108. Eurostat. Non-national population by group of citizenship, 1 January 2017 [Internet]. 1385. Available from: http://www.ghbook.ir/index.php?name=یاه‌هن‌اسر و گن‌هرف&option=com_dbook&task=readonline&book_id=13650&page=73&chkhask=ED9C9491B4&Itemid=218&lang=fa&tmpl=component
109. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233-70.
110. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: A Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1).
111. Kammerlander AA, Marzluf BA, Zotter-Tufaro C, Aschauer S, Duca F, Bachmann A, et al. T1 Mapping by CMR Imaging from Histological Validation to Clinical Implication. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(1):14–23.

