

# Detección no invasiva de lesiones miocárdicas subclínicas en pacientes con infección chagásica crónica

P. A. CHIALE<sup>Δ</sup>, J. GALPERIN, J. C. GROPPA, M. VALLAZZA, J. P. GUERCHI, R. SANCHEZ, D. A. FRANCO<sup>\*</sup>, M. A. VON WULFFEN, M. V. ELIZARI<sup>Δ°</sup>

Pabellón de Cardiología Luis H. Inchauspe, Hospital Municipal J. M. Ramos Mejía, y Hospital Durand, Buenos Aires

<sup>\*</sup> Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Dirección para separatas: Urquiza 609, Buenos Aires, Argentina

Trabajo recibido para su publicación: 12/95 Aceptado: 7/96

<sup>Δ</sup> Miembro Titular SAC

<sup>°</sup> FACC

El período crónico de la infección chagásica sin manifestaciones clínicas de enfermedad miocárdica es el menos conocido, pero no menos trascendente en términos de diagnóstico y pronóstico. Entre el 10 y el 30% de los infectados desarrolla enfermedad miocárdica y la muerte súbita ocurre no sólo en aquellos con miocardiopatía grave sino también en infectados asintomáticos. La identificación precoz de los pacientes proclives a desarrollar las formas avanzadas de la cardiomiopatía es de suma importancia para el desarrollo de estrategias de tratamiento y/o prevención de la agresión miocárdica chagásica. Diversas técnicas de diagnóstico no invasivas han sido utilizadas para detectar anomalías sugestivas de un compromiso miocárdico inicial sin expresión en el electrocardiograma. Sin embargo, no se ha realizado un estudio comparativo de las mismas. Con el propósito de evaluar en forma comparativa la capacidad de detección de anomalías miocárdicas subclínicas en la infección chagásica crónica, se utilizaron cuatro técnicas no invasivas. Se estudiaron 140 pacientes (78 varones y 62 mujeres) con serología positiva para la enfermedad de Chagas. Se les efectuó una historia clínica, análisis de laboratorio, electrocardiograma de reposo, telerradiografía de tórax, ecocardiograma bidimensional, prueba ergométrica graduada, prueba de ajmalina y electrocardiograma ambulatorio de 24 horas con sistema Holter. El electrocardiograma fue normal en 115 pacientes (82,1%) y mostró anomalías inespecíficas en 25 (17,9%). La relación cardiotorácica fue normal en todos los casos. Cuarenta y cinco pacientes (32,1%) presentaron anomalías en por lo menos uno de los estudios no invasivos, 25 pacientes desarrollaron cambios electrocardiográficos anormales durante la prueba de ajmalina (17,8%;  $p < 0,001$ ) y 16 pacientes (11,4%) mostraron uno o más hallazgos anormales en los registros electrocardiográficos ambulatorios. Se detectaron una o más alteraciones ecocardiográficas en 11 pacientes (7,8%). La prueba ergométrica fue positiva en sólo 2 pacientes (1,4%). De los 115 pacientes con electrocardiograma de reposo incuestionablemente normal, 31 (26,9%) tuvieron anomalías en alguno de los estudios no invasivos. La presencia de anomalías electrocardiográficas inespecíficas guardó estrecha correlación con las alteraciones ecocardiográficas ( $p < 0,02$ ) y con la prueba de ajmalina positiva ( $p < 0,01$ ). En cambio no hubo correlación entre un ecocardiograma anormal, una prueba de ajmalina positiva, un Holter o prueba ergométrica anormal. Las anomalías electrocardiográficas inespecíficas predominaron en pacientes mayores de 30 años ( $p = 0,193$ ; no significativo). La prueba de ajmalina fue más sensible que el ecocardiograma y el electrocardiograma de Holter para detectar anomalías en los pacientes más jóvenes. Alteraciones combinadas en por lo menos 2 de los 4 estudios no invasivos se observaron en el 10,5% de los pacientes mayores de 30 años y en el 1,5% de los más jóvenes. Los resultados de este estudio muestran que la prueba de ajmalina es un marcador más sensible de daño miocárdico que el ecocardiograma bidimensional, el Holter y la prueba ergométrica y permite detectar el compromiso miocárdico chagásico en etapas más tem-

**pranas. Obligan, además, a reexaminar el significado de las anomalías inespecíficas del electrocardiograma que, en infectados chagásicos crónicos, sugerirían la presencia de compromiso miocárdico leve. REV ARGENT CARDIOL 1997; 65 (3): 311-320.**

*Palabras clave* Infección chagásica crónica - Cardiopatía chagásica subclínica - Prueba de ajmalina - Ecocardiograma bidimensional - ECG Holter

La enfermedad de Chagas es una parasitosis endémica que constituye uno de los principales problemas médico-sanitarios de Latinoamérica. (1) Se estima que 16 a 18 millones de personas están infectadas y un número aproximado a los 100 millones se encuentran expuestos al riesgo de adquirir la infección. (1)

La infección chagásica presenta dos estadios, uno agudo y otro crónico. El primero transcurre, por lo general, sin manifestaciones clínicas trascendentes; sólo el 5% de quienes contraen la infección tienen síntomas de importancia suficiente que los llevan a la consulta y permiten el diagnóstico durante ese período precoz. (2, 3) El período agudo finaliza después de algunas semanas, al cabo de las cuales la infección entra en una etapa crónica que persiste de por vida. Durante esta etapa, un porcentaje variable de los infectados (entre el 5 y el 30%, con fuertes diferencias geográficas) desarrolla una enfermedad miocárdica, la cardiopatía chagásica crónica, que en sus estadios avanzados es a menudo invalidante y aun mortal. (3, 4)

Las manifestaciones clínicas ostensibles de esta cardiopatía aparecen habitualmente entre la segunda y cuarta décadas de vida y la infección se adquiere por lo común en la primera década. En consecuencia, desde que se produce la infección por el *Trypanosoma cruzi* hasta que aparecen las primeras manifestaciones de la cardiopatía crónica, existe un período durante el cual la infección chagásica carece de expresión clínica.

Este período, que ha sido denominado intermedio, indeterminado o latente, se caracteriza por:

- 1) Ausencia de síntomas.
- 2) Reacciones serológicas para Chagas positivas.
- 3) Electrocardiograma (ECG) normal.
- 4) Radiografía de tórax normal.

Los estudios de seguimiento a largo plazo, basados en los cambios detectados en el ECG en reposo de infectados chagásicos asintomáticos, que en su evaluación inicial presentaban ECG normales, han permitido determinar que al cabo de 10 años algunas de las alteraciones electrocardiográficas habituales en la cardiopatía chagásica crónica (bloqueo de la rama derecha y/o hemibloqueo anterior, extrasístolia ventricular multiforme frecuente) se hacen evidentes en hasta un 47% de los casos. (5-7) Ello demuestra que dentro del gran grupo de individuos infectados con corazón aparentemente sano, un porcentaje impor-

tante se encuentra en riesgo de desarrollar la cardiopatía crónica y está por ello expuesto a sus graves consecuencias (insuficiencia cardíaca, muerte súbita por arritmias, tromboembolismo).

La identificación precoz de estos pacientes es de máxima importancia ya que permite una vigilancia más estrecha y mayores posibilidades de encarar y evaluar tratamientos destinados a corregir anomalías que pueden interrumpir de manera prematura y, por lo común, inopinada, la vida del paciente.

¿Cómo pueden ser identificados estos pacientes?

El ECG es un buen "detector" de lesiones que comprometen el sistema especializado de conducción del corazón, pero su sensibilidad es muchísimo menor en presencia de lesiones pequeñas confinadas al miocardio común. Diversos procedimientos de diagnóstico no invasivo, como la ergometría (PEG), el electrocardiograma dinámico de 24 horas con sistema Holter (Holter), el ecocardiograma bidimensional (Eco 2-D), los estudios radioisotópicos y las pruebas farmacológicas, han sido utilizados en un intento de hallar anomalías sugestivas de un compromiso miocárdico inicial sin expresión electrocardiográfica. (8-20) Sin embargo, los estudios mencionados fueron realizados en poblaciones reducidas y no se dispone de una evaluación comparativa de los diferentes procedimientos diagnósticos utilizados.

Si se tiene en cuenta que la cardiopatía chagásica crónica se expresa en una variedad de formas clínico-evolutivas y que las diferentes técnicas de diagnóstico permiten explorar y detectar anomalías que exteriorizan diversos tipos cuali y cuantitativos de compromiso miocárdico, cabe postular que el uso combinado de esas técnicas permitirá aumentar la capacidad de detección del daño miocárdico subclínico y, simultáneamente, establecer cuál de ellas posee mayor capacidad diagnóstica. Este fue el objetivo fundamental del presente estudio.

## MATERIAL Y METODO

Fueron incluidos en el estudio 140 individuos, 78 varones y 62 mujeres, con serología positiva para la enfermedad de Chagas (por lo menos dos de tres reacciones positivas repetidas en al menos una oportunidad), que reunieron las siguientes condiciones:

- 1) Edad ente 18 y 40 años.
- 2) Examen clínico y cardiológico normal.
- 3) ECG normal o con alteraciones inespecíficas: bloqueo incompleto de rama derecha; desviación del eje del QRS en el plano frontal hacia la izquierda, entre 0 y -30 grados; alteraciones inespecíficas de la repolarización ventricular; bradicardia sinusal; extrasístolia auricular o ventricular aislada.
- 4) Telerradiografía de tórax normal, con una relación cardiotorácica  $\leq 0,50$ .

Fueron excluidos del estudio los pacientes que presentaron hipertensión arterial, valvulopatías, cardiopatía isquémica, cardiopatías congénitas, diabetes, sífilis, enfermedades broncopulmonares, renales o de cualquier otro órgano o sistema y las mujeres embarazadas.

Después de confeccionar una historia clínica completa y efectuar los análisis habituales de laboratorio, la serología para Chagas, el ECG en reposo y la telerradiografía de tórax, se realizaron los siguientes estudios: Eco 2-D, PEG graduada y prueba de ajmalina, en el mismo día, y Holter al día siguiente.

### Descripción de los procedimientos diagnósticos

#### 1) Prueba de ajmalina

La ajmalina es un alcaloide de la rawolfia utilizado en varios países europeos y latinoamericanos. Por su intenso y efímero efecto depresor de la conducción intraventricular, la administración endovenosa de ajmalina ha sido propuesta para develar formas "latentes" de bloqueo de rama (19) y bloqueo auriculoventricular (AV) hisiano o infrahisiano de alto grado. (21) Además, la prueba de ajmalina ha permitido evocar los cambios más característicos de la cardiomiopatía chagásica crónica en individuos crónicamente infectados sin otras manifestaciones de compromiso miocárdico. (20) En ese mismo estudio, los cambios electrocardiográficos inducidos por ajmalina en individuos chagásicos no ocurrieron en controles sanos, serológicamente negativos.

El estudio control incluyó un ECG y una tira de ritmo en tres derivaciones simultáneas (DI, DII, V1). A continuación se administró aspartato de ajmalina por vía endovenosa (1 mg/kg de peso), a una velocidad de 1 mg por segundo, sin exceder la dosis total de 70 mg. Durante los primeros 3 minutos se registró un ECG continuo en 3 derivaciones simultáneas (DI, DII, V1); a continuación se obtuvo un ECG de 12 derivaciones cada 2 minutos hasta verificar la desaparición total de los cambios inducidos por la droga. En cada trazado se midieron la duración de la onda P, del intervalo P-R, del complejo QRS y del intervalo QT corregido para la frecuencia, así como

la dirección del eje eléctrico del QRS en el plano frontal y los cambios morfológicos del complejo QRS, del segmento ST y de la onda T.

La prueba de ajmalina fue considerada positiva cuando ocurrieron uno o más de los siguientes cambios electrocardiográficos: 1) trastornos de conducción intraventricular fasciculares (bloqueo de rama derecha de alto grado, hemibloqueo anterior, hemibloqueo posterior, bloqueo de rama izquierda de alto grado); 2) extrasístoles ventriculares; y 3) anomalidades primarias del ST-T.

#### 2) Ecocardiograma bidimensional

El Eco 2-D se obtuvo en las cuatro posiciones clásicas: los ejes paraesternal corto y largo; el eje longitudinal apical y la vista de las cuatro cámaras cardíacas. El eje ventricular corto verdadero fue determinado por ecocardiografía bidimensional y las mediciones fueron realizadas en el modo M. Las mediciones de los diámetros de las cavidades cardíacas y del grosor de las paredes y la evaluación de la motilidad parietal fueron efectuadas de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Norteamericana de Ecocardiografía. (22)

La motilidad ventricular izquierda global y segmentaria fue evaluada por diversos métodos. La medición del área de la cavidad ventricular durante la sístole y la diástole, permite estimar la función ventricular global a través de la fracción del cambio en el área transversal de la cavidad. La motilidad regional de los ventrículos fue evaluada por un sistema de puntaje visual descrito por Weiss y colaboradores. (23) Para ello se dividió el ventrículo en siete segmentos. Se asignaron 3 puntos a la motilidad parietal, 2 puntos a la hipocinesia regional y un punto a la acinesia o discinesia. Además se realizó una búsqueda cuidadosa de aneurismas apicales.

#### 3) Prueba ergométrica graduada

Se realizó siguiendo el protocolo de Naughtón, poniendo énfasis especial en la detección de arritmias ventriculares complejas, trastornos de conducción intraventricular dependientes de la frecuencia y respuesta cronotrópica insuficiente.

#### 4) Electrocardiograma dinámico de 24 horas con sistema Holter

Los registros fueron obtenidos de acuerdo con las recomendaciones de la Fuerza de Tareas del Comité de Electrocardiografía y Electrofisiología del Consejo de Cardiología Clínica (24) en grabadoras portátiles Oxford Medilog FM 24, con un sistema de electrodos convencional para obtener 2 derivaciones (MV1 y MV5).

Las grabaciones fueron leídas en un analizador Oxford Medilog II FM 120. Se obtuvo un gráfico de

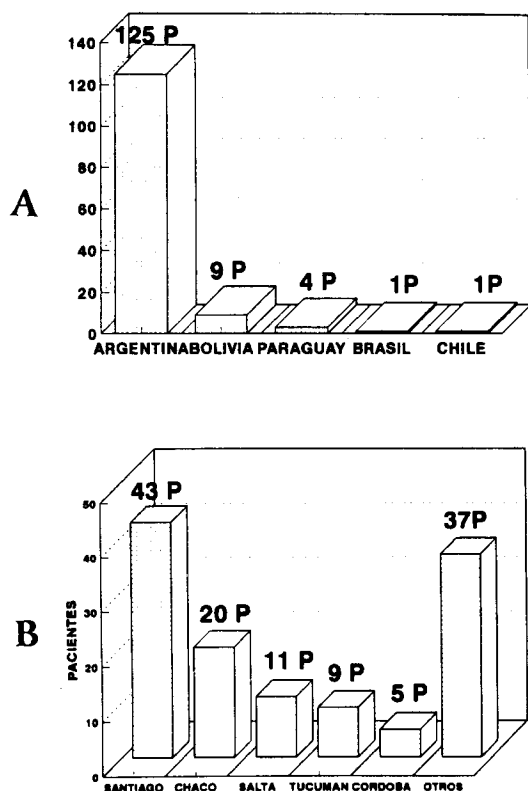


Fig. 1. A. Procedencia de los 140 pacientes incluidos en el estudio. B. Procedencia de los pacientes oriundos de la República Argentina.

tendencia de la frecuencia cardíaca y del nivel del segmento ST y se determinaron las frecuencias cardíacas, máxima, mínima y media, el número de extrasístoles ventriculares y auriculares, con especial énfasis en la configuración de los complejos QRS y en la presencia de formas repetitivas y los cambios en la repolarización ventricular. Los hallazgos anormales fueron impresos en papel en tiempo real para su análisis más minucioso. Se consideraron como anormales los siguientes hallazgos: 1) bloqueo de rama dependiente de la frecuencia; 2) evidencias de disfunción sinusal (episodios de bradicardia sinusal extrema, paros sinusales y/o bloqueo sinoauricular); y 3) extrasístoles ventriculares frecuentes (más de 10/hora) y/o con formas complejas (multiformes, duplas, taquicardia ventricular).

#### Análisis estadístico

Las diferencias entre la capacidad diagnóstica de los distintos procedimientos no invasivos fue evaluada mediante la prueba de chi cuadrado.

Para determinar la significación estadística de los hallazgos en los distintos estudios no invasivos en relación con la edad de los pacientes, se utilizó la prueba de diferencia entre proporciones. Fue considerada significativa una  $p < 0,05$ .

Tabla 1  
Hallazgos electrocardiográficos en pacientes con Chagas crónico asintomático

Hallazgos	Nº pacientes
Desviación del eje eléctrico del QRS -30 grados	5
Bajo voltaje de los complejos QRS	6
Bloqueo AV de primer grado	4
Bradicardia sinusal	4
Trastornos de conducción intraauricular	4
Ritmo auricular ectópico	3
Bloqueo incompleto de rama derecha	2
Anormalidades inespecíficas del ST-T	2
Extrasístolia ventricular	2
Parasístolia ventricular	1
Extrasístolia auricular	1
Trastornos inespecíficos de conducción intraventricular	1
Marcapaso auricular errante	1

AV: auriculoventricular.

## RESULTADOS

### a) Procedencia de la población estudiada

La mayoría de los 140 pacientes incluidos en el estudio eran oriundos de nuestro país (Figura 1A) y un porcentaje importante (34,4%) de Santiago del Estero (Figura 1B), la provincia con mayor prevalencia de infección chagásica aguda y crónica y de cardiomiopatía chagásica crónica de la Argentina.

### b) Electrocardiograma en reposo

El ECG fue normal en 115 pacientes (82,1%); una o más anomalías inespecíficas y de significación dudosa fueron observadas en los restantes 25 casos (17,9%).

Las alteraciones electrocardiográficas inespecíficas más frecuentes fueron (Tabla 1): la desviación hacia la izquierda del eje del QRS en el plano frontal (entre 0 y -30 grados), el voltaje bajo de los complejos QRS en las derivaciones de los miembros, la bradicardia sinusal, el bloqueo AV de primer grado y el ritmo auricular ectópico.

### c) Telerradiografía de tórax

La radiografía de tórax fue siempre normal; la relación cardiorádica varió entre 0,30 y 0,50, con un promedio de 0,43.

### d) Estudios cardiológicos no invasivos

La Figura 2A muestra que 45 pacientes (32,1%) presentaron anomalías en por lo menos uno de los procedimientos diagnósticos no invasivos.

La Figura 2B evidencia que 25 pacientes (17,8%)

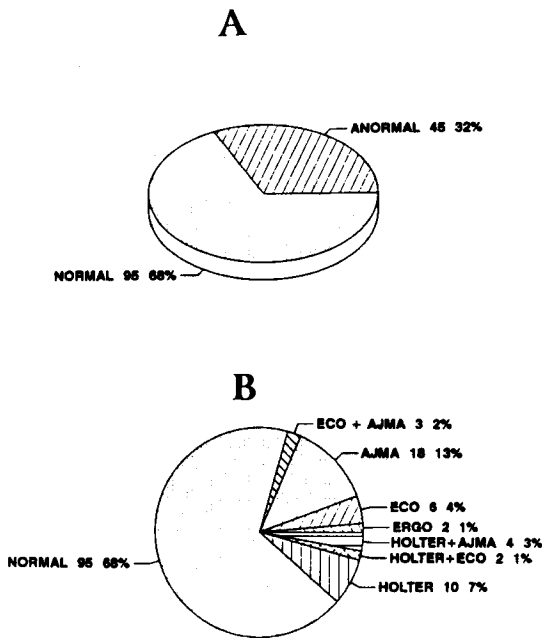


Fig. 2. Hallazgos en los estudios no invasivos. A: globales. B: discriminados por procedimiento diagnóstico.

desarrollaron cambios electrocardiográficos anormales, aislados o combinados, durante la prueba de ajmalina ( $p < 0,001$ ) y 16 pacientes (11,4%) mostraron uno o más hallazgos anormales en el Holter, en tanto se detectaron una o más alteraciones ecocardiográficas en 11 pacientes (7,8%) y la PEG fue positiva (por insuficiente respuesta cronotrópica) en sólo 2 pacientes (1,4%).

La Tabla 2 describe las anomalías halladas en los cuatro estudios cardiológicos no invasivos.

Es destacable que 36 pacientes presentaron anomalías en sólo uno de los estudios y 9 en más de uno (Figura 2B). Por otra parte, sólo 3 de los 25 pacientes con prueba de ajmalina positiva tuvieron alteraciones ecocardiográficas, mientras que en 4 de esos 25 pacientes la positividad de la prueba de ajmalina coincidió con hallazgos anormales en el Holter. Sólo dos de los 11 pacientes con ecocardiograma anormal presentaron anomalías en el Holter.

**e) Relación entre los hallazgos en los estudios no invasivos y el electrocardiograma en reposo**

De los 115 pacientes con ECG en reposo total e incuestionablemente normal, 31 (26,9%) tuvieron anomalías en alguno de los estudios no invasivos (Figura 3A).

El porcentaje de pacientes con alteraciones electrocardiográficas no específicas y hallazgos anormales en los estudios no invasivos fue claramente superior (14 de 25 pacientes, 56%) ( $p < 0,002$ ) (Figura 3B), predominando aquellos que presentaban una desviación del eje del QRS a la izquierda o voltajes

**Tabla 2**  
Hallazgos anormales en la prueba de ajmalina, ecocardiograma en modo B, prueba ergométrica y monitoreo electrocardiográfico de Holter de 24 horas

	Nº pacientes
<b>1) PRUEBA DE AJMALINA</b> (n: 25 pacientes)	
Hemibloqueo anterior izquierdo	12
Bloqueo de rama derecha	8
Cambios primarios de ST-T	6
Extrasistolia ventricular	3
Hemibloqueo posterior	1
<b>2) PRUEBA ERGOMETRICA</b> (n: 2 pacientes)	
Respuesta cronotrópica anormal	2
<b>3) ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL</b> (n: 11 pacientes)	
Dilatación auricular izquierda	5
Dilatación ventricular izquierda	4
Dilatación auricular derecha	3
Dilatación ventricular derecha	1
Hipocinesia apical	1
Hipocinesia del septum y pared anterior de VI	1
Hipocinesia global	1
<b>4) MONITOREO ECG DE HOLTER DE 24 HORAS</b> (n: 16 pacientes)	
Extrasistolia ventricular uniforme	2
Extrasistolia ventricular multiforme	9
Duplas	4
Taquicardia ventricular no sostenida	1
Disfunción del nódulo sinusal	2

bajos del QRS. El análisis estadístico reveló que la presencia de anomalías electrocardiográficas no específicas guardó una correlación estrecha con las alteraciones ecocardiográficas ( $p < 0,02$ ) y la positividad de la prueba de ajmalina ( $p < 0,01$ ), en tanto no hubo correlación entre anomalías ecocardiográficas, prueba de ajmalina positiva, Holter anormal y PEG anormal.

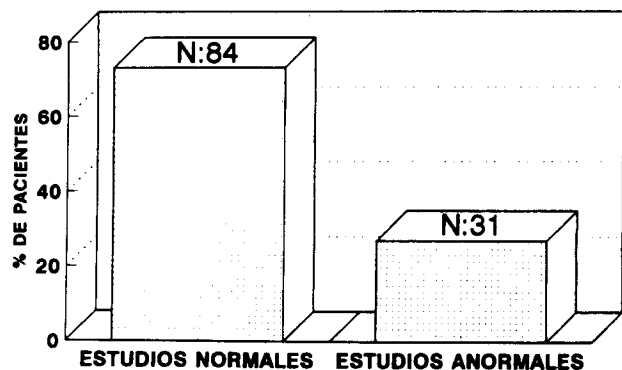


Fig. 3A. Porcentajes de estudios no invasivos anormales y normales en pacientes con ECG normal. (N: 115)

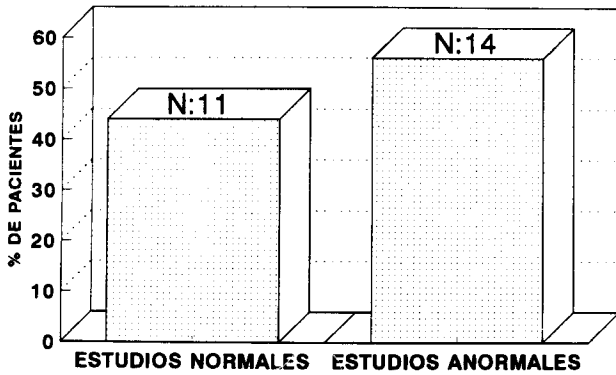


Fig. 3B. Porcentajes de estudios no invasivos anormales y normales en pacientes con alteraciones ECG no específicas. (N: 25)

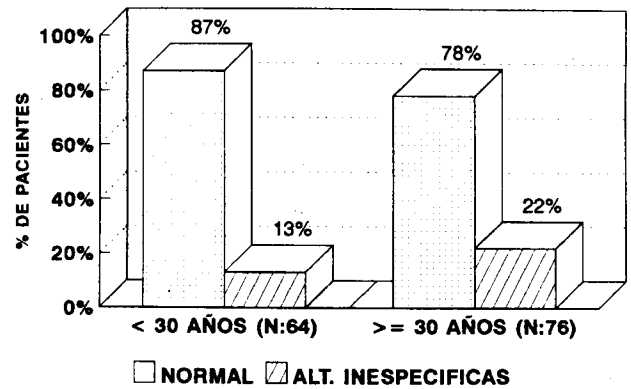


Fig. 4. Prevalencia de alteraciones ECG inespecíficas en relación con la edad. (N: 140)

**f) Relación entre los hallazgos en el electrocardiograma en reposo, los estudios no invasivos y la edad de los pacientes**

Se obtuvo información adicional interesante cuando los hallazgos en el ECG en reposo, la prueba de ajmalina, el Eco 2-D y el Holter fueron analizados de acuerdo con la edad de los pacientes. Las figuras 4 a 7 muestran que las anomalías electrocardiográficas inespecíficas predominaron en pacientes mayores de 30 años ( $p = 0,193$ ; n.s.) y que la prueba de ajmalina fue mucho más sensible para la detección de compromiso miocárdico a una edad más temprana que el Eco 2-D y el Holter. En efecto, la prueba de ajmalina fue positiva en un porcentaje similar de pacientes menores y mayores de 30 años (17,2% y 18,4% respectivamente) ( $p = 0,971$ ; n.s.); los hallazgos ecocardiográficos anormales estuvieron presentes en 8 de 76 pacientes (10,5%) mayores de 30 años pero sólo en 3 de los 64 pacientes más jóvenes ( $p = 0,339$ ; n.s.).

Por otra parte, únicamente 3 de los 64 pacientes (4,7%) menores de 30 años presentaron anomalías significativas en el Holter, en tanto 13 de los 76

pacientes mayores (17,1%) tuvieron esas anomalías ( $p < 0,045$ ).

Cabe destacar además que las alteraciones combinadas en por lo menos 2 de los 4 estudios no invasivos se observaron con mucha mayor asiduidad en los pacientes mayores de 30 años (10,5%) que en los más jóvenes (sólo 1,5%).

**DISCUSION**

El período crónico de la infección chagásica sin manifestaciones clínicas de enfermedad miocárdica es el menos conocido y más intrigante, pero no por ello menos trascendente, de la infección chagásica, sobre todo en términos de diagnóstico y pronóstico. Es en este período de la infección donde existe o no la potencialidad para el desarrollo de la cardiomiopatía crónica y ello decide el porvenir de los pacientes infectados.

La identificación de aquellos que cursan los estadios más precoces de la enfermedad miocárdica y/o se encuentran en riesgo de evolucionar hacia la cardiomiopatía manifiesta, constituye la piedra angu-

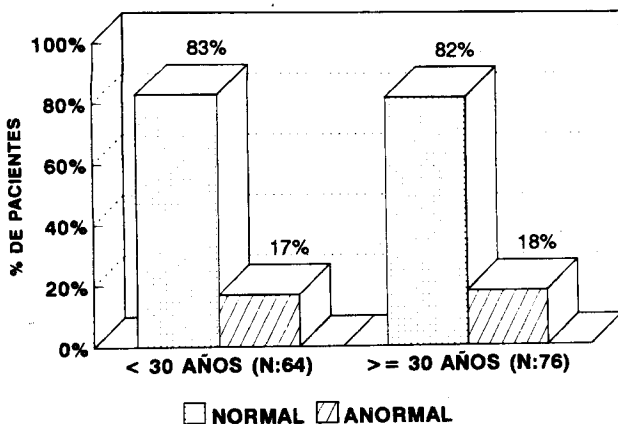


Fig. 5. Resultados de la prueba de ajmalina en relación con la edad.

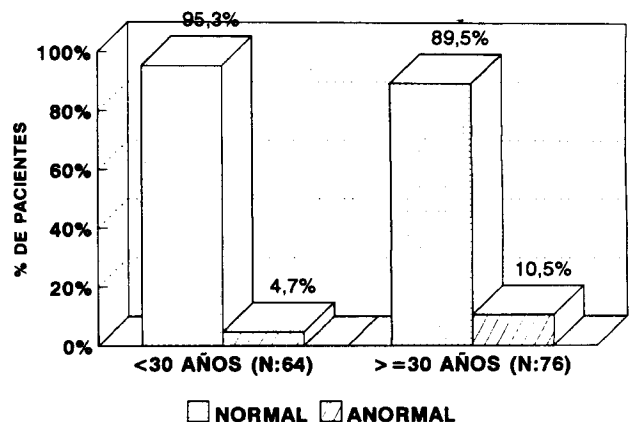


Fig. 6. Hallazgos ecocardiográficos en relación con la edad. (N: 140)

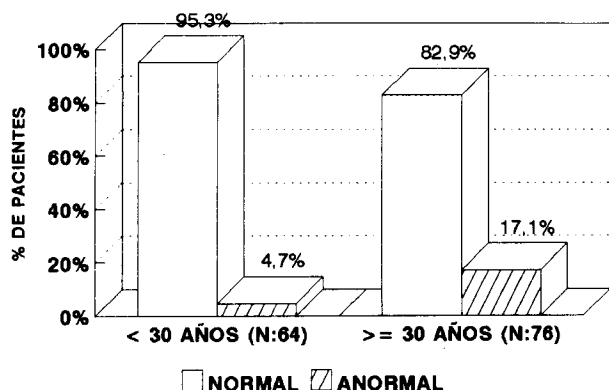


Fig. 7. Resultados de los estudios ECG Holter en relación con la edad. (N: 140)

lar para el desarrollo de estrategias de tratamiento y/o prevención de la agresión miocárdica chagásica.

Los datos disponibles, derivados de estudios histopatológicos y de seguimiento longitudinal, indican que un porcentaje importante de los infectados crónicos en período subclínico presentan lesiones miocárdicas y que ese daño miocárdico se exterioriza y aun se acentúa al cabo de un lapso variable. Ello depende de una variedad de factores, aún estudiados insuficientemente. Sea como fuere, el hecho es que entre el 10 y el 30% de los infectados chagásicos desarrolla una enfermedad miocárdica ostensible. Por otra parte, la muerte súbita (causa del deceso de 3,7% de la población chagásica) ocurre con frecuencia no sólo en aquellos pacientes que tienen un compromiso miocárdico de envergadura sino, además, en infectados totalmente asintomáticos y con excelente capacidad funcional, que desarrollan tareas laborales y/o practican deportes de gran exigencia física. (25)

Hasta el presente carecemos de herramientas clínicas o biológicas confiables para establecer el pronóstico de los infectados chagásicos crónicos asintomáticos. Sin embargo, es posible identificar un subgrupo de pacientes con anomalías detectables en estudios cardiológicos no invasivos, relativamente simples, de bajo costo y al alcance del cardiólogo general. Los resultados de nuestro estudio, el primero en evaluar de manera comparativa cuatro técnicas no invasivas en pacientes con infección chagásica crónica asintomática, muestran que: 1) la prueba de ajmalina es un marcador clínico de daño miocárdico más sensible que el Eco 2-D, el Holter y la PEG; 2) la prueba de ajmalina y el Eco 2-D permiten develar formas cualitativa y cuantitativamente diferentes del daño miocárdico chagásico; 3) la prueba de ajmalina permite detectar el compromiso miocárdico chagásico en etapas más tempranas, y 4) algunas anomalías electrocardiográficas inespecíficas y habitualmente

soslayadas (ya que se observan con frecuencia en la población normal) sugerirían (en infectados chagásicos crónicos) la presencia de compromiso miocárdico leve, que puede ser confirmado por la positividad de la prueba de ajmalina o por los hallazgos anormales en el Eco 2-D o el Holter.

#### Deteción de daño miocárdico chagásico. La mayor sensibilidad de la prueba de ajmalina

Si bien la prueba de ajmalina permite detectar el compromiso miocárdico en un porcentaje mayor de los pacientes chagásicos asintomáticos que los otros estudios no invasivos y en etapas más precoces, su positividad casi no guarda relación con hallazgos anormales en los otros estudios evaluados. ¿Cuál es la razón de la mayor sensibilidad de la prueba de ajmalina? Es conocido que las alteraciones electrocardiográficas más frecuentes en la cardiomiopatía chagásica crónica manifiesta son los bloqueos intraventriculares (bloqueo de rama derecha, hemibloqueo anterior y la combinación de ambos) y las arritmias ventriculares. El bloqueo de rama de alto grado, fácilmente diagnosticable en el ECG convencional, es precedido, como ha sido demostrado en los estudios de seguimiento longitudinal, (5-7) por una etapa de duración variable durante la cual la lesión subyacente se agrava hasta alcanzar un "umbral", más allá del cual se exterioriza la demora o la interrupción de la conducción. Así como existe un estadio preclínico en la cardiomiopatía chagásica, hay un estadio preelectrocardiográfico en el bloqueo de rama chagásico durante el cual el trastorno de conducción se va desarrollando y cuando está próximo al "umbral de detección electrocardiográfico" puede exteriorizarse con facilidad. En ese sentido, el efecto dromotrópico negativo intenso y fugaz de la ajmalina la convierte en un "amplificador" de la capacidad del ECG para detectar lesiones pequeñas que afectan el sistema de conducción intraventricular, de modo tal que la sensibilidad de la prueba de ajmalina es aun mayor que la sobreestimulación auricular. (19)

Estudios electrofisiológicos *in vitro* han mostrado que una despolarización leve o moderada del tejido de conducción especializado no deprime la excitabilidad y la conducción, aun cuando existe un cierto grado de inactivación de los canales de Na. (26) Sin embargo, una despolarización leve puede potenciar notablemente la acción dromotrópica de las drogas que, como la ajmalina, bloquean los canales de Na. (27) En consecuencia, si en un fascículo de conducción con una lesión subclínica existe un cierto grado de despolarización, la ajmalina desarrollará su efecto depresor de la conducción mucho más en ese sitio y exteriorizará el bloqueo. El mismo efecto dromotrópico negativo de la ajmalina, así como una dispersión de la dura-

ción de la refractariedad por su acción diferente en tejidos sanos y lesionados (acortamiento en los primeros, prolongación en los últimos), pueden crear las condiciones para que se instalen mecanismos de reentrada en el sistema especializado de conducción y/o en el miocardio común ventricular, originando latidos ectópicos ventriculares.

Finalmente, demoras en la activación de porciones relativamente extensas del miocardio común ventricular inducidas por la droga y modificaciones heterogéneas en los períodos refractarios y en la duración de los potenciales de acción del miocardio ventricular, que pueden cambiar los gradientes ventriculares, harían aparecer alteraciones primarias de la repolarización (supradesnivel del segmento ST y ondas T negativas), que suelen verse en el ECG de la cardiomiopatía chagásica manifiesta.

Es paradójico el hecho de que sólo el 27% de los pacientes con anomalías ecocardiográficas tuvo también pruebas de ajmalina positivas. Ello podría obedecer, al menos en parte, a la presencia de lesiones miocárdicas extensas o relativamente extensas que no comprometen el sistema de conducción especializado, sobre todo si se trata de zonas de fibrosis con miocardio adyacente normal. Esta hipótesis se vuelve más plausible si se tiene en cuenta, por ejemplo, que en algunos individuos con infección chagásica crónica asintomática que fallecieron en forma accidental se halló el aneurisma apical característico sin otras lesiones miocárdicas evidentes.

La ausencia de buena correlación entre la prueba de ajmalina y el Holter puede ser explicada sobre la base de los diferentes hallazgos anormales en estos estudios (predominio de bloqueos intraventriculares en la primera y de arritmias ventriculares en el segundo) y los mecanismos también diversos a través de los cuales estos procedimientos pueden "sensibilizar" el ECG.

Mientras la prueba de ajmalina permite diagnosticar con gran sensibilidad un bloqueo intraventricular "latente" a través de los mecanismos antes descritos, el Holter depende de la posibilidad de que durante la actividad se alcancen frecuencias cardíacas críticamente altas como para develar un bloqueo intraventricular "taquicárdico-dependiente" generado por una prolongación anormal de la refractariedad a ese nivel. Sin embargo, debe recordarse que la taquicardia que puede observarse en los registros de Holter durante la actividad obedece a un aumento del tono adrenérgico que puede mejorar la conducción y acortar la refractariedad en el tejido de conducción intraventricular lesionado. Es por ello que el Holter tiene, a este respecto, una sensibilidad diagnóstica menor que la prueba de ajmalina. (19)

En cambio, el Holter permitió detectar arritmias ventriculares significativas en un porcentaje supe-

rior al de la prueba de ajmalina. En tal sentido los cambios en el tono autonómico y la frecuencia cardíaca que ocurren durante los registros de Holter pueden favorecer, por mecanismos diversos, la aparición de latidos ectópicos ventriculares.

Los hallazgos en la prueba de ajmalina y en los registros electrocardiográficos ambulatorios son congruentes con observaciones de varios estudios longitudinales que han mostrado que las extrasístoles ventriculares y los bloqueos intraventriculares son las alteraciones electrocardiográficas que aparecen en primer término.

### **Reevaluación del significado clínico de algunas alteraciones electrocardiográficas inespecíficas o de significación dudosa**

Una derivación interesante del estudio surgió cuando se consideraron por separado los pacientes con hallazgos electrocardiográficos que son habitualmente considerados como de significación dudosa o variantes de la normalidad. En efecto, el porcentaje de anomalías en los estudios no invasivos fue claramente superior en estos pacientes que en los que tenían un ECG en reposo incuestionablemente normal. En tal sentido, la desviación hacia la izquierda del eje del QRS en el plano frontal y el voltaje bajo de los complejos QRS se asociaron con hallazgos anormales en los estudios no invasivos, lo que obliga a reconsiderar la "banalidad" de esos cambios electrocardiográficos, sobre todo en el contexto de la infección chagásica crónica. De todos modos, su significado clínico sigue dependiendo, por ahora, de la detección de otras anomalías en los otros estudios diagnósticos.

### **CONCLUSIONES**

Nuestros resultados sustentan la hipótesis de que la prueba de ajmalina y otras técnicas de diagnóstico cardiológico no invasivo son herramientas útiles para detectar un compromiso miocárdico subclínico o "latente" en pacientes con infección chagásica crónica asintomática, sin agrandamiento cardíaco y con ECG normal. El valor diagnóstico y pronóstico real de los estudios cardiológicos no invasivos evaluados en este estudio sólo podrá ser determinado con certeza mediante el seguimiento longitudinal de los pacientes y/o la correlación de los hallazgos clínicos con los resultados del examen histológico de muestras de miocardio obtenidas por biopsia.

### **SUMMARY**

#### **NON-INVASIVE DETECTION OF SUBCLINICAL MYOCARDIAL INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC CHAGAS' INFECTION**

**The chronic chagasic infection without overt clini-**



cal manifestations of myocardial damage is the least known but not less important period of the disease in terms of diagnosis and prognosis. Ten to 30% of the infected individuals develop a dilated cardiomyopathy. Sudden death occurs not only in those with impaired myocardial function but also in totally asymptomatic patients. The early detection of patients prone to evolve into the most advanced forms of this cardiomyopathy is highly relevant in terms of developing new strategies for treatment and/or prevention of the chagasic myocardial aggression. Various non-invasive diagnostic techniques have been used to detect an early myocardial involvement not being displayed in the electrocardiogram. However, it is still unknown which of these techniques has greater sensitivity or specificity. Aiming to assess comparatively the ability of different non invasive techniques for the detection of early myocardial alterations in chronic Chagas' disease, 140 patients (78 male and 62 female) with positive serology for Chagas' disease were studied by means of lab analysis, resting electrocardiogram, chest X-ray, bidimensional echocardiography, stress testing, ajmaline test and 24-hour electrocardiogram Holter recording. The electrocardiogram was totally normal in 115 patients (82.1%) while some inespecific abnormalities were depicted in 25 (17.9%). The cardiothoracic ratio was normal in all patients. Forty five patients (32.1%) had abnormalities in at least one of the non invasive studies. Twenty five patients developed abnormal electrocardiographic changes during the ajmaline test (17.8%;  $p < 0.001$ ) and 16 patients (11.4%) had one or more abnormal findings in the 24-hour electrocardiogram Holter monitoring. One or more echocardiographic alterations were detected in 11 patients (7.8%). The stress testing proved to be positive in only 2 patients (1.4%). Thirty one (26.9%) out of the 115 patients with undoubtedly normal resting electrocardiogram, showed abnormalities in at least one of the non invasive studies. The presence of non specific electrocardiographic alterations was closely related to the echocardiographic ones ( $p < 0.01$ ). However, no correlation could be demonstrated among abnormal echocardiogram, positive ajmaline test, abnormal 24-hour Holter recording and abnormal stress testing. Abnormal electrocardiographic alterations prevailed in 30 year old-patients or older. The ajmaline test was more sensitive than the echocardiogram and the 24-hour electrocardiogram Holter recording to detect alterations in younger patients. Combined alterations in at least 2 out of the 4 non-invasive tests were observed in 10.5% of the 30-year or older patients and 1.5% in the younger ones. The results of this study indicate that the a positive ajmaline test is a more sen-

sitive marker of myocardial damage than the B mode echocardiogram, the exercise stress testing and the 24 hour electrocardiogram ambulatory monitoring and allows detection of the chagasic myocardial involvement in the earlier stages. On the other hand, our findings suggest that the non-specific electrocardiographic alterations in patients suffering from Chagas' disease infection may indicate the presence of mild myocardial involvement.

**Key words** Chronic Chagas' infection - Subclinical Chagas' cardiomyopathy - Ajmaline test - Bidimensional echocardiogram - ECG Holter monitoring

#### Agradecimiento

Este trabajo fue parcialmente subvencionado por la Fundación de Investigaciones Cardiológicas Einthoven, el Laboratorio Labinca S.A. y por un subsidio de la OMS.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Control de la enfermedad de Chagas. Reporte de un Comité experto del WHO. OMS, Geneva, 1991; 1-3
2. Laranja FS, Días E, Nobrega G, Miranda A. Chagas' disease. A clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation* 1956; 14: 1035-1060.
3. Amorín DS. Chagas' disease. *Prog Cardiol* 1979; 8: 235-279.
4. Rosenbaum MB. Chagasic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 1964; 7: 199-225.
5. Nava Rhode JR, Puigbó JJ, García Barrios. Estudio clínico epidemiológico de 10 años en una comunidad rural chagásica en Venezuela. IV Congreso Mundial de Cardiología (Resumen). Buenos Aires, 1974.
6. Maguire JH, Mott KE, Hoff R. A three year follow-up study of infection with *Trypanosoma Cruzi*: electrocardiographic abnormalities in a rural community in north east Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1982; 31: 42-51.
7. Madoery RJ, Dománico A, Marcelino A, Madoery C. Alteraciones electrocardiográficas durante el período intermedio de la enfermedad de Chagas: Consideraciones evolutivas. *Rev Lat Cardiol* 1992; 13: 55-59.
8. Kuschnir E, Vives JV, Sgamini H. Valoración de la reserva cardíaca en pacientes chagásicos. *Rev Fed Arg Cardiol* 1979; 8: 8-14.
9. Pereira MH, Brito FS, Ambrose JA, Pereira CB. Exercise testing in the latent phase in Chagas' disease. *Clin Cardiol* 1984; 7: 261-266.
10. Molina AR, Carrasco GH, Milanés A. La prueba de esfuerzo en la miocardiopatía chagásica crónica: su valor en el diagnóstico precoz. *Arq Bras Cardiol* 1981; 36: 95-102.
11. Almeida JW, Yasuda MA, Amato Neto V, Castilho ES, Barreto AC. Estudo da forma indeterminada da doença de Chagas a través da electrocardiografia dinámica. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1982; 24 (4): 222-228.
12. Barreto AC, Azul LG, Mady C, Ianni BM, De-Brito-Vianna C, Belloti G. Indeterminant form of Chagas' disease. A polymorphic disease. *Arq Bras Cardiol* 1990; 55 (6): 347-353.
13. Almeida JW, Shikanai Yasuda MA, Amato Neto V. Estudio de las formas indeterminadas de la enfermedad de Chagas por electrocardiografía dinámica. *Rev Inst Med Trop* 1982; 24: 22-29.
14. Storino R, Milei J. *En: Miocardiopatía Chagásica Crónica. Un enfoque para el clínico general.* Ed Club de Estudio, Buenos Aires, 1986, pp 18-20.
15. Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, Giordano H, Suárez JA, Casal H y col. M-mode and two-dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. *Circulation* 1980; 62: 787-799.

16. Combellas I, Puigbó JJ, Acquatella H, Tortoledo F, Gómez JR. Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas heart disease. *Br Heart J* 1985; 53: 298-309.
17. Rotondaro D, Castelleti L, Ríos V, Nivayuolo J, Di Nunzio H, Smith A y col. Cambios en las imágenes de perfusión miocárdica con talio 201 en pacientes con miocardiopatía chagásica crónica. *Rev Argen Cardiol* 1979; 47: 129-136.
18. Arreaga N, Puigbó JJ, Acquatella H, Casal H, Giordano H, Valecillos R y col. Radionuclide evaluation of left ventricular function in chronic Chagas cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1983; 24: 563-569.
19. Chiale PA, Przybylski J, Laiño RA, Halpern MS, Nau GJ, Sánchez RA y col. Usefulness of the ajmaline test in patients with latent bundle branch block. *Am J Cardiol* 1982; 49: 21-26.
20. Chiale PA, Przybylski J, Laiño RA, Halpern MS, Sánchez RA, Gabrieli MB. Electrocardiographic changes evoked by ajmaline in chronic Chagas disease without manifest myocarditis. *Am J Cardiol* 1982; 49: 14-20.
21. Chiale PA, Przybylski J, Halpern MS, Lazzari JO, Elizari MV, Rosenbaum MB. Comparative effects of ajmaline on intermittent bundle branch block and the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1977; 39: 651-657.
22. Henry WL, De María A, Gramiak R, Kin DL, Kisslo JA, Popp RL y col. Report of the American Society of Echocardiography Committee on nomenclature and standards in two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1980; 62: 212-217.
23. Weiss JL, Bulkley BH, Hutchins GM, Mason SJ. Two dimensional echocardiographic recognition of myocardial injury in man: comparison with post-mortem studies. *Circulation* 1981; 63: 401-408.
24. Sheffield LT, Chairman MD, Berson A, Bragg-Remschel D, Gillette PC, Hermes RE. Recommendations for standards of instrumentation and practice in the use of ambulatory electrocardiography. *Circulation* 1985; 71: 626A-636A.
25. Prata A. Natural history of chagasic cardiomyopathy. *En: Pan American Health Organization (ed). American Trypanosomiasis Research. Washington DC, 1975; 191-196.*
26. Weidmann S. The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium carrying system. *J Physiol (London)* 1955; 127: 213-230.
27. Hille B. Local anesthetic action on inactivation of the Na channel in nerve and skeletal muscle: possible mechanisms for antiarrhythmic agents. *En: Morad M (ed). Biophysical Aspects of Cardiac Muscle. New York, Academic Press, 1978; 55-71.*