

# La muerte súbita no es frecuente en la enfermedad de Chagas crónica sin cardiopatía demostrable

## *Sudden Death is Uncommon in Chronic Chagas Disease without Evident Heart Disease*

JULIÁN GONZÁLEZ, JUAN P. ORTIZ FRÁGOLA, FRANCISCO AZZATO, JOSÉ MILEI

En 2012 publicamos una revisión sistemática en la Revista Argentina de Cardiología (1) en la cual se analizaba la evidencia, publicada hasta la fecha, sobre la incidencia de muerte súbita (MS) en la fase indeterminada de la enfermedad de Chagas.

En esa oportunidad se realizó una búsqueda bibliográfica hasta marzo de 2011 utilizando los motores de búsqueda PubMed y SciElo, con las palabras clave: “Chagas” and “follow-up Studies [MeSH] or prognos\*[Text Word] or predict\*[Text Word] or course\*[Text Word]”. Mediante la búsqueda se obtuvieron 1.058 artículos de los cuales 19 cumplían con los criterios de búsqueda iniciales y solo 15 presentaban información suficiente para conformar un grupo de pacientes chagásicos que correspondiera a la fase indeterminada de la enfermedad (pacientes asintomáticos con ECG normal).

Los 15 estudios seleccionados incluyeron 9.382 pacientes chagásicos, 6.487 con ECG normal y 2.895 con ECG patológico. En el análisis se encontró que murieron 60 pacientes con ECG normal (0,92%) y 529 pacientes con ECG patológico (18,27%) (OR 23,95 IC 95% 18,27-31,38;  $p < 0,0001$ ). Cuatro de los estudios incluían pacientes no chagásicos como controles, que totalizaban 1.025 controles, con 60 muertes (5,85%).

Sin embargo, el ECG de estos controles se informó en uno de los estudios con 337 pacientes con serología negativa y ECG normal, con 8 muertes en este grupo (2,43%). El modelo log-lin (2-6) se ajustó a los datos y a la hipótesis nula y se halló que: 1) la mortalidad en los pacientes asintomáticos con ECG normal no era diferente del grupo control con ECG normal ( $p = 0,38$ ); 2) los pacientes con ECG anormal (tanto chagásicos como seronegativos) presentaron una mortalidad aumentada ( $p < 0,0001$ ) en comparación con los pacientes con ECG normal. Respecto del riesgo de MS, cinco de los estudios informaban estas muertes en forma separada. En la Tabla 1 (publicada también en el artículo original) se detalla el riesgo relativo de sufrir MS si los pacientes presentaban ECG normal o patológico. Esa revisión sistemática mostró que la MS es infrecuente en la forma indeterminada de enfermedad de Chagas

y que estos pacientes tienen el mismo riesgo que la población general.

A la publicación del artículo mencionado le siguieron varios comentarios. Schapachnik –en una carta al editor– (7) aclara que discrepa con la utilización del término “forma indeterminada” de la enfermedad de Chagas y propone reemplazar el término por el de “fase crónica sin cardiopatía evidenciable” (por ECG, rayos X, Holter y ecocardiograma) acorde con la denominación que utiliza el Consenso de Enfermedad de Chagas del Consejo de la SAC de 2010 (8); aboga además, por la realización de estudios complementarios sofisticados en estos pacientes. El mencionado Consenso propone la realización de estudios varios a este grupo de pacientes (forma indeterminada o crónica sin cardiopatía demostrable) y asigna grado de recomendación y nivel de evidencia a cada uno de ellos: laboratorio, ECG (grado de recomendación I, nivel de evidencia A), radiografía de tórax (I,A), ergometría (I,C), estudio Holter de 24 horas (I,C), ecocardiograma (I,C), exploración del sistema nervioso autónomo (I,C; mediante maniobra postural activa, prueba de hiperventilación, maniobra de Valsalva, till Test, anticuerpos antireceptores muscarínicos), exploración del endotelio (I,C; mediante tromboomodulina, eco-doppler braquial), SPECT (IIb, C), RMN con gadolinio (IIb,C), electrocardiograma de señal promediada (IIb,B) y “estudio de fibrosis” (IIb,C).

Por su parte, Yanovsky (9), también en una carta al editor, se refiere a un artículo publicado por Pinto Díaz y col. (10). Si bien en ese artículo los autores no comunican la causa de muerte de los pacientes con enfermedad de Chagas y ECG normal que fallecieron, Yanovsky le atribuye al Chagas la mortalidad encontrada.

En los últimos cinco años, se han publicado varias revisiones y metaanálisis sobre muerte súbita en la fase indeterminada de enfermedad de Chagas.

Pérez-Molina y cols. (11), en una revisión publicada en 2018, continúan utilizando el término “forma indeterminada de Chagas” y refieren que esta etapa de la enfermedad tiene buen pronóstico. Aclaran que, si bien los métodos complementarios más sofisticados encuentran anomalías sutiles en estos pacientes, la

REV ARGENT CARDIOL 2019;87:53-56. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i1.14511>

**Dirección para separatas:** Prof. Dr. José Milei. Instituto de Investigaciones Cardiológicas “Prof. Dr. Alberto C Taquini”. Marcelo T. de Alvear 2270. CABA. Tel.: 5285 2791. Cel.: 15 64233672. e-mail: josemilei@gmail.com

Fuente	Pacientes chagásicos		Pacientes seronegativos	
	ECG normal	ECG anormal	ECG normal	ECG anormal
Porto (2)	0,00925926	0,06666667	Sin datos	Sin datos
Pinto (3)	0,02375449	0,07346189	Sin datos	Sin datos
Maguire (4)	0,00312826	0,02380952	Sin datos	Sin datos
Mota (5)	0,00202429	0,01038462	0,0243161	0,01190476
Manzullo (6)	0,0000231	0,00094545	Sin datos	Sin datos
Total	0,00763788	0,03505363	0,00243161	0,01190476

**Tabla 1.** Riesgo relativo de muerte súbita en la forma indeterminada

implicancia pronosticable de estos hallazgos aun no es clara. (11) Por su parte, Nunes y col. en una revisión reciente publicada como *American Heart Association Scientific Statement*, atribuyen a la forma indeterminada de Chagas un muy buen pronóstico, con mortalidad comparable a la población general mientras el ECG se mantenga normal. (12) Rassi y cols. (13) concluyen que los pacientes con la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas tienen la misma mortalidad que la población general. Aclaran también, que si bien los métodos modernos encuentran anomalías en estos pacientes, estas son muy leves y no presentan una implicancia pronosticable evidente.

Además, ponen en duda la causa de estas anomalías dado que no es claro si la anatomía patológica subyacente es consecuencia de la miocarditis aguda del principio de la enfermedad o debida a un equilibrio inflamatorio ente el huésped y el parásito. (13) Pereira Nunes y cols. (14), si bien encuentran que la MS puede aparecer en fases tempranas de la enfermedad, aclaran que los pacientes con la forma indeterminada de enfermedad de Chagas tienen una expectativa de vida similar a la población general y, al igual que otros autores, opinan que el valor pronóstico de las anomalías encontradas en los métodos complementarios más sofisticados no es clara.

En las “Recomendaciones para la realización de imágenes en pacientes con enfermedad de Chagas”, un documento conjunto entre la Sociedad Americana de Ecocardiografía, la Sociedad Inter-Americana de Ecocardiografía y la Sociedad Brasileira de Cardiología, publicado en el *Journal of the American Society of Echocardiography* en 2018 (15), concluyen que los métodos complementarios sofisticados no están indicados en pacientes chagásicos con ECG, radiografía de tórax y ecocardiograma normal. Se basan en la aceptación del concepto de que la forma indeterminada de la enfermedad tiene la misma mortalidad que la población general. (15) Malik y cols. atribuyen a esta forma un pronóstico excelente con mortalidad similar a la población general. (16)

Tanto Pereira Junior y colaboradores (17) como Giménez y Mitelman (18), en un artículo de opinión publicado en 2016, enumeran muchas de las alteraciones cardíacas sutiles que pueden ser detectadas en fases tempranas de la enfermedad. Sin embargo, no definen

claramente el significado pronóstico de estas alteraciones ni ofrecen evidencia robusta o estudios necrópsicos concluyentes que demuestren un aumento de mortalidad en la fase indeterminada de la enfermedad de Chagas. Linetzki y col. refieren que si bien es claro que en pacientes con insuficiencia cardíaca, la serología positiva para Chagas se asocia con un aumento de la mortalidad; hay poca evidencia que sugiera menor sobrevida en pacientes chagásicos asintomáticos. (19) Cucunubba y cols. (20) afirman que la mortalidad está aumentada en los pacientes con enfermedad de Chagas asintomáticos. Sin embargo, entre los asintomáticos incluyen a pacientes con “anormalidades electrocardiográficas mínimas”, por lo que en este grupo se incluyeron pacientes que no corresponden a la fase indeterminada por tener alteraciones eléctricas demostradas por ECG.

Capuani y cols. (21) publicaron un estudio retrospectivo en el que analizaron la historia clínica de donantes de sangre, que en el cuestionario previo a la donación referían estar asintomáticos. Separaron la población en dos grupos (seropositivos y seronegativos para enfermedad de Chagas en el rastreo habitual de posibles donantes) y encontraron mayor mortalidad en el grupo seropositivo. Sin embargo, este estudio no realizó ECG a los pacientes, con lo cual hace imposible su clasificación como pertenecientes a la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas, ya que pacientes con cardiopatía chagásica pueden no tener síntomas a pesar de tener ECG y/o ecocardiograma patológicos. Asimismo, las principales guías brasileñas (22) y publicaciones (23) mantienen el concepto de forma indeterminada, como se expuso previamente.

Rabelo y cols. (24) estudiaron la extensión de la fibrosis miocárdica medida por RMN con realce tardío en pacientes chagásicos y encontraron que la presencia y la extensión de la fibrosis era similar en los corazones de pacientes en fase indeterminada y fase cardíaca crónica con fracción de eyección normal (definida como alteraciones electrocardiográficas con ecocardiograma normal). En ambos grupos la cantidad de fibrosis era significativamente menor que en el grupo de pacientes con fase cardíaca crónica y fracción de eyección disminuida. Esto ha sido interpretado como reflejo de cierto grado de benignidad manifestada por una fibrosis secular en estos pacientes, en quienes la MS no es frecuente. (24)

## CONCLUSIÓN

Luego del análisis de la bibliografía publicada desde 2011, seguimos considerando que los pacientes chagásicos asintomáticos deben ser estudiados en primera instancia con ECG, radiografía del tórax, ecocardiograma y eventualmente, Holter de 24 horas. Si estos estudios resultaran normales, el riesgo de muerte del paciente es el mismo que el de la población general y, por lo tanto, se les puede recomendar llevar una vida normal en lo que concierne a su actividad laboral y deportiva. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos pacientes deben ser controlados periódicamente debido al riesgo de progresión de la enfermedad, que conlleva un aumento del riesgo de muerte. Por lo tanto, la antigua distinción entre infectados y enfermos sería un eufemismo. (25)

Creemos también, que no existe evidencia sólida ni estudios de autopsias que apoyen la utilización con fines meramente asistenciales rutinarios de métodos diagnósticos más sofisticados (ergometría, estudios autonómicos, estudios de medicina nuclear, resonancia magnética, etc.) en estos pacientes. Sin embargo, la ciencia médica es un avance continuo. La concepción de la estructura histológica miocárdica en los pacientes con la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas se ha hecho sobre la base de estudios de necropsia de pacientes chagásicos fallecidos por causas accidentales. Por razones obvias, no se disponía de ECG o ecocardiograma recientes de estos pacientes y su clasificación como indeterminados no era sencilla. Actualmente disponemos de métodos complementarios no invasivos, como la RMN cardíaca, que permiten inferir la presencia de lesiones anatómicas. Para comprender el verdadero significado de los resultados de los nuevos métodos es necesaria una recolección de datos integrada que combine métodos clásicos y estudiados (ECG, rayos X, Holter y ecocardiograma) con métodos modernos y con necropsias.

Esto debe ser un esfuerzo conjunto, con recolección de datos en todo el país, coordinado por los Consejos de Enfermedad de Chagas de la FAC y la SAC. En ese sentido, el Registro Nacional de enfermedad de Chagas de la Federación Argentina de Cardiología. Estudio RE-NECH es un ejemplo notable. (26) Solo luego de realizar este tipo de estudios es que dispondremos de evidencia científica sólida que permita realizar recomendaciones acertadas; hasta ese momento debemos ser cautos, y utilizar solamente las certezas de las que disponemos y no basar las recomendaciones en especulaciones o en casos anecdóticos sin comprobaciones necrópsicas. Por lo tanto, la muerte súbita es infrecuente en la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de los autores en la web/ Material suplementario).

## BIBLIOGRAFÍA

- González J, Azzato F, Ambrosio G, Milei J. La muerte súbita es infrecuente en la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas: una revisión sistemática. *Rev Argent Cardiol* 2012;80:242-9
- Porto CC. O eletrocardiograma no pronostico e evolução da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1964;17:313-46.
- Pinto Dias JC, Kloetzel K. The prognostic value of the electrocardiographic features of chronic Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1968;10:158-62.
- Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimarães AC, Sleigh AC, Ramos NB, et al. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation* 1987;75:1140-5. <http://doi.org/bwt95z>
- Mota EA, Guimarães AC, Santana OO, Sherlock I, Hoff R, Weller TH. A nine year prospective study of Chagas' disease in a defined rural population in northeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1990;42:429-40. <http://doi.org/cw4q>
- Manzullo EC, Chuit R. Risk of death due to chronic chagasic cardiopathy. *Mem Inst Osw Cruz* 1999;94:317-20. <http://doi.org/chjw74>
- Schapachnik E. Cuestionables conclusiones de una revisión. *Rev Argent Cardiol* 2012; 80:320-1
- Sociedad Argentina de Cardiología. Consejo de Enfermedad de Chagas "Dr. Salvador Mazza". Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza. Año 2011. *Rev Argent Cardiol* 2011;79:544-64.
- Yanovsky JF. [Carta de lectores]. *Rev Argent Card* 2012;80:321.
- Pinto Dias JC, Kloetzel K. The prognostic value of the electrocardiographic features of chronic Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1968;10:158-62.
- Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas Disease. *Lancet* 2018;39:82-94. <http://doi.org/cw4r>
- Pereira Nunes MC, Acquatella H, Bern C, Bolger A, Echeverría L, Dutra W, et al. A scientific statement from the American Heart Association Statement Chagas cardiomyopathy: an update of current Clinical knowledge and management. *Circulation* 2018;138:169-209.
- Rassi A Jr., Rassi A, Marin-Nieto JA. Chagas Disease. *Lancet* 2015;375:1388-402.
- Pereira Nunes MC, Dones W, Morillo C. Chagas Disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:455-68.
- Acquatella H, Ash F, Barbosa M, Barros M, Bern C, Cavalcante JL, et al. Recommendations for multimodality cardiac imaging in patients with Chagas disease: a report from the American Society of Echocardiography in collaboration with the Inter American Association of Echocardiography and the Cardiovascular Imaging Department of the Brazilian Society of Echocardiography. *J Am Soc of Echocardiogr* 2018;31:3-25. <http://doi.org/cw4s>
- Malik L, Gagan D, Singh D, Ezra A, Amsterdam M. Chagas Heart Disease: an update. *Am J Med* 2015;128:1251-7. <http://doi.org/cw4t>
- Pereira Junior C, Markman B. Clinical and echocardiographic predictors of mortality in Chagas Cardiomyopathy-Systematic review. *Arq Bras Cardiol* 2014; 102:602-10.
- Giménez L, Mitelman JE. Construcción de un nuevo encuadre clínico y terapéutico para los pacientes chagásicos en período crónico sin patología demostrable. *Rev Fed Arg Cardiol* 2016;45:56-59.
- Linetzky B, Konfino J, Castellana N, DeMaio F, Bahit M, Orlandi A, et al. Risk of cardiovascular events associated with positive serology for Chagas: a systematic review. *Intern J Epidemiol* 2012;41:1356-6. <http://doi.org/f4b9jd>
- Cucunuba Z, Okuwoga O, Bazañez M, Nouvellet P. Increased mortality attributed to Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *Parasit Vectors* 2016;9:45-55. <http://doi.org/cw4v>
- Capuani L, Bierrenbach AL, Pereira Alencar A, Mendrone A Jr, Ferreira JE, Custer B, et al. Mortality among blood donors seroposi-

tive and seronegative for Chagas disease in Brazil: a death certificate linkage study. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;18:345-58

22. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96:434-42. <http://doi.org/cpz8ns>

23. Sarli Issa V. The indeterminate form of Chagas disease. *Arq Bras Cardiol* 2018; 110:111-2.

24. Noya Rabelo M, De Maced C, Larocca T, Machado A. The presence and extensión of myocardial fibrosis in the undetermined form of

Chagas disease: a study using magnetic resonance. *Arq Bras Cardiol* 2018;110:124-31. <http://doi.org/cw4w>

25. Storino RA, Milei J, Beigelman R, Ferrans VJ. Enfermedad de Chagas: Doce años de seguimiento en área urbana. *Rev Argent Cardiol* 1992;60:205-16.

26. Mordini OD, Bavio E, Beloscar J, Tognoni G, Sosa FJ, Reyes O, et al en representación de los investigadores del estudio RENECH Enfermedad de Chagas en Argentina. Registro Nacional de enfermedad de Chagas de la Federación Argentina de Cardiología. Estudio RENECH. *Rev Fed Arg Cardiol* 2016;45:84-92.