

ARTÍCULO ORIGINAL

# Factores predictivos de la mortalidad en pacientes con miocardiopatía dilatada: importancia de la enfermedad de Chagas como etiología

Maria do Carmo Pereira Nunes<sup>a</sup>, Marcia M. Barbosa<sup>b</sup>, Antônio Luiz P. Ribeiro<sup>a</sup>, Lúcia Maria Amorim Felon<sup>b</sup> y Manoel O.C. Rocha<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Facultad de Medicina. Universidad Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil.

<sup>b</sup>ECOCENTER. Hospital Socor. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brasil.

**Introducción y objetivos.** Los estudios previos en los que se ha abordado la influencia de la enfermedad de Chagas en la mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca han tenido la limitación de la heterogeneidad de la población estudiada. Existen pocos datos sobre la asociación entre la causa subyacente de la miocardiopatía dilatada y el pronóstico a largo plazo. El objetivo de este estudio es identificar los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con miocardiopatía dilatada secundaria a enfermedad de Chagas o idiopática, y determinar el valor pronóstico de la identificación de la enfermedad de Chagas como etiología subyacente de la miocardiopatía dilatada.

**Métodos.** Hemos evaluado la evolución de 287 pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía dilatada. Se agrupó a los pacientes en dos categorías según la causa subyacente: miocardiopatía de Chagas (224 pacientes) y miocardiopatía dilatada idiopática (63 pacientes). Las variables de valoración fueron la muerte y el trasplante cardíaco.

**Resultados.** A lo largo de una mediana de seguimiento de 39,5 meses, fallecieron 104 pacientes y se practicó un trasplante cardíaco a 9. En un análisis de riesgos proporcionales de Cox multivariante, la clase funcional de la NYHA, la fracción de eyección ventricular izquierda, la función ventricular derecha y el volumen auricular izquierdo se mantuvieron como factores predictivos de una evolución adversa. La etiología de Chagas se asoció de manera independiente a un mal pronóstico (razón de riesgos = 2,48; intervalo de confianza del 95%, 1,28-4,78;  $p = 0,007$ ) en comparación con la idiopática, tras introducir un ajuste respecto a otros parámetros predictivos bien establecidos en la insuficiencia cardíaca.

**Conclusiones.** La identificación de la etiología de Chagas en pacientes con miocardiopatía dilatada tiene importancia pronóstica. La miocardiopatía de Chagas se asoció a una supervivencia peor que la de la idiopática, con independencia de los demás factores clínicos y ecocardiográficos de mal pronóstico en la insuficiencia cardíaca.

**Palabras clave:** *Enfermedad de Chagas. Miocardiopatía. Insuficiencia cardíaca. Ecocardiografía. Mortalidad.*

## Predictors of Mortality in Patients with Dilated Cardiomyopathy: Relevance of Chagas Disease as an Etiological Factor

**Introduction and objectives.** Previous studies on the influence of Chagas disease on mortality in patients with heart failure were limited by the heterogeneity of the patient populations. Few data are available on the association between the underlying cause of dilated cardiomyopathy and long-term prognosis. The aims of this study were to identify risk factors for mortality in patients with dilated cardiomyopathy that was either secondary to Chagas disease or idiopathic and to determine the prognostic value of identifying Chagas disease as the underlying etiology of dilated cardiomyopathy.

**Methods.** We investigated outcomes in 287 patients with heart failure secondary to dilated cardiomyopathy. Patients were divided into two groups according to the underlying etiology: Chagas cardiomyopathy (224 patients) and idiopathic dilated cardiomyopathy (63 patients). The study end-points were death and heart transplantation.

**Results.** Over a median follow-up period of 39.5 months, 104 patients died and 9 underwent heart transplantation. Under multivariate Cox proportional hazards analysis, New York Heart Association functional class, left ventricular ejection fraction, right ventricular function and left atrial volume remained predictors of an adverse outcome. Chagas etiology was also independently associated with a poor prognosis (hazard ratio=2.48; 95% confidence interval, 1.28-4.78;  $P=.007$ ) compared with idiopathic disease, after adjustment for other well-established predictive parameters in heart failure.

**Conclusions.** The identification of Chagas etiology in patients with dilated cardiomyopathy was of prognostic significance. Chagas cardiomyopathy was associated with poorer survival compared with idiopathic disease, irrespective of other clinical and echocardiographic parameters related to a poor prognosis in heart failure.

**Key words:** *Chagas disease. Cardiomyopathy. Heart failure. Echocardiography. Mortality.*

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

Correspondencia: Dra. M.C.P. Nunes.  
Departamento de Clínica Médica. UFMG.  
Av. Professor Alfredo Balena, 190. Santa Efigênia. 30130 100 – Belo Horizonte, MG. Brasil.  
Correo electrónico: [mcarmo@waymail.com.br](mailto:mcarmo@waymail.com.br)

Recibido el 29 de julio de 2009.

Aceptado para su publicación el 25 de enero de 2010.

## ABREVIATURAS

MDC: miocardiopatía dilatada de Chagas.

MDI: miocardiopatía dilatada idiopática.

VI: ventrículo izquierdo.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

VD: ventrículo derecho.

## INTRODUCCIÓN

Un siglo después de que fuera descrita por primera vez, la enfermedad de Chagas continúa siendo una de las infecciones de mayor prevalencia en Latinoamérica y ha pasado a ser un problema de salud en Estados Unidos y Europa a causa de la migración<sup>1,2</sup>. La miocardiopatía dilatada crónica constituye una manifestación clínica grave de la enfermedad y es una de las principales causas de insuficiencia cardíaca<sup>3</sup>.

La miocardiopatía dilatada se caracteriza por un aumento del tamaño ventricular y disfunción sistólica. Con una prevalencia estimada de 1:2.500, es la tercera causa más frecuente de insuficiencia cardíaca y la razón más común por la que se practican trasplantes de corazón<sup>4</sup>. El fenotipo de miocardiopatía dilatada con aparición esporádica puede deberse a una gama especialmente amplia de causas primarias (y secundarias), incluida la enfermedad de Chagas. Las formas dilatadas de miocardiopatía se caracterizan por agrandamiento ventricular y disfunción sistólica. Aunque la miocardiopatía dilatada de Chagas (MCD) tiene algunas características peculiares, sus manifestaciones clínicas son similares a las de la miocardiopatía dilatada idiopática (MDI).

La determinación exacta del pronóstico en los pacientes con miocardiopatía es crucial. Las decisiones relativas al tratamiento deben basarse en el conocimiento del pronóstico de los pacientes afectados<sup>5</sup>. Los estudios previos en que se ha abordado la influencia de la enfermedad de Chagas en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen la limitación de la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas<sup>6-11</sup>. Además, diversos estudios se han centrado en factores predictivos de la mortalidad como variable única, y han considerado únicamente la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI), por lo que no pueden considerarse definitivos<sup>12</sup>.

Recientemente, hemos demostrado el valor pronóstico de la disfunción del ventrículo derecho (VD)<sup>13</sup> y del aumento de las presiones de llenado del VI<sup>14</sup> en pacientes con miocardiopatía de Chagas. Sin embargo, hay pocos datos relativos a la influencia pronóstica de la causa subyacente de la miocardiopatía dilatada<sup>15</sup>. No se conoce el papel

que desempeña la etiología de Chagas como factor predictivo de mortalidad de carácter independiente en pacientes con miocardiopatía. Por este motivo, hemos planteado la hipótesis de que la enfermedad de Chagas como causa de miocardiopatía dilatada puede predecir una evolución adversa.

Para abordar esta cuestión, hemos realizado este estudio con la finalidad de identificar factores de riesgo de mortalidad en una serie amplia de pacientes con miocardiopatía dilatada y analizar la repercusión pronóstica de la etiología de Chagas en otros parámetros predictivos de evolución de la miocardiopatía dilatada.

## MÉTODOS

### Selección de los pacientes

Se incluyó en el estudio a 291 pacientes con miocardiopatía dilatada consecutivos que se remitió a nuestro centro entre junio de 1999 y julio de 2008. Se excluyó a 4 pacientes: se perdió a 2 en el seguimiento y se excluyó a los otros 2 a causa de enfermedades sistémicas concomitantes que por sí solas podían reducir la supervivencia. Un total de 287 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y participaron en el estudio. El protocolo de la investigación fue aprobado por el comité ético del centro, y todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento informado por escrito.

El criterio de inclusión fue el diagnóstico de miocardiopatía dilatada, caracterizado por los signos ecocardiográficos de VI dilatado con deterioro de la función sistólica ventricular. Se consideró elegibles a los pacientes que tenían un diámetro diastólico del VI/superficie corporal  $\geq 31$  mm y una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)  $< 55\%$ .

Se agrupó a los pacientes en dos categorías según la causa subyacente de la miocardiopatía: *a)* MDC, caracterizada por la miocardiopatía dilatada secundaria a la enfermedad de Chagas, que exigía al menos dos pruebas serológicas positivas para anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi*, y *b)* MDI, definida por dilatación del VI y disfunción sistólica del VI en ausencia de una enfermedad coronaria significativa u otra enfermedad específica del músculo cardíaco<sup>4,16</sup>. En todos los pacientes con MDI, se descartó la enfermedad de Chagas mediante pruebas serológicas negativas.

Se excluyó a los pacientes con otras cardiopatías concomitantes. En el momento de la incorporación, se realizó a todos los pacientes una exploración física y se determinó la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA). Se obtuvieron en todos los casos análisis de laboratorio estándar, un ECG de doce derivaciones y una ecocardiografía

Doppler detallada, con mapa de flujo a color. Se determinaron también las concentraciones de péptido natriurético cerebral (BNP).

El tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca se optimizó según lo establecido en las directrices de práctica clínica en vigor<sup>17</sup> en el momento de las visitas de inclusión y de seguimiento. El tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), bloqueadores beta o ambos tipos de fármacos se ajustó según la situación clínica hasta la máxima dosis tolerada.

Se consideró el trasplante cardiaco como opción terapéutica en los pacientes que cumplían los criterios estándar para esta intervención. Todas las intervenciones de trasplante cardiaco y los ingresos hospitalarios que motivaron un trasplante urgente se hicieron en el mismo centro.

### Ecocardiografía

Se obtuvieron las imágenes con un equipo Sonos 5500 (Hewlett-Packard, Andover, Massachusetts, Estados Unidos), dotado de transductores de 2,5 a 3,5 MHz. Un único investigador realizó todas las ecocardiografías, y no conocía la evaluación clínica de los pacientes. Las mediciones ecocardiográficas se efectuaron siguiendo las recomendaciones de la American Society of Echocardiography. Se calculó la FEVI aplicando la regla de Simpson modificada<sup>18</sup>.

Se evaluó cuantitativamente la función general del VD utilizando el índice de rendimiento miocárdico del VD (índice de Tei)<sup>19</sup>. Se midió el área diastólica del VD en la proyección apical de cuatro cámaras. La presión arterial pulmonar se estimó mediante la velocidad de regurgitación tricuspídea.

La función diastólica se evaluó mediante Doppler de onda pulsada del flujo de entrada venoso pulmonar y mitral y mediante imagen Doppler tisular (TDI)<sup>20-21</sup>. Se obtuvo la TDI en el borde medial del anillo mitral en la proyección apical de cuatro cámaras, y se calculó la velocidad sistólica (S), inicial (E') y tardía (A') y el cociente entre valores mitrales máximos de E y E' (E/E'). El volumen auricular izquierdo se determinó con el método de área-longitud biplanar en las proyecciones apicales de cuatro y de dos cámaras<sup>22</sup>.

### Análisis de datos de seguimiento

Las visitas de seguimiento se realizaron de forma ambulatoria como mínimo cada 6 meses o con mayor frecuencia en función del estado clínico de los pacientes. Se obtuvo una información detallada sobre síntomas, historia clínica, uso de medicación e intervenciones terapéuticas en cada visita de seguimiento.

Las variables de valoración principales para el seguimiento fueron la muerte cardiaca y el trasplante de corazón o el final del estudio. Para los fines de este análisis, se consideró en un mismo grupo a los pacientes que fallecieron y los tratados con trasplante cardiaco. La muerte se clasificó como súbita si se había producido en el plazo de 1 h tras un cambio de los síntomas, si no había sido presenciada en un paciente previamente estable clínicamente o si se había producido durante el sueño. Se atribuyó a una insuficiencia cardiaca progresiva si se había producido después de un periodo documentado de deterioro sintomático o hemodinámico. Se definió muerte cardiaca como la causada por cualquier etiología cardiovascular y muerte no cardiovascular como la de cualquier otra causa.

### Análisis estadístico

Los datos de variables discretas se presentan en forma de número y porcentaje, y los de variables continuas, en forma de media ( $\pm$  desviación estándar) o mediana [intervalo intercuartílico 25%-75%]. La significación de las diferencias basales entre los pacientes con MDC y MDI se determinó mediante la prueba de la  $\chi^2$  o la de la t de Student para datos no apareados, según fuera apropiado.

Otras estimaciones del riesgo se basaron en modelos de riesgos proporcionales de Cox. Los posibles factores predictivos de la evolución, de carácter independiente, se identificaron inicialmente mediante análisis univariable. A continuación se introdujeron todos los factores predictivos univariados mediante un procedimiento escalonado en un modelo multivariable de supervivencia, en el que la entrada o la eliminación se basaron en un nivel de significación de 0,05.

Las variables con prevalencia baja o que mostraban multicolinealidad no se incorporaron al modelo multivariable. Había colinealidad entre el cociente E/E' y el volumen auricular izquierdo, y se incluyó este último en los modelos multivariados finales. De igual modo, se introdujeron en el modelo las covariables que se consideraba que podían tener influencia pronóstica.

Se verificaron los supuestos del modelo de riesgos proporcional, así como los supuestos de interacción, y no se observó violación alguna de dichos supuestos. La mejoría significativa en la predicción del modelo se basó en el parámetro estadístico de cociente de probabilidades, que sigue una distribución de  $\chi^2$ , y el valor de p se basó en el valor incremental en comparación con el modelo previo. Dado que el análisis multivariable requiere un conjunto completo de variables para cada paciente, la falta de datos respecto a una o varias variables limitó el análisis final a 239 pacientes (83%).

**TABLA 1. Características basales según la causa de la miocardiopatía dilatada**

	Miocardiopatía de Chagas (n = 224)	Miocardiopatía idiopática (n = 63)	p
<b>Parámetros clínicos</b>			
Edad (años)	48,3 ± 12	49,6 ± 15,9	0,546
Varones	137 (61)	38 (60)	0,904
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	1,66 ± 0,16	1,75 ± 0,2	0,002
NYHA III/IV	56 (25)	17 (27)	0,749
Disfunción del VD <sup>a</sup>	86 (39)	16 (26)	0,068
Síncope	49 (22)	14 (23)	0,919
Ictus previo	40 (18)	4 (6)	0,03
Frecuencia cardiaca (lat/min)	65,9 ± 12,3	79,1 ± 14,2	< 0,001
PAS (mmHg)	111,8 ± 16,8	115,4 ± 18,6	0,139
PAD (mmHg)	73 ± 11,3	77,9 ± 11,6	0,003
Galope R <sub>3</sub>	34 (15)	20 (33)	0,002
<b>Medicación</b>			
Digoxina	72 (33)	33 (58)	0,001
Bloqueadores beta	70 (31)	36 (60)	0,001
Amiodarona	108 (49)	5 (9)	< 0,001
<b>Péptidos natriuréticos</b>			
BNP (pg/ml) <sup>b</sup>	258,7 ± 397,1	650,6 ± 922,7	0,017
<b>Parámetros electrocardiográficos</b>			
BRDHH + BFAD	111 (50)	3 (5)	< 0,001
BRIHH	23 (10)	32 (51)	< 0,001
Duración del QRS (ms) <sup>c</sup>	125 ± 27	134 ± 39	0,459
Fibrilación auricular	11 (5)	2 (3)	0,599
Extrasístoles ventriculares <sup>d</sup>	104 (46)	13 (21)	0,002
Marcapasos	29 (13)	1 (2)	0,013
QTc	455,4 ± 66,1	473,9 ± 55,1	0,487

BFAD: bloqueo fascicular anterior izquierdo; BNP: péptido natriurético cerebral; BRDHH: bloqueo de rama derecha del haz de His; BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; NYHA: New York Heart Association; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; QTc: QT corregido; R<sub>3</sub>: tercer ruido cardiaco; VD: ventrículo derecho.

<sup>a</sup>Manifestaciones de insuficiencia cardiaca derecha.

<sup>b</sup>Concentraciones de BNP obtenidas en 116 (40%).

<sup>c</sup>Sin marcapasos.

<sup>d</sup>Extrasístoles ventriculares en el ECG al incorporarse al estudio.

Los datos expresan media ± desviación estándar o n (%) de pacientes.

Se construyeron las curvas de supervivencia acumulativas para la aparición de las variables de valoración del estudio con el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante *log-rank test*. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Para todos los análisis se utilizó el programa SPSS versión 13 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

## RESULTADOS

### Características basales de los pacientes

Se incluyó prospectivamente en el estudio a un total de 287 pacientes consecutivos con miocardiopatía dilatada. Un total de 224 pacientes (78%) presentaban MDC, y 63 (22%) tenían una MDI. La media de edad fue de  $48,6 \pm 12,9$  años, y un 39% eran mujeres. La mayoría de los pacientes (75%) se encontraban en clase funcional I o II de la NYHA en el momento de la incorporación al estudio y 30 eran portadores de marcapasos en el momento de la inclusión.

Las características clínicas basales de los pacientes, según la presencia o ausencia de la etiología de Chagas se presentan en las tablas 1 y 2. Había una notable homogeneidad entre los grupos en lo relativo a edad, sexo y clase funcional. Los antecedentes de ictus previo eran más frecuentes en el grupo de MDC.

El bloqueo de rama derecha fue la anomalía electrocardiográfica más frecuente en el grupo de MDC, pero no mostró asociación alguna con la evolución de los pacientes. De igual modo, el bloqueo de rama izquierda fue más frecuente en el grupo de MDI (tabla 1). La proporción de pacientes con marcapasos y extrasístoles ventriculares fue mayor en los que presentaban enfermedad de Chagas. No se observaron diferencias en cuanto a otras variables del ECG.

En comparación con los pacientes con enfermedad de Chagas, en los pacientes no chagásicos, las concentraciones de BNP fueron significativamente mayores (tabla 1). La FEVI fue significativamente superior en el grupo de MDC que en el de

**TABLA 2. Características basales ecocardiográficas según la causa subyacente de la miocardiopatía**

Parámetros ecocardiográficos	Miocardiopatía de Chagas (n = 224)	Miocardiopatía idiopática (n = 63)	p
DTDVI (mm)	64,3 ± 8,1	70,5 ± 12,1	< 0,001
DTDVI/SC (mm/m <sup>2</sup> )	38,8 ± 5,7	40,1 ± 5,7	0,102
DTSVI (mm)	52,8 ± 10,3	60,9 ± 12,8	< 0,001
FEVI (%)	36,2 ± 12,4	28,5 ± 9,7	< 0,001
Trombo apical	32 (14)	4 (6)	0,093
Área diastólica del VD (cm <sup>2</sup> )	17,5 ± 7,4	18,5 ± 9,4	0,433
Índice de Tei del VD	0,49 ± 0,34	0,6 ± 0,39	0,063
Disfunción del VD	97 (43)	27(43)	0,95
PAPS (mmHg) <sup>a</sup>	35,9 ± 11,8	42,6 ± 13,6	0,001
IT moderada o grave	37 (17)	13 (21)	0,447
Índice de volumen de la AI (ml/m <sup>2</sup> )	48,1 ± 19,8	55,1 ± 27,4	0,155
TD (ms) <sup>b</sup>	198,5 ± 68,8	178,2 ± 64,5	0,043
E/E' <sup>c</sup>	11,1 ± 6,1	14,1 ± 9,8	0,105
E/Vp <sup>d</sup>	2,16 ± 0,91	2,26 ± 0,83	0,641

AI: aurícula izquierda; DTDVI: diámetro telediastólico ventricular izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico ventricular izquierdo; E/E': cociente de velocidad de flujo transmitral diastólico inicial respecto a la velocidad anular mitral diastólica inicial; E/Vp: cociente de velocidad de flujo transmitral diastólico inicial respecto a velocidad de propagación de flujo en modo M a color; E: velocidad de flujo transmitral diastólico inicial; E': velocidad anular mitral diastólica inicial; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IT: insuficiencia tricuspídea; PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; SC: superficie corporal; TD: tiempo de desaceleración; VD: ventrículo derecho; Vp: velocidad de propagación de flujo en modo M a color.

<sup>a</sup>Se pudo determinar la presión arterial pulmonar sistólica en 247 pacientes (86%).

<sup>b</sup>Se pudo determinar el tiempo de desaceleración en 269 pacientes (94%).

<sup>c</sup>Se pudo calcular el E/E' en 237 pacientes (83%).

<sup>d</sup>Se pudo valorar el E/Vp en 214 pacientes (74%).

MDI (el 36,2 frente al 28,5%;  $p < 0,001$ ) (tabla 2). Los parámetros ecocardiográficos de valoración de la función del VD fueron similares en los dos grupos, aunque la presión arterial pulmonar sistólica era significativamente inferior en el grupo de MDC. Los índices de presión de llenado del VI elevada no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con MDC o con MDI. Se observaron aneurismas apicales del VI tan sólo en los pacientes con enfermedad de Chagas.

## Seguimiento

Durante un periodo medio de seguimiento de 39,5 meses (mediana, 32,6; intervalo, 7 días a 9,1 años), fallecieron 104 pacientes y se realizó un trasplante cardiaco a 9. Los supervivientes fueron objeto de seguimiento durante una media de  $47,9 \pm 33,3$  meses. La media de supervivencia de los pacientes con una evolución adversa fue de  $27,2 \pm 25,8$  meses ( $p < 0,001$ ). Diecisiete pacientes (6%) no completaron todo el seguimiento y fueron censurados en el análisis en el momento de la última visita. La mediana de tiempo de seguimiento de los pacientes que se perdieron en el seguimiento fue de 31,5 [6,7-51,6] meses.

Al final del seguimiento, 233 pacientes (81%) estaban en tratamiento con IECA, 194 (68%) con diuréticos, 113 (39%) con amiodarona, 105 (37%) con digoxina, 67 (23%) con anticoagulantes y 71 (25%) con bloqueadores beta. El empleo de medicación al

final del seguimiento fue similar en los dos grupos, excepto por el uso de bloqueadores beta y digital, que fue más común en la MDI, mientras que se prescribió amiodarona a casi la mitad de los pacientes con MDC.

En total, 50 muertes (48%) se debieron a insuficiencia cardiaca progresiva, 44 (42%) fueron muertes súbitas, 6 (6%) se debieron a ictus y 4 (4%), a causas no cardiovasculares. En 9 pacientes se implantó un marcapasos y en 5, un desfibrilador. En 3 pacientes se utilizó un tratamiento de resincronización cardiaca. Los pacientes a los que se implantó un desfibrilador o tratamiento de resincronización cardiaca fueron censurados para el análisis en el momento de la implantación.

## Factores predictivos del resultado

La tasa de mortalidad total en la población de nuestro estudio fue del 11,96% al año. La tabla 3 muestra las variables predictivas univariadas de la población estudiada. Ni la edad ni el sexo influían en la probabilidad de supervivencia.

En la evaluación realizada con un modelo univariable, la MDC se asoció a un peor resultado. Se llevó a cabo un análisis similar tras estratificar a los pacientes en función de su FEVI, y la tasa de supervivencia continuaba dependiendo de la etiología de la miocardiopatía dilatada. En comparación con los pacientes con MDI, la supervivencia fue significativamente peor en los pacientes con MDC (razón de

TABLA 3. Factores predictivos univariados de episodios cardiacos

Parámetros	Pacientes sin episodios (n = 174)	Pacientes con episodios (n = 113)	HR (IC del 95%)	p
Edad (años)	48,1 ± 13,3	49,4 ± 12,4	1,01 (0,99-1,02)	0,533
Varones	103 (59)	72 (64)	0,91 (0,62-1,34)	0,633
Etiología de Chagas	133 (76)	91 (80)	1,76 (1,04-2,82)	0,018
NYHA III/IV	23 (13)	50 (44)	4,52 (3,09-6,59)	< 0,001
Disfunción del VD	40 (23)	63 (56)	3,84 (2,62-5,63)	< 0,001
Síncope	27 (15)	36 (33)	2,31 (1,55-3,45)	< 0,001
Ictus previo	28 (16)	16 (14)	1,14 (0,67-1,93)	0,633
PAS (mmHg)	116,2 ± 15,9	106,9 ± 17,7	0,97 (0,95-0,98)	< 0,001
Bloqueadores beta	51 (29)	34 (30)	1,13 (0,7-1,8)	0,615
Marcapasos	12 (7)	18 (16)	3,27 (1,95-5,47)	< 0,001
Extrasístoles ventriculares	55 (32)	62 (55)	2,39 (1,57-3,64)	< 0,001
Duración del QRS (ms)	133 ± 36	121 ± 27	0,99 (0,98-1,01)	0,515
BNP (pg/ml)	234 ± 53	1.054 ± 1.005	1,01 (1-1,01)	< 0,001
Aneurisma apical del VI	60 (35)	42 (37)	0,92 (0,63-1,36)	0,682
DTDVI (mm)	37,1 ± 4,9	42,4 ± 5,5	1,18 (1,14-1,22)	< 0,001
DTDVI /SC (mm/m <sup>2</sup> )	62,4 ± 8,1	70,6 ± 9,1	1,18 (1,14-1,22)	< 0,001
DTSVI (mm)	50,3 ± 9,6	61,6 ± 10,5	1,07 (1,06-1,09)	< 0,001
Área diastólica del VD (cm <sup>2</sup> )	15,9 ± 6,7	20,7 ± 8,8	1,1 (1,08-1,13)	< 0,001
Índice de Tei del VD	0,4 ± 0,22	0,71 ± 0,45	5,32 (3,64-7,78)	< 0,001
Sm VD (cm/s) <sup>a</sup>	11,1 ± 2,5	9,6 ± 3,1	0,81 (0,72-0,9)	< 0,001
PAPS (mmHg)	33,9 ± 9,1	42,5 ± 15,1	1,03 (1,02-1,05)	< 0,001
FEVI (%)	39,2 ± 11,1	27,1 ± 10,1	0,92 (0,91-0,94)	< 0,001
Índice de volumen de la AI (ml/m <sup>2</sup> )	41,6 ± 15,6	64,1 ± 23,1	1,04 (1,03-1,05)	< 0,001
E (cm/s)	74,3 ± 25,6	84,7 ± 32,1	1,01 (1,01-1,02)	< 0,001
E/A	1,6 ± 1,9	2,1 ± 1,2	1,12 (1,05-1,18)	< 0,001
TD (ms)	208,3 ± 68,9	169,7 ± 59,9	0,99 (0,98-0,99)	< 0,001
durVPA – durAVM ≥ 30 ms	24 (17)	9 (15)	1,26 (0,62-2,57)	0,524
Flujo venoso pulmonar S/D <sup>b</sup>	1,15 ± 0,54	0,79 ± 0,56	0,31 (0,19-0,49)	< 0,001
E' (cm/s)	8,4 ± 3,3	7,2 ± 3,7	0,86 (0,79-0,94)	0,001
E/E'	10,4 ± 5,7	14,3 ± 8,5	1,09 (1,06-1,12)	< 0,001
E/E' > 15	21 (13)	30 (43)	4,13 (2,51-6,81)	< 0,001
E/Vp	1,9 ± 0,67	2,55 ± 1,16	1,72 (1,29-2,28)	< 0,001

AI: aurícula izquierda; DTDVI: diámetro telediastólico ventricular izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico ventricular izquierdo; durVPA – durAVM: diferencia entre duraciones de inversión de flujo auricular venoso pulmonar y de onda A mitral; E/A: cociente de velocidad de flujo transmitral inicial respecto a tardío; E/E': cociente de velocidad de flujo transmitral diastólico inicial respecto a la velocidad anular mitral diastólica inicial; E/Vp: cociente de velocidad de flujo transmitral diastólico inicial respecto a velocidad de propagación de flujo en modo M a color; E: velocidad de flujo transmitral diastólico inicial; E': velocidad anular mitral diastólica inicial; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; IT: insuficiencia tricuspídea; PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; S/D: cociente de flujo de vena pulmonar sistólico respecto a diastólico; Sm: velocidad sistólica máxima por Doppler tisular en el anillo tricuspídeo; TD: tiempo de desaceleración; VD: ventrículo derecho; Vp: velocidad de propagación de flujo en modo M a color.

<sup>a</sup>Se registró la velocidad sistólica máxima por Doppler tisular en el anillo tricuspídeo en 232 pacientes (80%).

<sup>b</sup>Se pudo registrar la velocidad de flujo de inversión auricular venosa pulmonar en 242 pacientes (84%).

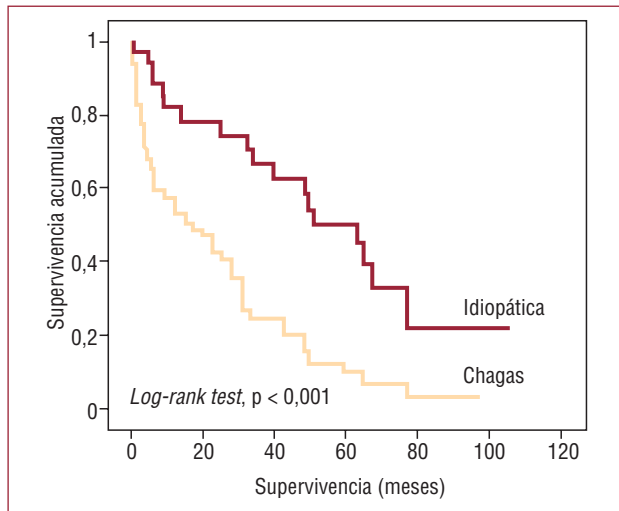
riesgos [HR] = 3,53; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,77-7,025; p < 0,001).

Aunque el número de episodios cardiacos al final del estudio fue similar en los pacientes chagásicos (n = 91; 41%) y los no chagásicos (n = 22; 35%), hubo una diferencia significativa en cuanto al tiempo transcurrido hasta la muerte. La mortalidad a 1 año fue del 25 y el 11% para los pacientes con MDC y MDI, respectivamente (p = 0,024). Con objeto de introducir un ajuste para las diferencias entre los grupos, llevamos a cabo análisis de riesgos proporcionales de Cox múltiples. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta todos los factores predictivos univariados (p < 0,05), la enfermedad de Chagas como causa primaria de la

miocardiopatía dilatada continuaba siendo un factor predictivo potente del pronóstico (HR = 2,48; IC del 95%, 1,28-4,78; p = 0,007), de manera independiente de los datos clínicos y de la ecocardiografía Doppler.

En un subgrupo con disfunción sistólica del VI grave (FEVI ≤ 30%), la tasa de supervivencia de los pacientes con miocardiopatía a causa de enfermedad de Chagas fue del 55 y el 26% a 1 y 3 años, en comparación con el 82 y el 67 a 1 y 3 años en los pacientes con MDI (HR = 3,01; IC del 95%, 1,35-6,73; p = 0,007; y HR = 3,47; IC del 95%, 1,76-6,82; p < 0,001, respectivamente) (fig. 1).

Los demás factores de carácter independiente predictivos del resultado fueron la clase funcional de la NYHA, la FEVI, el índice de Tei del VD y el



**Fig. 1.** Supervivencia de pacientes con miocardiopatía dilatada y disfunción sistólica ventricular izquierda grave (fracción de eyección  $\leq$  30%) estratificada según la etiología de la miocardiopatía.

volumen de la aurícula izquierda indexado respecto a la superficie corporal (tabla 4). Aunque el uso de bloqueadores beta no era un factor predictivo univariante significativo de los resultados, lo incluimos en el modelo multivariable a causa de su importancia clínica, pero no resultó pronóstico.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluó el valor pronóstico a largo plazo de la enfermedad de Chagas como etiología primaria de miocardiopatía dilatada. Se observó que la MDC era un factor predictivo de la mala supervivencia en comparación con la MDI, tras introducir un ajuste respecto a parámetros predictivos bien establecidos. Que nosotros sepamos, éste es el primer estudio en el que se incluyen varios parámetros ecocardiográficos en modelos pronósticos en pacientes con MDC.

### Miocardiopatía dilatada de Chagas en comparación con la idiopática

Nuestra observación de una peor supervivencia en la MDC concuerda con lo indicado por estudios previos<sup>6-8,10</sup>. Sin embargo, en esos estudios se comparó el pronóstico de la MDC con el de la insuficiencia cardíaca secundaria a diversas etiologías (incluida la isquémica) y en distintas fases de progresión de la enfermedad, que presentaban tasas de supervivencia diferentes. Además, algunos estudios se realizaron antes de que se dispusiera del tratamiento moderno para la insuficiencia cardíaca<sup>6,23-25</sup>. En nuestro estudio, la enfermedad de Chagas se comparó con una

**TABLA 4. Factores independientes predictivos de episodios cardíacos**

Variables	HR (IC del 95%)	p
Clase funcional (NYHA)	1,438 (1,058-1,956)	0,02
FEVI (%)	0,938 (0,91-0,966)	< 0,001
Índice de Tei del VD	3,12 (1,793-5,432)	< 0,001
Índice de volumen de la AI (ml/m <sup>2</sup> )	1,025 (1,013-1,037)	< 0,001
Etiología de Chagas	2,476 (1,282-4,783)	0,007

AI: aurícula izquierda; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; NYHA: New York Heart Association; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Se tuvo en cuenta para su inclusión en el modelo multivariable todos los factores predictivos univariante de los episodios cardíacos (tabla 3).

población homogénea en cuanto a la etiología de la miocardiopatía dilatada (solamente se incluyó la MDI). Además, nuestro estudio incluyó algunas variables pronósticas ecocardiográficas nuevas importantes, como las presiones de llenado del VI y los parámetros de la función del VD, que no se habían incluido en los estudios previos<sup>26</sup>. La adición del factor consistente en que la enfermedad de Chagas fuera la causa subyacente de la miocardiopatía dilatada mejoró significativamente la utilidad pronóstica de un modelo que incluía variables clínicas e índices ecocardiográficos convencionales de la función sistólica y diastólica del VI, así como la función del VD. Aunque con frecuencia se excluye a los pacientes con enfermedad de Chagas de los ensayos aleatorizados en los que se analiza el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, nuestro estudio confirmó en la enfermedad de Chagas la utilidad de varios nuevos parámetros pronósticos descritos como factores predictivos de la mortalidad por todas las causas en la miocardiopatía dilatada<sup>13-14,23-25,27-30</sup>.

El principal diagnóstico diferencial de la MDC es la miocardiopatía idiopática<sup>4</sup>. El peor pronóstico de la MDC puede estar relacionado con una mayor cantidad de destrucción del miocardio en esta enfermedad en comparación con la MDI, aunque esta cuestión es algo controvertida<sup>11</sup>. Tal vez la persistencia de la actividad de miocarditis, ya sea por la participación directa del parásito o por mecanismos inmunitarios, además de la distribución difusa de las lesiones histológicas, puede contribuir en cierta medida a producir una evolución más desfavorable de la MDC<sup>11,31</sup>. De hecho, se ha demostrado que la fibrosis miocárdica se correlaciona de forma inversa con la FEVI y el estado clínico<sup>32</sup>. El valor diagnóstico de la etiología de Chagas puede atribuirse también a la gravedad de las arritmias ventriculares<sup>33</sup>, la carga que supone para el sistema nervioso autónomo y anomalías de perfusión miocárdica<sup>31,34,35</sup>. Además, la activación neurohormonal por sí sola puede conducir a un cír-

culo vicioso de remodelado progresivo en la cardiopatía de Chagas crónica<sup>36</sup>.

### Valor pronóstico de los parámetros ecocardiográficos en la miocardiopatía dilatada

La ecocardiografía es la exploración diagnóstica más útil en los pacientes con insuficiencia cardiaca, y proporciona medidas de la función ventricular y una evaluación del pronóstico<sup>4,17</sup>. La FEVI, que es la variable pronóstica utilizada de manera convencional, está relacionada con un curso clínico variable, y otros parámetros, como las presiones de llenado del VI, el volumen auricular izquierdo y la función del VD, mejoran la exactitud de la estratificación pronóstica<sup>37-39</sup>. Sin embargo, los estudios en que se ha investigado el valor pronóstico de estos parámetros ecocardiográficos en pacientes con enfermedad de Chagas son escasos. En nuestro estudio, el grado de disfunción diastólica predijo la supervivencia en pacientes con MDC o con MDI, de manera similar a lo que se ha descrito en otras etiologías de la insuficiencia cardiaca<sup>14,37,40-42</sup>. Aunque se ha demostrado que el cociente E/E' es superior a las concentraciones de BNP para el diagnóstico de la sobrecarga de volumen<sup>41</sup>, estos parámetros no se mantuvieron en el modelo final. El volumen auricular izquierdo se asocia a las concentraciones de BNP en la enfermedad de Chagas<sup>43</sup>, y tiene una profunda repercusión en los episodios cardíacos adversos.

Se ha demostrado claramente que la función del VD está relacionada con el pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardiaca tanto isquémica como no isquémica<sup>13,44-45</sup>. El presente estudio confirma el valor pronóstico de la disfunción VD en pacientes con MDC o MDI. La afección del VD se considera un dato característico de la miocardiopatía de Chagas<sup>46-48</sup>, y en estudios previos se ha señalado que el peor pronóstico de la cardiopatía de Chagas podría estar relacionado con la disfunción del VD existente en esa enfermedad<sup>6-7,10</sup>. Nuestro estudio no respalda plenamente esta explicación, puesto que los parámetros ecocardiográficos utilizados para evaluar la función del VD fueron similares en los dos grupos. Sin embargo, los pacientes con MDC presentaron una presión arterial pulmonar sistólica inferior a la de los pacientes con MDI. Nuestros pacientes con disfunción del VD presentaban una afección biventricular más amplia y esto puede deberse al proceso anatomopatológico primario.

### Limitaciones del estudio

La aplicabilidad de nuestros resultados a la población general de pacientes con insuficiencia car-

diaca se ve limitada por el hecho de que se trata de una cohorte de referencia. En general, el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca en Sudamérica no es uniforme<sup>3</sup>.

Los pacientes tratados con desfibrilador implantable o terapia de resincronización cardiaca fueron censurados para el análisis en el momento de la implantación. En consecuencia, podría haberse introducido un sesgo sistemático que comportara un factor de confusión en el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, estos importantes factores de confusión se abordaron en parte mediante la inclusión de todos los pacientes en el análisis, independientemente del uso de dispositivos. Aun así, no hubo diferencias en la mortalidad.

Aunque el modelo de riesgos proporcionales de Cox mostró una asociación marcada entre la miocardiopatía de Chagas y la mortalidad, no puede establecerse una relación causa-efecto definitiva entre estas variables, puesto que en los estudios de cohorte no puede descartarse un efecto de confusión para todas las variables importantes de confusión residuales, medidas o desconocidas.

### Implicaciones clínicas

La enfermedad de Chagas es un problema de salud importante en algunas zonas del mundo. El hecho de que generalmente se interprete la enfermedad de Chagas como un trastorno exótico limitado a Sudamérica reduce la concienciación de los clínicos respecto a ella y es probable que muchos pacientes con enfermedad de Chagas estén siendo diagnosticados actualmente de forma errónea como afectados por una miocardiopatía dilatada idiopática<sup>49</sup>.

Identificar la causa subyacente de la miocardiopatía dilatada es crucial, puesto que la insuficiencia cardiaca secundaria a la miocardiopatía de Chagas tiene una supervivencia peor que la de la MDI. En consecuencia, dado el escaso número de corazones disponibles para trasplantes, es posible que deba considerarse a los pacientes con enfermedad de Chagas en el grupo de alto riesgo con prioridad para la recepción del trasplante cardíaco.

### CONCLUSIONES

Este estudio pone de relieve que la etiología de Chagas se asocia a una supervivencia peor que la de la MDI, de manera independiente de otros indicadores de mal pronóstico en la insuficiencia cardiaca, como la clase funcional de la NYHA, la FEVI, la función del VD y el volumen auricular izquierdo. La identificación de la causa subyacente de la miocardiopatía dilatada tiene importancia pronóstica, principalmente para los pacientes con miocardi-



patía de Chagas. Además, la evaluación ecocardiográfica aporta una información pronóstica importante en pacientes con miocardiopatía dilatada y debe utilizarse en la práctica clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102 Suppl 1:75-85.
- Milei J, Guerri-Guttenberg RA, Grana DR, Storino R. Prognostic impact of Chagas disease in the United States. *Am Heart J*. 2009;157:22-9.
- Bocchi EA, Guimarães G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. *Heart*. 2009;95:181-9.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113:1807-16.
- Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, Meyer TE, Spencer FA. Long-term survival after heart failure: a contemporary population-based perspective. *Arch Intern Med*. 2007;167:490-6.
- Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1997;60:187-93.
- Freitas HFG, Chizzola PR, Paes Lima ACP, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 2005;102:239-47.
- De Campos Lopes CB, Yamada AT, Araújo F, Pereira Barreto AC, Mansur AJ. Socioeconomic factors in the prognosis of heart failure in a Brazilian cohort. *Int J Cardiol*. 2006;113:181-7.
- Braga JC, Reis F, Aras R Jr, Dantas N, Bitencourt A, Neves FS, et al. Is Chagas cardiomyopathy an independent risk factor for patients with heart failure? *Int J Cardiol*. 2008;126:276-8.
- Silva CP, Del Carlo CH, Oliveira Junior MT, Scipioni A, Strunz-Cassaró C, Ramirez JA, et al. Why do patients with chagasic cardiomyopathy have worse outcomes than those with non-chagasic cardiomyopathy? *Arq Bras Cardiol*. 2008;91:358-62.
- Nunes VL, Ramires FJA, Pimentel WS, Fernandes F, Ianni BM, Mady C. The role of storage of interstitial myocardial collagen on the overlife rate of patients with idiopathic and chagasic dilated cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87:693-8.
- Anis R Jr, Anis R, Sérgio GR. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007;115:1101-8.
- Nunes Mdo C, Rocha MO, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GA, et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008;127:372-9.
- Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Colosimo EA, Rocha MOC. Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:82-8.
- Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342:1077-84.
- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841-2.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation*. 2005;112:e154-235.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and Standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-63.
- Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9:838-47.
- García MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:865-75.
- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1527-33.
- Basnight MA, Gonzalez MS, Kershenovich SC, Appleton CP. Pulmonary venous flow velocity: relation to hemodynamics, mitral flow velocity and left atrial volume, and ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 1991;4:547-58.
- Espinosa RA, Pericchi LR, Carrasco HA, Escalante A, Martínez O, González R. Prognostic indicators of chronic chagasic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1991;30:195-202.
- Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, Da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation*. 1994;90:3098-102.
- Bestetti RB, Dalbo CM, Freitas OC, Teno LA, Castilho OT, Oliveira JS. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology*. 1994;84:261-7.
- Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:381-96.
- Theodoropoulos TA, Bestetti RB, Otaviano AP, Cordeiro JA, Rodrigues VC, Silva AC. Predictors of all-cause mortality in chronic Chagas' heart disease in the current era of heart failure therapy. *Int J Cardiol*. 2008;128:22-9.
- 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;108:305-12.
- Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355:799-808.

30. Ribeiro AL, Cavalvanti PS, Lombardi F, Nunes Mdo C, Barros MV, Rocha MO. Prognostic value of signal-averaged electrocardiogram in Chagas disease. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:502-9.
31. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation.* 2007;115:1109-23.
32. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila 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;46:1553-8.
33. Martinelli Filho M, De Siqueira SF, Moreira H, Fagundes A, Pedrosa A, Nishioka SD, et al. Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas' disease versus non-Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23:1944-6.
34. Ribeiro AL, Lombardi F, Sousa MR, Rocha MO. Vagal dysfunction in Chagas disease. *Int J Cardiol.* 2005;103:225-6.
35. Rocha AL, Lombardi F, Da Costa Rocha MO, Barros MV, Val Barros Vda C, Reis AM, et al. Chronotropic incompetence and abnormal autonomic modulation in ambulatory Chagas disease patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2006;11:3-11.
36. Davila DF, Rossell O, Bellabarba GA. Pathogenesis of chronic Chagas' heart disease: parasite persistence and autoimmune responses versus cardiac remodelling and neurohormonal activation. *Int J Parasitol.* 2002;32:107-9.
37. Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, Main M, Firstenberg MS, Odabashian J, et al. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:201-8.
38. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, Vandervoort P, Thomas JD. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:448-54.
39. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000;102:1788-94.
40. Franklin KM, Aurigemma GP. Prognosis in diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;47:333-9.
41. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Quinones MA, Nagueh SF. Comparative accuracy of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the diagnosis of congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;93:1130-5.
42. Barbosa MM, Nunes MC, Ribeiro AL, Barral MM, Rocha MO. N-terminal proBNP levels in patients with Chagas disease: a marker of systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle. *Eur J Echocardiogr.* 2007;8:204-12.
43. Barbosa MM, Nunes MCP, Ribeiro ALP, Barral MM, Rocha MOC. N-terminal proBNP levels in patients with Chagas disease: a marker of systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle. *Eur J Echocardiogr.* 2007;8:204-12.
44. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C. Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short- and long-term mortality in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:610-6.
45. Meluzin J, Spinarová L, Hude P, Krejci J, Dusek L, Vitovec J, et al. Combined right ventricular systolic and diastolic dysfunction represents a strong determinant of poor prognosis in patients with symptomatic heart failure. *Int J Cardiol.* 2005;105:164-73.
46. Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin-Filho A, Simões MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1998;65:261-9.
47. Barros MVL, Machado FS, Ribeiro ALP, Rocha MOC. Detection of early right ventricular dysfunction in Chagas' disease using Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:1197-201.
48. Nunes MCP, Barbosa MM, Brum VAA, Rocha MOC. Morphofunctional characteristics of the right ventricle in Chagas' dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2004;94:79-85.
49. Guerri-Guttenberg RA, Grana DR, Ambrosio G, Milei J. Chagas cardiomyopathy: Europe is not spared! *Eur Heart J.* 2008;29:2587-91.