

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

***“Pronostico de mortalidad en una cohorte de pacientes portadores de
Miocardiopatía Dilatada por Enfermedad de
Chagas Crónica Argentina”***

por

Nilda Graciela Prado

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências,
na área de Epidemiologia em Saúde Pública.*

*Orientadora: Prof.^a Dr.^a Márcia Lazaro de Carvalho
Assistente da orientadora: Prof.^a Adelina Riarte*

Rio de Janeiro, novembro de 2010.

Esta dissertação, intitulada

***“Pronostico de mortalidad en una cohorte de pacientes portadores de
Miocardiopatía Dilatada por Enfermedad de
Chagas Crónica Argentina”***

apresentada por

Nilda Graciela Prado

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Juan Enrique Schiavi

Prof.^a Dr.^a Claudia Torres Codeço

Prof.^a Dr.^a Márcia Lazaro de Carvalho – Orientadora

Dissertação defendida e aprovada em 17 de novembro de 2010.

*Somos la memoria que tenemos y la responsabilidad que asumimos,
sin memoria no existimos y sin responsabilidad quizás
no merezcamos existir.*

José Saramago

*A mi padre, por su esfuerzo, su
apoyo y su ética*

Agradecimientos:

En primer lugar quiero agradecer a todo el equipo de profesores por su calidad humana, su excelencia en conocimientos y por la facilidad y el calor con que nos los han transmitido en cada una de las aulas.

A Marília Sá Carvalho que nos inyectó sus fuerzas y sus ganas en el momento justo de nuestras debilidades, a Marcia Lazaro de Carvalho por su calidez y acompañamiento y a Raquel de Vasconcellos por su ayuda incondicional en el proyecto.

Al personal del Fiocruz por su hospitalidad demostrada en nuestras estadías en Brasil que nos hicieron sentir un ciudadano más de esta patria grande que es América del Sur.

Al Director del Instituto de Parasitología “Dr Mario Fatala Chaben”, el Dr Andres Ruiz por permitirme realizar esta investigación.

A Adelina Riarte, mi co-orientadora de Argentina por su insistencia y apoyo para que realizara esta Maestría.

A mi compañero de vida, Camilo por su soporte en todo este trayecto y a mis tres hijas : Rocio, Macarena y Milagros por su orgullo y no pocos rezongos pero dándome fuerzas al fin para seguir.

A Marta Galvez que me guió con todos los trámites relacionados a la Maestría.

A mis compañeras del Instituto por estar allí cuando más lo necesitaba.

A mis compañeros de la Maestría por los momentos compartidos.

Finalmente va mi reconocimiento para los pacientes y familiares, por su aporte y su constancia en los controles, ese contacto cercano, a veces semanal, condicionó no poca frustración y tristeza ante la muerte tan arrebatadoramente temprana de muchos de ellos.

Resumen:

Introducción y objetivos

El compromiso más avanzado de la Enfermedad de Chagas (ECH) crónica se manifiesta por una miocardiopatía de evolución lenta, progresiva e irreversible, originando discapacidad precoz y muerte temprana.

El objetivo principal de este estudio fue analizar predictores de mortalidad en una cohorte de pacientes con ECH y compromiso miocárdico avanzado.

Material y método

Se utilizó un diseño de cohortes prospectivo que incluyó 96 pacientes con 2 o 3 técnicas reactivas para Enfermedad de Chagas con dilatación ventricular izquierda y asintomáticos (Estadio II de Kurchnir) o con signos de insuficiencia cardíaca (Estadio III de Kurchnir). Se incluyeron variables demográficas, clínicas, electro y ecocardiográficas en un análisis tradicional de sobrevida y como punto final la muerte cardiovascular. En el análisis del tiempo de sobrevida se utilizaron las curvas de Kaplan Meier y luego se utilizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox hasta encontrar el modelo que mejor ajuste tuvo con mortalidad.

Resultados

La media de edad fue de 57 años y fueron seguidos 2.6 años promedio. Treinta de 96 pacientes (28.8%) fallecieron. El grupo fallecido resultó ser significativamente más joven (52 vs 59, $p=0.01$). En el análisis de Cox para mortalidad surge la edad como variable protectora (RR:0.96, $p=0.039$), la clase funcional III –IV (RR:2.39, $p=0.063$) y la dilatación de las cavidades derechas (RR:2.41, $p=0.029$)

Conclusiones:

En la Enfermedad de Chagas con compromiso miocárdico es posible determinar mayor riesgo de mortalidad en pacientes jóvenes con inadecuada clase funcional y asociada, al ya presente compromiso izquierdo, la dilatación de las cavidades derechas.

INTRODUCTION AND OBJETIVES

The most advanced state of the Cronical Chagas Desease is manifested by a prolonged and irreversible evolution of a myocardiopathy causing in the process early disability and mortality.

The main objective of this study was to analyse mortality predictors considering a patient cohort affected by the Chagas Desease with advanced Myocardial Compromise.

MATERIAL AND METHOD

For the development of the study a prospective cohort design was employed. The analysis considered a total number of 96 patients being subject to an specific treatment based on 2 or 3 reactive techniques and employed for Asymptomatic Chagas Desease involving Left Ventricular Dilation Cardiopathy (Kurchnir's II state) or Heart Failure signs (Kurchnir's III state).

In accordance with traditional mortality rate analysis, demographic, clinical, electro and ecocardiographic variables were included.

In the Mortality rate analysis were employed Kaplan-Meier curves first and the Cox approach to propotional risk analysis later on in order to adopt the most accurate model represeting Mortality rate results.

RESULT

At study entry, the patients' mean age was 57 years. They were followed up for a mean of 2.6 years. A number of 30 (28.8 %) out of those total of 96 patients died. The deceased group proved to be significantly much younger (52 vs 59, $p=0.01$). In the Cox Mortality Analysis appears age as the protective variable (HR:0.96, $p=0.039$), The functional III – IV Clase (HR: 2.39, $p=0.063$) and the dilation of the right cavities (HR: 2.41, $p=0.029$)

CONCLUSIONS

In the Chagas Desease with myocardial compromise it is possible to determine a higher mortality risk for younger patients with inappropriate functional class as a result of associating the already left compromise, the dilation of the right ventricular and atrial cavities.

Sumario

1. Presentación	7
2. Introducción	8
-Epidemiología	9
- Ciclos.....	10
- Fisiopatología	11
- Anatomía patológica. Correlación anátomo-clínica.....	12
-Presentación clínica.....	14
- Comparación con otras miocardiopatías.....	16
- Antecedentes sobre el tema. Hallazgos de otros autores.....	18
3. Objetivo	21
4. Materiales y Métodos	22
4.1 Fuente de los datos.....	22
Criterios de inclusión.....	22
Criterios de Exclusión	22
Tratamiento y seguimiento de la cohorte.....	23
4.2 Variables analizadas.....	23
4.3 Análisis de sobrevivencia.....	26
Bases Metodológicas generales.....	26
Modelo de Kaplan-Meier	29
Modelo semiparamétrico de Cox.....	30
Modelo de riesgos proporcionales	30
Estrategias en la selección de los modelos.....	32
Calidad del ajuste.....	32
4.4. Aplicación	33
Análisis Descriptivo	34
Análisis de sobrevivencia.....	34

a.-Análisis Simple.....	34
b.-Análisis múltiple.....	34
5 Resultados (Artículo adjunto).....	35 a 55
6. Conclusiones Finales	56
7.. Bibliografía.....	61 a 67
8..Anexo.....	68 a 71

Indice de Tablas

Tabla 1 Análisis descriptivo de las variables cualitativas seleccionadas y sus categorías en pacientes portadores de miocardiopatía chagásica crónica	42.
Tabla 2 Descripción de las variables cuantitativas entre los sobrevivientes y fallecidos.	43
Tabla 3 Razón de riesgos de factores asociados a mortalidad en pacientes con miocardiopatía chagásica. Análisis Univariado de Cox.	46
Tabla 4 Razón de Riesgos e intervalos de confianza de los distintos modelos asociados a mortalidad en pacientes con MCCh	48

Indice de Gráficos

Gráfico 1 <i>Gráficos de Kaplan-Meier de las principales variables categóricas analizadas.</i>	45
--	----

Lista de Anexos:

Figuras 1 Curva de Sobrevida de la población General	68
2 Box-plot de edad general y de la Fracción de eyección	68
3 Distribución del tamaño auricular izquierdo	69
4 Distribución de la fracción de acortamiento.	69
5 Distribución de la edad general de la población.	70
6 Grafico de los residuos del modelo de Cox para mortalidad.	71
Tabla 1 Análisis de proporcionalidad de los residuos del modelo de Cox .	71

ABREVIATURAS

ECH	Enfermedad de Chagas.
IC	Insuficiencia Cardíaca.
MCCh	Miocardopatía Chagásica.
FEy VI	Fracción de Eyección Ventricular Izquierda.
DDVI	Diámetro Diastólico Ventricular Izquierdo.
TV	Taquicardia Ventricular.
MPD	Marcapaso Definitivo.
BCRI	Bloqueo Completo de Rama Izquierda.
FA	Fibrilación Auricular.
EVF	Extrasistólia Ventricular Izquierda.
ECG	Electrocardiograma.
MS	Muerte Súbita.
BCRD	Bloqueo Completo de Rama Derecha.
HBAI	Hemibloqueo Anterior Izquierdo.
	Bloqueo AV Bloqueo Auriculoventricular.
CF	Clase Funcional.
PR	Segmento entre la onda P y la onda R del ECG.
VO ₂	Consumo de oxígeno.
NYHA	New York Heart Association.
EV	Extrasístole ventricular
CDI	Cardiodesfibrilador implantable.
MR	Muerte Relacionada.
ACV	Accidente cerebrovascular.
MEC	Muerte Extracardíaca.
FAC	Fracción de Acortamiento ventricular izquierda.
VD	Ventrículo Derecho.
IQR	Rango intercuartílico.

PRESENTACION

La elección de este tema para el trabajo de Maestría fue la consecuencia lógica de años de atención primaria de pacientes con Enfermedad de Chagas, donde observé y seguí a todo el espectro clínico de los adultos crónicos, pero lo que siempre me impactó fue la instalación de la miocardiopatía, por la gran discapacidad y mortalidad precoz que involucra. Contaba con un seguimiento personal de 4 años de un grupo de pacientes severos y con una relación médica muy estrecha con ellos, fue entonces que resolví realizar un análisis de sobrevivencia, evaluando variables pronósticas de mortalidad en este estadio avanzado de la enfermedad.

Esta disertación fue organizada en formato de artículo, conteniendo una introducción general que sitúa el problema de la Enfermedad de Chagas en América Latina y la Argentina, algunos conceptos de fisiopatología, anatomía patológica y clínica, comparación con otras miocardiopatías y finalmente la experiencia de otros autores sobre el tema. Luego de introducimos en el Objetivo, materiales y métodos, los Resultados fueron presentados en formato de artículo completo para su publicación en revista científica. Para finalizar un capítulo con las conclusiones generales del trabajo.

INTRODUCCIÓN

El agente etiológico de la Enfermedad de Chagas (ECH) es un protozoario hemoflagelado, denominado *Trypanosoma cruzi*. La ECH fue descubierta por Carlos Chagas en Minas Gerais, Brasil, quien describió entre 1909 y 1916 desde el agente etiológico hasta la propia entidad nosológica¹. Ésta pasó inadvertida casi un cuarto de siglo, hasta que se describieron los primeros casos en Argentina² y en otros países del continente. Denominada también Tripanosomiasis Americana debido a que se halla exclusivamente distribuida en el continente americano, se extiende al centro y sur del continente en áreas abiertas y en viviendas humanas desde la orilla del los océanos hasta los 3000 m de altitud del altiplano y desde el sur del Río Bravo (límite entre Méjico y EE UU) hasta la Provincia de La Pampa (paralelo 40° Argentina). Sólo excluye a los picos andinos y las regiones selváticas deshabitadas del Amazonas³. El área de prevalencia humana coincide con el área de distribución geográfica de los vectores triatominos.

Pacientes con la forma indeterminada de la enfermedad constituyen la mayoría de los infectados en áreas endémicas y alrededor del 40% pueden persistir en esta situación durante toda su vida. La progresión a otros estadios más severos ocurre en forma lenta y progresiva en 2 a 3% de los pacientes chagásicos cada año .^{4,5}

La ECH causó en 1994 la pérdida anual de 2.740.000 años de vida ajustados por edad (Disability-Ajusted Life Year, DALYs), ocupando el tercer lugar entre las enfermedades tropicales de América, luego de la malaria y la schistosomiasis.⁶

EPIDEMIOLOGIA

En un informe de la OMS correspondiente al año 2005 con datos obtenidos en 21 países de Centro y Sudamérica, la estimación cuantitativa de la Enfermedad de Chagas mostró, sobre una población total de 531.432.850 habitantes, 108.595.000 de *población expuesta* en zonas endémicas, con una cantidad de *infectados* de 7.694.500 y 41.200 de *nuevos casos anuales* de transmisión vectorial. Dentro de este contexto, los *pacientes con cardiopatía* se estimaron en 1.772.365 de casos.⁷

Para la Argentina durante igual período, sobre una población de 38.747.000 habitantes, se estimó en 1.600.000 el número de *infectados*, con 1.300 *nuevos casos anuales* de transmisión vectorial, una tasa de prevalencia de 4,12% para una *población expuesta* en zonas endémicas de 7.300.000 habitantes y un número de *cardiópatas* de 308.193 pacientes.^{7,8}

Afortunadamente las estrategias para la reducción de la transmisión, en gran parte de Latinoamérica, lograron que la incidencia fuera reduciéndose en más del 50% desde 1990 a 2006.⁷

Tradicionalmente confinada a América Latina está comenzando a ser también un importante problema de salud para Europa y EEUU, en primer lugar por el continuo flujo de migraciones desde áreas endémicas a países desarrollados, hallándose parásitos en bancos de sangre de Australia, Canadá, España y EEUU.⁹

En EE UU hay más de 100.000 personas infectadas que adquirieron la enfermedad en sus países endémicos. A comienzos de 2006 el programa de detección en los bancos de sangre, en los Estados Unidos, detectó más de 500 casos confirmados entre los donantes ¹⁰, este hecho y la morbi-mortalidad de pacientes trasplantados ,positivos para Enfermedad de Chagas, desconocidos previamente en el ámbito de la salud, determinó la implementación en 2007 del test diagnóstico en bancos de sangre y del donante de órganos por la Food and Drugs Administration ^{11, 12}.

Por o tanto en los países no endémicos la transfusión sanguínea, el trasplante de órganos y la transmisión vertical (connatal) constituyen las rutas de la infección por *tripanosoma cruzi*.²

El impacto de estas cifras referidas a la infección y a la enfermedad propiamente dicha es suficientemente elocuente como para situar, aún hoy, la gravedad del problema.

Ciclos:

Existe un ciclo enzoótico primitivo, preexistente, de rotación del *T. Cruzi*, entre triatominos y pequeños mamíferos en un ámbito silvestre, pero el hombre, al desmontar e introducirse a vivir en dicho ámbito creó las condiciones para el ciclo del cual es su víctima. Las consecuencias principales de esta irrupción son: la vivienda precaria y la devastación del medio circundante. Esto provocó la domiciliación de los triatominos en convivencia con el hombre y fue el contacto masivo de éste con el vector la causa de la endemia de zonas rurales, en un período en que la deforestación para el cultivo, coincidió con la concentración en pocas manos de la propiedad agraria y como consecuencia la necesidad de mano de obra con trabajadores dependientes en viviendas precarias.¹³

Luego fenómenos socioeconómicos condicionaron las migraciones internas hacia zonas urbanas y es esta “suburbanización” de la endemia originaria la que pobló grandes ciudades latinoamericanas.

Los triatominos no desarrollan el proceso de domiciliación si la vivienda no es precaria, pero fundamentalmente debe ocurrir el que sean expulsados del medio silvestre por devastación peridomiciliaria. Ésto explica el porqué algunas tribus de la Amazonia al vivir en armonía primitiva con el medio circundante, trasladando el domicilio cuando este se deteriora, aún en condiciones elementales: no sufrió la endemia.

Para Storino y Milei, existen los tres ciclos clásicos de transmisión vectorial en zona endémica, interrelacionados entre sí, el primer ciclo: silvestre, el segundo ciclo: peridomiciliario o peridoméstico y el tercer ciclo: domiciliario, a los que debe agregársele el cuarto: aquel interhumano expresado por las formas transfusional y congénita que se producen principalmente en ciudades de zonas no endémicas, y al que en la actualidad debemos introducir la vía por trasplantes de órganos.¹³

La desorganización íntima de la vivienda precaria, la sobrepoblación de los pocos ambientes por familias numerosas, la convivencia con animales domésticos, un concepto fatalista de la vida y restringido en salud, y el no considerar un enemigo a la vinchuca, favorecen el mantenimiento de esta endemia hasta la actualidad.

Fisiopatología

Un mecanismo mixto de lesión, con la presencia inexcusable del parásito desencadenando un proceso inflamatorio y autoinmunitario de daño que culmina con focos de fibrosis de acumulación progresiva, parece ser una constante en el paciente crónico, y la manifestación tan variable de la enfermedad dependería de múltiples factores, como el estado inmunológico, la cantidad de parásitos, la localización de los focos de amastigotas, la capacidad de reproducción del parásito, la antigüedad de la infección, etc.¹⁴

La persistencia del parásito, como dijimos anteriormente, resulta en un infiltrado inflamatorio del miocardio, celular difuso, compuesto por células mononucleares (macrófagos, linfocitos y plasmocitos), que se distribuye en áreas de acumulación focal, observándose la invasión de fibras miocárdicas por estas células inflamatorias y desintegración siguiente de los miocitos.

Las áreas confluentes de densa fibrosis reemplazan al tejido muscular y son el sustrato de las anomalías segmentarias de la motilidad, hallazgo común en los corazones chagásicos. ¹⁵ La pérdida de miocitos tanto por fibrosis como por apoptosis contribuye a la falla cardíaca en el período crónico de la enfermedad¹⁶

Tanto los nervios como los ganglios autonómicos lesionados constituyen el compromiso neurogénico cardíaco. Mientras que la disautonomía parasimpática es un fenómeno temprano, la lesión simpática ocurre en etapas tardías, consecuentemente cuando ocurre el compromiso parasimpático, el sistema simpático todavía indemne y sin oposición alguna, mantiene una permanente activación que puede llevar al daño miocárdico por cardiotoxicidad catecolamínica.¹⁷ Finalmente llega el deterioro de la actividad simpática, lo que provoca que, pacientes con falla cardíaca en estadios III y IV mantengan bajos niveles de norepinefrina, en contraposición con la hiperactividad simpática y elevados niveles de norepinefrina en pacientes con clase funcional III-IV por otras miocardiopatías. En las autopsias de pacientes fallecidos subitamente por Enfermedad de Chagas se hallan frecuentemente signos de miocitolisis en comparación con pacientes fallecidos en forma no súbita, y es la toxicidad catecolamínica la causa de esta miocitolisis, también en esta modalidad de muerte se encuentra degeneración de células ganglionares cardíacas.

Ha sido descrita una vasculitis generalizada en múltiples lechos vasculares, manifestada por tendencia al vasoespasmo, disminución del flujo sanguíneo, isquemia focal, aumento de la agregación plaquetaria y trombos plaquetarios, con elevados niveles de tromboxano A₂ y endotelina 1.¹⁸

Anatomía patológica. Correlación anátomo-clínica

En estadios avanzados de la miocardiopatía, el examen macroscópico de autopsia, revela una cardiomegalia constituida por hipertrofia y dilatación, signos de congestión pasiva crónica y fenómenos tromboembólicos.

La transiluminación del corazón expone extensas áreas de atrofia miocárdica diseminadas por el ventrículo izquierdo, que son las que se observan como segmentos aquinéticos o disquinéticos por ecocardiografía; y a su vez como dilataciones aneurismáticas en la ventriculografía. Un pequeño aneurisma sacular ubicado en el ápex del ventrículo izquierdo, es considerado característico de la miocarditis chagásica crónica. A menudo contiene trombos murales en su interior, adheridos al endocardio.¹⁹

El examen histológico revela una miocarditis microfocal crónica activa y diseminada (panmiocarditis). Las áreas confluentes de densa fibrosis reemplazan al tejido muscular y son el sustrato de las anormalidades segmentarias de la motilidad, características de la enfermedad.²⁰ El proceso difuso y confluyente explica también la imagen electrocardiográfica de necrosis miocárdica y trastornos de la conducción intraventricular, constituyendo el sustrato de las arritmias ventriculares y supraventriculares.²¹

En otras áreas se encuentra hipertrofia irregular de los miocitos. La combinación de fibras miocárdicas atroficas e hipertróficas en un marco de miocarditis crónica activa y fibrosante se considera altamente sugestivo de etiología chagásica.²⁰

El proceso se extiende a ambos ventrículos y aurículas pero en muchos casos tiene una especial predilección por el tejido de conducción cardíaco y el ápex del ventrículo izquierdo. Este cuadro anatomopatológico es característico y diferente al hallado en la cardiomiopatía dilatada idiopática y es la base primordial para el desarrollo de arritmias: grupos de fibras dañadas, intercaladas con zonas mudas de fibrosis y fibras normales, con conducción rápida del estímulo generan el sustrato ideal para los “circuitos de reentrada” en la génesis de las arritmias.²⁰⁻²¹

Así el compromiso del sistema de conducción se desarrolla en forma temprana y preferencial, si bien las razones de este hallazgo aún son desconocidas. El fascículo anterior de la rama izquierda del haz de His y la rama derecha muestran fibrosis crónica, con fragmentación y atrofia fibrilar. Estas lesiones producen las anormalidades de conducción intraventricular encontradas en más del 50% de los pacientes con cardiomiopatía: el hemibloqueo anterior izquierdo y el bloqueo completo de rama derecha asociados. El nódulo aurículoventricular y el fascículo posterior de la rama izquierda son las estructuras menos comprometidas en la enfermedad de Chagas.¹³

Presentación clínica

La infección inicial, es una etapa aguda breve, mayoritariamente oligo o asintomática: 1 a 5% de los casos tienen manifestaciones y se expresa clínicamente por síndrome febril, repercusión general, hepatoesplenomegalia y alteraciones propias de la puerta de entrada del parásito al organismo. Aunque la mortalidad y formas graves en esta etapa aguda son escasas se deben principalmente a una miocarditis, constituyéndose la Enfermedad de Chagas en la primer causa mundial de esta entidad. En la mayoría de los casos el proceso suele resolverse en 4 a 8 semanas, ingresando el paciente en la etapa crónica inaparente asintomática, que le convierte en accidental transmisor por vía transfusional o congénita, en función de su aparente estado de salud. La mayoría de los infectados cursan esta etapa y constituyen el grueso de la población afectada ⁷

Las presentaciones más frecuentes de esta dolencia en la etapa crónica son las formas cardíacas y digestivas, en un 20 a 30% de los casos, entre la segunda y cuarta década de la vida desarrollan signos y síntomas de daño visceral (Etapa crónica con compromiso orgánico), con importante repercusión en la salud del individuo, las comunidades y sobre los sistemas de atención de la salud.

La miocardiopatía chagásica es de evolución lenta, progresiva e irreversible y el daño cardíaco ha sido explicado por la persistencia del parásito y la inflamación que la presencia de éste produce, así como de la respuesta inmunitaria del huésped.⁴

Por tratarse de una panmiocarditis, proceso microfocal y diseminado, que afecta progresivamente fibras de todas las secciones del miocardio, puede expresarse en una amplia variedad de formas clínicas, de allí la heterogeneidad de esta patología, cuyas complicaciones más importantes son las arritmias ventriculares, la insuficiencia cardíaca congestiva, el tromboembolismo, el bloqueo aurículoventricular completo y la muerte súbita.²²

Los pacientes en estadio crónico con leve daño miocárdico pueden ser asintomáticos e ignorar su padecimiento por muchísimos años. En la mayoría de los casos, la infección se evidencia por un chequeo clínico o un control serológico en banco de sangre o por exámen prenatal, preocupacional o laboral.

Cuando el daño miocárdico es mayor, con trastornos de la motilidad parietal o evidencias electrocardiográficas de lesión del sistema de His Purkinje, pero con función ventricular global preservada, los síntomas dependientes de taqui o bradiarritmias pueden dominar el cuadro clínico: palpitaciones, disnea, mareos y síncope. En este estadio los pacientes pueden ser también asintomáticos o presentar precordialgia o síntomas inespecíficos (fatigabilidad, debilidad). El dolor torácico es en general vago, poco localizado sin relación con el ejercicio y atípico para isquemia miocárdica.²³

Constituida la cardiomiopatía dilatada, con deterioro de la función ventricular global, los pacientes presentan signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias ventriculares, tromboembolismo sistémico o bloqueo aurículoventricular completo que caracterizan a los estados avanzados de la enfermedad. Sin embargo, la severidad de los síntomas no siempre se correlaciona con el grado de anormalidad estructural presente. El tromboembolismo arterial y venoso es muy frecuente en la enfermedad de Chagas y es probablemente subdiagnosticado. Los factores predisponentes para la formación de trombos son el aneurisma apical y la insuficiencia cardíaca.

Antes mencionamos las condiciones generadores de las arritmias, por ello es una enfermedad arritmogénica por excelencia y comparte con otras afecciones del miocardio tales como la miocardiopatía hipertrófica, la dilatada y la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, la tendencia a presentar arritmias ventriculares complejas pero son más frecuentes en la miocardiopatía chagásica. Entre las arritmias se destaca la taquicardia ventricular, que conlleva un elevado riesgo de muerte súbita comparado con los otros tipos de cardiomiopatías.²⁴ A pesar que la severidad de la arritmia ventricular tiende a correlacionar con el grado de disfunción ventricular izquierda no es infrecuente ver pacientes con función ventricular preservada y taquicardia ventricular.²⁵

El compromiso del ventrículo derecho también es un hallazgo típico de esta enfermedad y ha sido descrito en estadios precoces de la miocardiopatía, por ello la manifestación de insuficiencia cardíaca (IC) es usualmente biventricular y se pueden observar signos y síntomas de falla de ambos ventrículos, sin embargo las

manifestaciones clínicas de disfunción ventricular derecha son frecuentemente reportadas y son de mayor intensidad que las resultantes de la falla izquierda. siendo similar la respuesta de los pacientes al tratamiento optimizado actual de la IC.²⁶

Comparación con otras miocardiopatías

La IC por miocardiopatía dilatada de cualquier origen es una de las principales causas de internaciones y óbito en nuestro tiempo. Hoy podemos decir que el pronóstico de la IC, la calidad de vida de los enfermos y la morbimortalidad asociadas se han modificado por el conocimiento creciente de la fisiopatología y de las causas de progresión de la enfermedad. Las características generales difieren de las de la población de chagásicos en que estos son: más jóvenes, tienen menos comorbilidades, la proporción de mujeres ronda el 50% y a pesar de todo ello la mortalidad sigue siendo elevada.²⁷ pues en general, presentan peor evolución que aquellos con miocardiopatía dilatada de otros orígenes ²⁸

Las reinternaciones representan claramente un deterioro en la evolución de la patología, aún en los que logran externarse, donde el riesgo de muerte es superior al de los que no presentan descompensaciones ²⁹

Según estadísticas de EE.UU. la tasa de internación por IC aumentó el 175% desde 1979 y en la actualidad más de un millón de pacientes son dados de alta cada año por IC descompensada.³⁰

Los ensayos clínicos y la incorporación de nuevos fármacos de eficacia comprobada permitieron optimizar el tratamiento de la IC. Paradójicamente, esos y otros avances han logrado una mayor supervivencia de los pacientes pero son, por lo tanto, determinantes de la mayor incidencia de IC en la población general, incluyendo en esta evolución a la MCCh.

El tratamiento farmacológico con β -bloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), la revascularización e implantes de dispositivos cardiovasculares han mejorado la calidad de vida de los pacientes con IC por todas las causas. Sin embargo, ninguno de estos procedimientos inhibe el efecto patológico de las diferentes etiologías, que dañan el miocardio en forma

progresiva e irreversible con el continuo agravamiento de la disfunción ventricular. Existe además una remodelación anómala y viciosa del miocardio que es un mecanismo inadecuado de reparación intrínseca del corazón, acentuando la disfunción ventricular, y que sólo parece ser factible de ser modificado por una intervención externa.

Más allá de los enormes progresos en la terapia cardiovascular, el tratamiento de la IC sigue constituyendo un desafío en los programas de salud. El trasplante cardíaco es el “gold standard” para tratar los pacientes refractarios a la terapia médica. Sin embargo, el trasplante tiene limitaciones asociadas a la escasa accesibilidad de los pacientes al mismo, la inmunosupresión y el rechazo del órgano transplantado. En Argentina, a noviembre de 2007, sólo el 3.3% de la población en lista de espera accedió a un trasplante cardíaco y a comienzos de 2009, 109 pacientes se encontraban en lista de espera de trasplante cardíaco con una antigüedad variable entre 1 mes y más de 10 años ³¹

Antecedentes sobre el tema. Hallazgos de otros autores

En un estudio longitudinal sobre 5.710 pacientes chagásicos crónicos, realizados por E. Manzullo y R. Chuit del Centro de Investigaciones epidemiológicas en Argentina, demostraron que la mortalidad es similar en ambos sexos y más frecuente en el grupo etareo de 40 a 50 años, y según datos de la OMS, la muerte de los pacientes ocurre dentro de los seis años posteriores al diagnóstico de la miocardiopatía.³²

En el estudio REMIDA II de Argentina el origen de la miocardiopatía fue chagásica en el 6% de los pacientes y la mortalidad en este grupo alcanzó el 31.3%, de las cuales el 75% fueron súbitas y la edad en que se produjo el evento fue menor que en el grupo no chagásico (58.5 vs 68.4 años)³³

Muchos autores han intentado hallar variables pronósticas que identifiquen los pacientes de mayor riesgo, así Viotti y col. en Argentina, sobre 856 pacientes en un seguimiento a 8 años hallaron que el diámetro diastólico ventricular izquierdo (DDVI), los trastornos intraventriculares de la conducción y la taquicardia ventricular (TV) fueron predictores de progresión de la cardiopatía, considerando que la

limitante de este estudio fue que la función ventricular izquierda y la fracción de eyección no se analizaron teniendo en cuenta, el peso que siempre demuestran tener en otras miocardiopatías, además excluyeron los pacientes mayores de 70 años, aquellos con TV sostenida y portadores de marcapasos definitivos.(MPD) todas ellas, características con riesgo intrínseco per- se.³⁴

Rassi y col. en el Brasil desarrollaron un score para la predicción de mortalidad, utilizando datos obtenidos del exámen clínico y de test no invasivos, determinando categorías de riesgo bajo, moderado y severo. Para ello evaluaron retrospectivamente una cohorte de 424 pacientes, aplicando un análisis de Cox y crearon un score, que luego fue validado en 153 pacientes en forma prospectiva (de cohortes mixto). En el análisis multivariado (stepwise) de Cox, realizado sobre 331 pacientes con el set completo de variables (78% de la población) solo seis mantuvieron su significación después del análisis multivariado: *la clase funcional, la cardiomegalia, las anomalías segmentarias de la motilidad, la TV sostenida, los bajos voltajes en el ECG y el sexo masculino*. Todas ellas se asociaron fuertemente con mortalidad cardiovascular y con la muerte súbita (MS). El score de riesgo asignó un puntaje a cada variable de acuerdo con el coeficiente de regresión para definir 3 grupos con diferente pronóstico: Bajo, Intermedio y un Alto Riesgo. Una de las limitaciones de este estudio fue el escaso número de variables ecocardiográficas analizadas. Se validó este score aplicándolo en una cohorte de 153 pacientes y la distribución según riesgo fue de 65% en Bajo Riesgo, 19% Riesgo Indeterminado y 15% en Alto Riesgo. Finalmente la mortalidad a 10 años fue del 9%, 37% y 85% respectivamente. La diferencia en la probabilidad de morir entre el Bajo y el Alto Riesgo fue de 0.53 a 5 años y 0.76 a 10 años ³⁵

Gonçalves y col analizando predictores de muerte en 187 pacientes residentes en área endémica (Minas Gerais-Brasil) seguidos durante 18 años promedio y utilizando un modelo de regresión de Cox sobre 20 variables dicotómicas encuentran que para todas las causas de mortalidad la edad (>39 años), la raza negra, la EVF, el BCRD asociado con HBAI, el BCRI y el bloqueo AV de primer grado (PR largo) fueron determinantes a la hora de distinguir las modalidades cardiovascular y súbita.³⁶ En contraste con esta experiencia Rassi, en su trabajo halla que el Bloqueo Completo de Rama Derecha (BCRD) se asoció a bajo riesgo

para mortalidad y critica las conclusiones a las que arriba Gonçalves porque aduce que, al incluir una población heterogénea de compromiso cardíaco, variables espúreas pueden surgir como significativamente asociadas al evento, además de incluir múltiples variables en el análisis, con escasos endpoints, puede ser la causa de resultados problemáticos.³⁷

En la experiencia de Mady y col. donde evaluaron 104 hombres hallaron una sobrevida de 66% al año, 56% a los 3 años y 48% a los 5 años, sin embargo cuando se estratificó a la población por CF, la sobrevida de los clase II fue del 97% en los 3 años de seguimiento, en clase III la sobrevida cae al 73% en el primer año y al 58% a los tres años y finalmente los pacientes en clase funcional IV presentaron muy baja sobrevida (38% y 16% en ambos períodos de tiempo). Encontraron además que la VO₂ max también fue un importante predictor de mortalidad y una baja FEy se asoció con mal pronóstico en el seguimiento, ya que solo el 30% sobrevivió al primer año.³⁸

Bettesti, Dalbo y col. con el interés de identificar predictores no invasivos de mortalidad en un seguimiento a dos años, sobre 56 pacientes hallaron que la FEy el DDVI y la Clase Funcional según la NYHA se asociaron con mayor mortalidad, sin embargo cuando realizan el análisis multivariado solo la FEy resultó una variable independiente asociada a mortalidad, resultando así una sobrevida del 75% para los que tenían una FEY > 0.30 y del 40% para aquellos con FEY < 0.30.³⁹

En un estudio sobre una comunidad rural en Brasil, 60% de las personas de 20 años o más tenían serología reactiva para la infección por T. Cruzi y un 14% de estos presentaban BCRD, la mortalidad a los 6 años de ese subgrupo de adultos jóvenes fue del 20%, si además presentaban al menos una extrasístole ventricular, la mortalidad ascendía al 60% lo que constituía 14 veces más riesgo de morir que entre personas no infectadas.⁴⁰

La Fibrilación Auricular (FA) ha sido observada en 4 a 12% de los pacientes portadores de miocardiopatía chagásica y ocurre principalmente en aquellos con insuficiencia cardíaca avanzada, siendo característica la baja frecuencia ventricular relacionada con esta arritmia, a la coexistencia de trastornos de conducción y a un muy mal pronóstico.^{41,42}

La taquicardia ventricular (TV) no sostenida es un predictor de mortalidad por todas las causas en pacientes con las mismas características que para la FA. Asociada también a la muerte súbita (MS) por lo que Bettesti y Cardinale Neto sugieren, para prevención primaria de MS, que a los pacientes con anomalías electrocardiográficas se les debe realizar un Holter de 24 hs, si se presenta TV no sostenida realizar estudio electrofisiológico, si se induce TV sostenida en el mismo, indicar Cardiodesfibrilador implantable (CDI) y si no se induce la taquicardia medicarlo con Inhibidores de la enzima convertidora (IECA) y beta bloqueantes.⁴³

Nunes y col utilizando un índice de disfunción ventricular derecha ajustado por variables clínicas y por la Fracción de Eyección ventricular izquierda (FEy VI), la encuentra como fuerte indicadora de mortalidad en la estratificación de riesgo, superando a la clase funcional y a la FEy del VI.⁴⁴

Finalmente el embolismo sistémico y pulmonar, favorecidos por la presencia de trombos murales en zonas disquinéticas ventriculares y por un bajo gasto cardíaco son complicaciones posibles de observar en la miocardiopatía chagásica⁴⁵ así la enfermedad de Chagas es considerada frecuentemente la responsable de los casos de stroke de causa desconocida en Latinoamérica. ⁴⁶

Por tratarse de los estadios más avanzados de una enfermedad que involucra una población más joven que la afectada por otras cardiopatías, que tiene impacto en plena edad activa, que genera gran discapacidad temprana y alta mortalidad es que resulta imprescindible conocer los factores que interfieren en la sobrevivencia de estos pacientes y así implementar las medidas necesarias para el acceso a un mejor tratamiento como lo es la cardiomioplastía o el trasplante cardíaco. De esta manera se puede disponer y distribuir mejor los recursos de escasa accesibilidad en la actualidad.

3.-OBJETIVOS

Identificar factores de riesgo para mortalidad en pacientes portadores de miocardiopatía chagásica crónica, en una cohorte ambulatoria de un Centro de referencia en Enfermedad de Chagas, el Instituto Dr Mario Fatala Chaben, Buenos Aires.Argentina, durante el período comprendido entre abril de 2004 a marzo de 2010

4. MATERIAL Y METODOS:

4.1 Fuente de los datos

Se analizaran pacientes portadores de miocardiopatía chagásica en Estadios II y III de la Clasificación de Kuschnir (en Pag 25 y 26) que asisten a control por Consultorios externos de Cardiología del Instituto Nacional de Parasitología Dr Mario Fatała Chabén, los mismos provienen, en su gran mayoría, de provincias endémicas argentinas, que por migraciones internas a la gran ciudad residen en la actualidad en la Ciudad de Buenos Aires y en el Gran Buenos Aires. La fuente de los datos son las Historias Clínicas estándares del Instituto efectuadas al ingreso del paciente al estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos los pacientes con serología reactiva para Enfermedad de Chagas, por lo menos en dos de las tres técnicas serológicas (inmunofluorescencia indirecta cuantitativa, hemaglutinación indirecta cuantitativa e inmunoensayo enzimático)
- Presencia de cardiomegalia y/o dilatación ventricular izquierda en el Ecocardiograma en pacientes asintomáticos (Estadio II de Kurchnir) o con presencia de síntomas y signos de insuficiencia cardíaca (Estadio III de Kurchnir)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Miocardiopatías de otro origen: isquemiconecrótica, valvular, hipertensiva, hipertrofica, alcohólica e idiopática.

Valvulopatias asociadas.

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA COHORTE

Para el tratamiento de la IC se utilizaron carvedilol, enalapril, espironolactona y furosemina, Los antagonistas de la angiotensina, los digitálicos y el acenocumarol fueron indicados cuando el cuadro así lo requirió. Como antiarrítmico se usó de elección la amiodarona. Todos los pacientes durante la mayor parte del seguimiento recibieron la medicación en forma gratuita.

Se consideró fecha de ingreso al estudio la fecha de la primera consulta.

Se analizaron los resultados de los test no invasivos realizados al ingreso. Los pacientes fueron seguidos hasta su muerte o hasta el final del seguimiento (31 de marzo de 2010).

Las visitas fueron a demanda del paciente, dado la frecuente inestabilidad hemodinámica, característica de esta población.

La muerte se consideró súbita (MS) cuando ocurrió dentro de la hora del comienzo de los síntomas, cuando acaeció durante el sueño o en forma inesperada en un paciente hasta ese momento estable. La Muerte Relacionada (MR) fue considerada cuando la misma se presenta en un paciente con signos de IC progresiva, es decir aquella que ocurrió en un contexto de deterioro hemodinámico progresivo, mientras que se consideró a la muerte Extracardíaca cuando fue debida a causas no cardiovasculares.

Ante cuadros de IC refractaria al tratamiento optimizado y ante la necesidad o dependencia a drogas inotrópicas los pacientes fueron derivados a un Servicio de Trasplante Cardíaco para su evaluación.

La recolección de datos se realizó mediante las Historias Clínicas de los pacientes, se registraron en planilla en Microsoft Excel versión 2003.

4.2 VARIABLES analizadas

a) VARIABLE RESPUESTA: **Muerte cardiovascular** y tiempo hasta la muerte considerándola cardiovascular a la modalidad *súbita (MS)* y *relacionada (MR)*.

b) DEMOGRAFICAS

Sexo

Edad

c) CLINICAS

- Antecedentes de internaciones por insuficiencia cardíaca (IC) o arritmias con descompensación hemodinámica
- Clase funcional de la New York Heart Association al ingreso (CF)
- Antecedente de síncope.
- ELECTROCARDIOGRAFICAS Se consideró la presencia de Fibrilación auricular (FA), Bloqueo Completo de rama derecha (BCRD), Hemibloqueo Anterior Izquierdo (HBAI) o su asociación (BCRD-HBAI), Bloqueo Completo de Rama Izquierda (BCRI), Extrasístolia ventricular frecuente (EVF).Trastornos de la repolarización (TRV) y Bajos voltajes generalizados (BVG). Se realizaron con un Electrocardiógrafo marca Cardiofax de 12 derivaciones.
- ECOCARDIOGRAFICOS Fueron seleccionadas las siguientes variables: Diámetros diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI), Fracción de Acortamiento (FAC), Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (Fey), Diámetro Auricular Izquierdo (AI).Dilatación y disfunción del Ventrículo derecho (DilVD).

Los Ecocardiogramas se realizaron con un equipo Vivid 7 (General Electric, VingMed,Horten,Norway) con un transductor de 3,5 MHz multiphase-array, con el paciente en decúbito lateral izquierdo.Las mediciones se haran acordes a las de la American Society of Echocardiography (ASE).Las dimensiones cavitarias fueron medidas con eco modo M.Los volúmenes cavitarios se medieron con el método de Simpson,y el flujo transmitral con Doppler pulsado obteniendose las vistas de 2,3 y 4 cámaras apicales con y sin Doppler tisular color, con un frame rate de aproximadamente un 80% de la frecuencia cardíaca del paciente. Las imágenes fueron analizadas con un software provisto por el fabricante (Echopack 6.0, GE, VingMed)

d) Clasificación de Kuschnir

Realizada por el Dr Kuschnir 1985, es lo suficientemente sensible para identificar la mayoría de los casos de la enfermedad y el pronóstico se correlaciona aceptablemente con esta escala ordinal.

Estadio 0 Serología reactiva para la enfermedad con ECG normal y Radiografía de Tórax normal.

Estadio I Serología reactiva para la enfermedad con alteraciones electrocardiográficas y Radiografía de Tórax normal.

Estadio II Serología reactiva para la enfermedad con alteraciones electrocardiográficas y Radiografía de Tórax anormal.

Estadio III Serología reactiva para la enfermedad con alteraciones electrocardiográficas y Radiografía de Tórax anormal más signos de insuficiencia cardíaca.

e) Clasificación Funcional de la New York Heart Association para la Insuficiencia Cardíaca Congestiva:

Criteria Committee, New York Heart Association. Boston. EEUU 1964. Se trata de una escala *heteroadministrada* que consta de 4 niveles. No tiene puntos de corte. A mayor grado, menor tolerancia a la actividad. La evaluación periódica de la clase funcional permite seguir la evolución y la respuesta al tratamiento. Designa 4 clases, basándose en las limitaciones en la actividad física del paciente ocasionadas por los síntomas cardíacos.

Clase funcional I Sin limitación. Las actividades físicas habituales no causan disnea, cansancio ni palpitaciones.

Clase funcional II Ligera limitación de la actividad física. La actividad Física habitual le produce disnea, angina, o cansancio

Clase funcional III Limitación marcada de la actividad física. Actividades menores le causan síntomas, como cambio de ropa o higienizarse.

Clase funcional IV Incapacidad de realizar cualquier actividad sin síntomas. Los síntomas aparecen incluso en El reposo.

4.3. ANALISIS DE SOBREVIVENCIA

Considerando que el objetivo es evaluar factores pronósticos en una cohorte de pacientes chagásicos graves, el método seleccionado es un análisis de sobrevivencia.

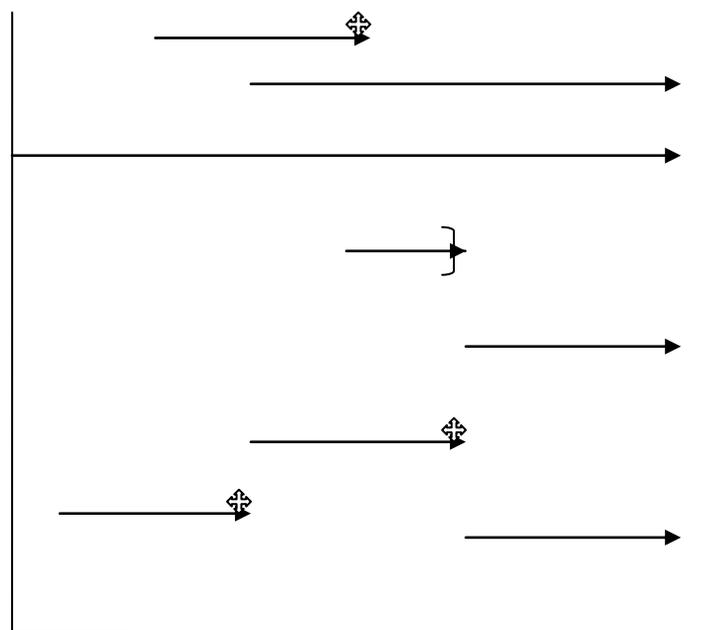
Bases Metodológicas Generales

Los datos proporcionados por los estudios clínicos se expresan en múltiples ocasiones en términos de sobrevivencia. Esta medida no queda limitada a los términos de vida o muerte, por tanto, dentro de dicho término se pueden evaluar otros eventos medidos en el tiempo: fallo, muerte, recaída o desarrollo de una determinada enfermedad.

En las enfermedades crónicas, tales como la enfermedad de Chagas, la sobrevivencia se mide como una probabilidad de permanecer vivo durante una determinada cantidad de tiempo. La supervivencia al año o a los 5 años son a menudo expresadas como indicadores de la severidad de una enfermedad y como pronóstico de la misma.

El tiempo de sobrevivencia se define como el tiempo transcurrido desde el ingreso al estudio hasta el estado final. Así el seguimiento se define por una fecha de inicio y una fecha de cierre que determinan el tiempo de seguimiento. La observación de cada paciente se inicia al ingreso (tiempo = 0) y continua hasta la muerte o hasta que el tiempo de seguimiento se interrumpe. Cuando el tiempo de seguimiento termina antes de producirse la muerte o antes de completar el período de observación se habla de paciente "censurado". El motivo de las observaciones incompletas (censuradas) son: abandono, pérdida del paciente, cambio del lugar de residencia, muerte no relacionada con la investigación, etc.

Sobre un ejemplo de algunos de nuestros pacientes, elegidos específicamente para dicho fin, podemos observar en el próximo esquema, como ingresan en diferentes momentos de tiempo al estudio, algunos fallecen durante el seguimiento (caso 1, 6 y 7 identificados con una cruz). Hay un grupo que se halla vivo al final del estudio (caso 2, 3, 5 y 8) y otros resultan censurados (caso 4), en este caso por muerte no cardiovascular (neoplasia)



0 1 2 3 4 5 6 años

Inicio

Tiempo de seguimiento

Final del estudio

El tipo de censura en este estudio fue la intervalar, ya que los pacientes entran y salen del seguimiento en diferentes tiempos. Las fechas de inicio y cierre son diferentes para cada individuo, pues los pacientes incluidos en el estudio se incorporan en cualquier momento.

Si el paciente ha fallecido, podremos, con la fecha de defunción calcular el tiempo de supervivencia. Si el paciente está vivo a la fecha de la última observación se podrá calcular el tiempo incompleto o censurado aportado por dicho paciente. Debido a que en caso de estudios de cohortes, como el período de seguimiento es largo, es frecuente la existencia de datos prevalentes o incidentes, la forma de incorporar este problema en el análisis de supervivencia es la construcción de una medida de “duración” para estimar el riesgo asociado a las variables en estudio.

Así la probabilidad de supervivencia ($S(t)$) es definida por el tiempo de ocurrencia t de los eventos, de la forma abajo descrita:

$$S(t) = P(T > t)$$

Se define la función de supervivencia $S(t)$ como la probabilidad de un individuo de sobrevivir por más de un tiempo determinado t . El análisis de supervivencia también permite la incorporación de covariables fijas en el tiempo o tiempo-dependientes como el sexo, antecedentes familiares, ocurrencia de internaciones previas o aquellas variables que se modifican en el tiempo como la dilatación de las cavidades, las intervenciones o tratamientos y las descompensaciones por insuficiencia cardiaca, todas relacionadas en la explicación del riesgo.

En las próximas sesiones iremos describiendo la probabilidad de supervivencia por los diferentes métodos empleados en el estudio. Las técnicas estadísticas más utilizadas, en la literatura en salud, para estimar el efecto asociado con el tiempo al evento son: el estimador de Kaplan-meier y el modelo de COX ^{39,41,42}

Método de Kaplan-Meier

Es un método no-paramétrico utilizado para el cálculo de supervivencia, que a partir de un concepto de independencia de probabilidades de supervivencia, calcula la probabilidad de la misma, a través del producto de las probabilidades acumuladas hasta cada tiempo t . Este método tiene por ventaja no hacer suposiciones sobre la distribución de los datos.

$$\hat{S}_{KM}(t) = \prod_{t_i \leq t} \frac{R(t_i) - \Delta N(t_i)}{R(t_i)}$$

donde $R(t_i)$ es el número de personas en riesgo hasta el tiempo i y $N(t_i)$ es el número de sobrevivientes hasta aquel tiempo sobre los que estaban en riesgo en aquel momento. El estimador de la función de supervivencia $\hat{S}_{KM}(t)$ es el producto de las probabilidades de supervivencia a cada tiempo $t_i \leq t$.

Este análisis se interpreta a través de la visualización gráfica de las curvas de probabilidades de supervivencia en función del tiempo de acompañamiento.

La validez de este método descansa en dos suposiciones: las personas que se retiran del estudio tienen un destino parecido a las que quedan y el período de tiempo durante el cual una persona permanece en el estudio no tiene efecto independiente en la respuesta.⁴⁷

- Kaplan Meier con estratificación

Consiste en dividir el conjunto total de observaciones en grupos distintos, de acuerdo a lo que permita la variable cualitativa en estudio y estimar así las funciones de supervivencia separadamente para cada grupo o estrato.

Modelo semiparamétrico de Cox

En la mayoría de los casos, el tiempo no sigue distribuciones definidas a priori o predeterminadas (por ejemplo exponencial) lo que puede llevar a tasas de incidencia erróneas. De esta forma el modelo de Cox permite que el tiempo varíe como en el modelo no paramétrico, entretanto acepta la inclusión de covariables (fijas o tiempo-dependientes) a través de un término paramétrico, por este motivo se denomina modelo semiparamétrico.

El modelo de Cox más utilizado es el modelo de riesgos proporcionales que supone la proporcionalidad del riesgo a lo largo del tiempo de observación.

- **Modelo de riesgos proporcionales**

Partiendo del presupuesto de proporcionalidad donde fue posible estimar los efectos de las covariables, este modelo *semiparamétrico de riesgos proporcionales*, consideró un riesgo basal λ_0 e incluyó el vector de las variables explicativas X, de forma que:

$$\lambda(t/x) = \lambda_0 \exp(x_1 \beta_1 + x_2 \beta_2 + \dots + x_p \beta_p),$$

$$= \lambda_0(t) \exp(X\beta)$$

donde X son las variables explicativas y λ_0 es el riesgo basal

Esta formulación asumió que las covariables actuaron multiplicativamente sobre el riesgo, así la razón entre el riesgo de ocurrencia del evento para dos individuos i y j , con covariables $x_i = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip})$ y $x_j = (x_{j1}, x_{j2}, \dots, x_{jp})$ fue:

$$HR = \frac{\lambda_i(t|x_i)}{\lambda_j(t|x_j)} = \frac{\lambda_0 \exp(x_i \beta)}{\lambda_0 \exp(x_j \beta)} = \frac{\exp(x_i \beta)}{\exp(x_j \beta)}$$

es constante en el tiempo (por este motivo este modelo se denomina de riesgos proporcionales).

El concepto de *Hazard Rate* se corresponde a una tasa instantánea, que conceptualmente sólo requiere una duración de tiempo infinitesimal (instantánea) para que ocurra el suceso, por lo tanto los *Hazard Rates* son las probabilidades condicionales de presentar el evento en el siguiente instante de tiempo, con la condición de que no se haya presentado antes del inicio de ese instante. Valores encima de 1 indican sobre-riesgo, mientras valores por debajo de 1 indican protección.⁴⁷

En nuestro estudio el HR es interpretado como una tasa de incidencia

-Estrategias en la selección de los modelos

Considerando que los pacientes entran a la cohorte en cualquier momento de la evolución de la enfermedad o sea todos ya estaban enfermos, y que no se tiene información sobre el dato de inicio, sea ese dato el momento de infestación o el inicio de la cardiopatía, fue dado un tratamiento de datos prevalentes en el

modelo de Cox, a través de un abordaje por proceso de contaje. O sea, se considero la entrada del paciente en la cohorte como el inicio de la observación, y el óbito o censura como el fin de la misma. Cada participante es comparado al grupo de riesgo en observación, en cada momento, por lo tanto no fue considerado el tiempo total de observación como el tiempo total de la enfermedad.

La estrategia seguida en el orden de ingreso de las variables explicativas se basó en el mismo orden en que se presentan en la práctica clínica, a saber: en primer lugar conocemos la edad y el sexo, en segundo lugar preguntamos por sus antecedentes y finalmente llegan los datos de los exámenes complementarios.

Es decir que la estrategia de selección de los modelos se basó en la inserción secuencial de las variables explicativas. La estadística de Wald fue empleada para determinar cuales covariables componen el modelo final de Cox al nivel de significancia del 10% para permitir el ingreso de variables importantes en el límite de su significación, dado el n de nuestra población; p- valores <0.10 indicarían variables que pueden ser excluidas del modelo

-Calidad del Ajuste

El ajuste es verificado por la proporción de las variabilidades de los datos, explicada por el modelo (R^2). Cuanto mas alto el valor del R^2 próximo a 1 (el 100%), mejor es el poder explicativo del modelo, para el caso de sobrevivencia es el R^2 obtenido por el modelo saturado (con todas las covariables), por lo tanto el R^2 debe ser ponderado por el R^2 máximo antes de ser interpretado.

-Análisis de los Residuos

El modelo de Cox supone una *proporcionalidad* del riesgo a lo largo del tiempo, la *linealidad* de los efectos de las covariables cuantitativas y la ausencia de *valores aberrantes (outliers)*.

Para verificar la *proporcionalidad* se utiliza el gráfico de los residuos de Schoenfeld, que muestran desvíos en la comparación de los valores observados y esperados a lo largo del tiempo. La inferencia de este resultado puede ser verificada por el test de Chi-cuadrado, en caso significativo, hay indicios de que los valores observados sean significativamente diferentes de los esperados (ajustados por el modelo) y, por lo tanto, no existe proporcionalidad de los residuos. Para que fuera aceptada la proporcionalidad no debió existir en el gráfico ninguna tendencia sistemática versus el tiempo.

La linealidad de los efectos de las covariables cuantitativas puede ser evaluada en la forma funcional (comportamiento) de los residuos de Martingale. Esos residuos son calculados para cada individuo y comparan los valores observados y los esperados. Cuando son comparados los residuos por la covariable, se espera observar una linealidad de los mismos. Para tal fin se realiza un gráfico que los compara en conjunto con una función para “alisar” esa relación. Esa función permite visualizar relaciones no-lineales (que no siguen una recta), de ahí el concepto de “alisar”.

Finalmente la detección de valores atípicos (o influyentes) es realizada por la comparación con los Residuos Score. Este es obtenido por la comparación de los valores observados y esperados, después de la exclusión de cada individuo. Así, se observa en el gráfico de estos residuos, diversas covariables para verificar valores discrepantes de los demás de la cohorte, que pueden indicar un valor *outlier*.⁴⁷

3.4. Aplicación

Para identificar factores de riesgo para mortalidad en pacientes portadores de miocardiopatía chagásica crónica, en una cohorte ambulatoria de un Centro de referencia en Enfermedad de Chagas, se decidió utilizar un análisis de sobrevivencia. Para eso, se considero el evento muerte (relacionada o súbita). El paciente fallecido por una causa que no está vinculada a la enfermedad, debe ser considerado como censurado.

-Análisis descriptivo

Para el análisis descriptivo de las variables seleccionadas, las de tipo categóricas se presentaron por porcentajes y las variables cuantitativas fueron evaluadas por sus medias, medianas, desvíos standar (sd) y rango intercuartil (RI).

En primer lugar fue realizado un test de normalidad para verificar si los datos eran paramétricos o no paramétricos al nivel del 5%. Las diferencias de las variables cuantitativas entre vivos y muertos fueron evaluadas por el test t o test no-paramétrico de Mann-Whitney. Para verificar la asociación entre las variables categóricas entre vivos y muertos, fueron utilizados: el Chi-cuadrado de Pearson o test de Fisher (cuando existen en las celdas valores < 5).

-Análisis de sobrevivencia

En el análisis descriptivo del tiempo de sobrevivencia se utilizaron inicialmente las curvas estimadas por el método de Kaplan Meier estratificadas según cada covariable categorizada.

Posteriormente, se empleó el modelo de Cox, a fin de obtener las tasas de incidencia, en el abordaje descripto abajo:

a) **Análisis simples:** se realizaron modelos de Cox, separadamente, para cada una de las variables con test significativo a un nivel del 5%.

b) **Análisis múltiple:** Las variables que fueron seleccionadas por su significación estadística en el modelo de Cox simple o por su relevancia teórica y clínica, ingresaron al Análisis múltiple.

La estrategia de ingreso fue incluir en primer lugar Sexo, Edad e internaciones previas, luego se sumó al modelo clínico la clase funcional constituyendo el set completo de variables clínicas con significación estadística. Finalmente se sumaron las variables de los métodos complementarios que fueron seleccionadas en el análisis simple de Cox para evaluar si las mismas agregaban al modelo clínico mayor valor pronóstico, sin descartar la utilización de variables de

importancia clínica comprobada aunque, no llegaran a la significación exigida, hasta hallar el modelo que mejor ajuste tuvo para mortalidad. p-valores<0.10 indicaran coeficientes significativos.

Para conocer cuál es el poder explicativo del modelo escogido se calculó la razón entre el R^2 del modelo seleccionado y el R^2 máximo.

Finalmente, fueron realizados los residuos de Schoenfeld, Martingale y el Score para verificar los presupuestos del modelo final de Cox: proporcionalidad, linealidad y outliers.

Los análisis de sobrevivencia fueron realizados en la biblioteca survival del software R version 2.11.48-49

5.RESULTADOS en forma de *ARTICULO ADJUNTO*

Pronóstico de mortalidad en una cohorte de pacientes portadores de Miocardiopatía Dilatada por Enfermedad de Chagas Crónica Argentina.

Autores: Prado, Nilda G. Riarte AR, de Vasconcelos Raquel, Márcia Lazaro de Carvalho, Marilia Sa Carvalho.

INTRODUCCION

La enfermedad de Chagas (ECH) o Tripanosomiasis Americana se extiende desde la orilla del los océanos hasta los 3000 m de altitud del altiplano y desde el sur del Río Bravo hasta el sur del continente americano (paralelo 40°) en áreas abiertas y en viviendas, coincidiendo el área de prevalencia humana con el área de distribución geográfica de los vectores triatominos.¹ La Organización Mundial de la Salud estimó en América Latina en el año 2005, en 108 millones las personas expuestas al riesgo de infección en áreas endémicas, 7.700.000 los infectados, en 41.200 los casos nuevos anuales y en 12.500 las muertes por año.²

El compromiso más avanzado de la ECH crónica se manifiesta por una miocardiopatía de evolución lenta, progresiva e irreversible, originando una discapacidad precoz y muerte temprana en un alto porcentaje de los casos.³ Afecta a los pacientes en plena etapa productiva de la vida, y es por ello que la ECH causó en 1994 la pérdida anual de 2.740.000 años de vida ajustados por edad (Disability-Ajusted Life Year, DALYs), ubicándose en el tercer lugar entre las enfermedades tropicales de América, luego de la malaria y la schistosomiasis.

En Argentina, con una población de 32 millones de habitantes según el censo de 1991, las estimaciones realizadas sugieren una prevalencia teórica de la ECH del 7,2%, y en 2.300.000 las personas infectadas, 13% de ellas se encontraba en esa época por debajo de los 20 años de edad. ⁴

Diferentes estudios realizados para conocer las variables asociadas con pronóstico desfavorable, mostraron resultados variables debido a factores tales como cohortes retrospectivas, dificultad en caracterizar la mejor combinación de variables predictoras de mortalidad, etc.

Considerando que la ECH en sus estadios más avanzados involucra una población más joven que la afectada por otras cardiopatías, y consecuentemente impacta en plena edad activa, causando discapacidad temprana y alta mortalidad, resulta necesario conocer los factores que interfieren en la sobrevida de estos pacientes, en la intención de instrumentar en el sistema de salud, la posibilidad de acceso a tratamientos tales como implante de cardiodesfibriladores, marcapasos, cardiomioplastía y trasplante cardíaco.

El objetivo principal de este estudio fue analizar predictores de mortalidad en una cohorte de pacientes con ECH y compromiso miocárdico avanzado, que concurrieron al Instituto Nacional de Parasitología Dr. Mario Fatala Chaben de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina, Centro Nacional e Internacional de Referencia en ECH, durante el período abril de 2004 – marzo de 2010.

Considerando que la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) valora la actividad física del paciente con Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC), definiendo cuatro clases en base a la valoración subjetiva que hace el médico durante la anamnesis sobre la presencia y severidad de la disnea; que la misma fue propuesta en 1928 y revisada en varias ocasiones, (la última en 1994) y que diversos estudios han demostrado una moderada correlación entre las clases funcionales de la NYHA y la capacidad funcional determinada por test como el consumo máximo de O₂, se apoya así la validez de esta clasificación como medida del estado funcional del paciente con enfermedad miocárdica e insuficiencia cardíaca. Empleada por la mayoría de los autores en estudios de sobrevida, puede estar limitada por variedad de factores personales,

medioambientales y sociales, incluyendo síntomas, por lo tanto es nuestra idea evaluar que variables de los estudios complementarios pueden enriquecer la información pronóstica a la aportada por esta clasificación de gran importancia clínica que se ha impuesto definitivamente.

Material y Método

Se utilizó un diseño de cohortes prospectivo que incluyó 96 pacientes con miocardiopatía chagásica crónica, estadios II y III de la Clasificación de Kuschnir⁵.

Fuero incluídos todos los pacientes con compromiso miocárdico y serología reactiva para el *trypansomoma cruzi*, por lo menos por dos de las tres técnicas serológicas (ELISA, Inmunofluorescencia Indirecta y hemaglutinación indirecta), que ingresaron al Instituto de Parasitología Dr Mario Fatała Chaben, Buenos Aires, Argentina.

Los criterios de exclusión fueron la presencia de otras miocardiopatías. Los pacientes fueron evaluados hasta su muerte o hasta el final del seguimiento el 31 de Marzo de 2010. Los desenlaces clínicos fueron la muerte cardiovascular (MCV) en sus dos modalidades: muerte súbita (MS) cuando la misma ocurrió dentro de la hora del comienzo de los síntomas, de forma inesperada en pacientes estables, o la que sobrevino durante el sueño y la muerte relacionada (MR) aquella que se produjo en el contexto de una falla de bomba, en pacientes hemodinámicamente inestables. Finalmente, la muerte se consideró extracardiaca (MEC) cuando las causas fueron no cardiovasculares.

Se definió como tiempo de sobrevivencia al tiempo recorrido por el paciente desde su ingreso hasta el desenlace clínico o censura, ésta ocurrió cuando la muerte era no relacionada o al final del seguimiento (31 de marzo de 2010).

La fuente de los datos surgió de las Historias Clínicas elaboradas en las consultas realizadas, en base a la información otorgada por los pacientes y a los estudios complementarios realizados.

Se analizaron variables demográficas como edad y sexo, y clínicas como la clase funcional (CF), las internaciones previas y el antecedente de síncope.

Las variables electrocardiográficas utilizadas fueron: trastornos de conducción (bloqueos de rama y aurículo-ventriculares), arritmias supraventriculares como bradicardia sinusal y fibrilación auricular, y ventriculares como las extrasístoles ventriculares frecuentes (EVF) y taquicardia ventricular (TV), los bajos voltajes generalizados y los trastornos de la repolarización ventricular. Los electrocardiogramas se realizaron con un electrocardiógrafo (marca Cardiofax) de 12 derivaciones en todos los pacientes en todos los casos.

Las variables ecocardiográficas fueron dilatación de ventrículo izquierdo (VI) medido por diámetro diastólico VI (DDVI) $> 55\text{mm}$, dilatación de aurícula izquierda (AI) medida por su diámetro $> 40\text{mm}$, fracción de acortamiento (FAC) $< 25\%$, fracción de eyección VI (FEy) $< 40\%$, compromiso de las cavidades derechas (dilatación auricular y ventricular derechas y disfunción del ventrículo derecho, trastornos de la motilidad parietal como hipoquinesia y/o disquinesia, así como la presencia de trombos. Se utilizó un ecocardiógrafo Vivid 7 (General Electric, VingMed, Horten, Norway) con un transductor de 3,5 MHz multiphase-array, con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Las mediciones se realizaron siguiendo los criterios de la American Society of Echocardiography.⁶ Las dimensiones cavitarias se midieron en modo M. Los volúmenes cavitarios se midieron por el método de Simpson y el flujo transmitral con Doppler pulsado obteniéndose las vistas de 2, 3 y 4 cámaras apicales con y sin doppler tisular color.⁷ Para el análisis de las imágenes se utilizó un software Echopack 6.0, GE, Ving Med).

ANALISIS ESTADISTICO

-Análisis descriptivo

Para el análisis descriptivo de las variables seleccionadas, las de tipo categóricas se presentaron por porcentajes y las variables cuantitativas fueron evaluadas por sus medias, medianas, desvíos estándares (sd) y rango intercuartil (RI).

Primeramente fue realizado un test de normalidad para verificar si los datos eran paramétricos o no paramétricos al nivel del 5%. Las diferencias de las variables cuantitativas entre vivos y muertos fueron evaluadas por el test t o test no-paramétrico de Mann-Whitney. Para verificar la asociación entre las variables categóricas entre vivos y muertos, fueron utilizados el Chi-cuadrado de Pearson o test de Fisher (cuando existe en las celdas valores < 5).

-Análisis de sobrevivencia

En el análisis descriptivo del tiempo de sobrevivencia se utilizaron inicialmente las curvas de sobrevida estimadas por el método de Kaplan Meier estratificadas por las categorías de la variable.

Posteriormente, se empleó el modelo de Cox, a fin de obtener las tasas de incidencia, en el abordaje descrito más abajo:

a) **Análisis simples:** se realizaron modelos de Cox, separadamente, para cada una de las variables con test significativo a un nivel del 5%.

b) **Análisis múltiple:** Las variables que fueron seleccionadas por su significación estadística en el modelo de Cox simple o por su relevancia teórica y clínica, ingresaron al Análisis múltiple.

La estrategia de ingreso fue incluir en primer lugar Sexo, Edad e internaciones previas, luego se agregó al modelo clínico la clase funcional constituyendo el set completo de variables clínicas con significación estadística. Luego se sumaron las variables de los métodos complementarios que fueron seleccionadas en el análisis simple de Cox para evaluar si las mismas agregaban

al modelo clínico, mayor predicción pronóstica, hasta hallar el modelo que mejor ajuste tuvo para mortalidad.

Para conocer cuál es el poder explicativo del modelo escogido se calculó la razón entre el R^2 del modelo seleccionado y el R^2 máximo.

Finalmente, fueron realizados los residuos de Schoenfeld, Martingale y el Score para verificar los presupuestos del modelo final de Cox: proporcionalidad, linealidad y outliers.

Los análisis de sobrevida fueron realizados en la biblioteca survival del software R versión 2.11.8,9

Resultados

Entre abril de 2004 y Marzo de 2010 se incluyeron 96 pacientes. En los casos de insuficiencia cardíaca se administró como medicación carvedilol, enalapril, espironolactona y furosemida; amiodarona en casos de arritmia, acenocumarol, digital y losartán cuando la situación clínica lo requirió.

Los pacientes tuvieron un seguimiento promedio de 2.3 ± 1.7 años con un mínimo de 39 días y un máximo de 6.1 años (IQR de 1 y 3,5 años).

La edad promedio fue de 57 años con un rango entre 29 y 71 y un rango intercuartílico de 47.1 y 61 años (Distribución de la edad general en Anexo Fig 2)

Treinta de 96 pacientes (28.8%) fallecieron; 29 por MCV (27.8%). Siete muertes fueron súbitas (7.3%) y 22 (22.9%) fueron relacionadas. Solo un paciente falleció por causa no cardiovascular (neoplasia).

Ningún paciente recibió terapia de resincronización; en 4 pacientes se implantó un marcapaso definitivo y 4 recibieron un cardiodesfibrilador implantable. Un paciente presentó un accidente cerebrovascular y 1 paciente recibió un trasplante cardíaco exitoso en el 2008.

Las características basales clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas de las variables dicotómicas con sus categorías y el p valor se observan en Tabla 1 y la distribución de las variables cuantitativas en la tabla 2.

Tabla 1: *Análisis descriptivo de las variables cualitativas seleccionadas y sus categorías en 42 pacientes portadores de miocardiopatía chagásica crónica.*

	Categorías	vivos		muertos		p valor
		N	%	n	%	
Sexo	Masculino	38	57.6	24	80.0	0.058^a
	Femenino	28	42.4	6	20.0	
Internación Previa	Con	31	47.0	22	73.3	0.029^a
Síncope	Con	14	22.2	6	24.0	0.918 ^a
Clase Funcional	III-IV	38	57.6	24	80.0	0.058^a
	I-II	28	42.4	6	20.0	
FA	Con	11	16.7	8	26.7	0.296 ^c
BCRD	Con	14	21.5	4	13.3	0.505 ^a
HBAI	Con	4	6.2	2	6.7	1.00 ^c
BCRD-HBAI	Con	12	18.5	7	23.3	0.783 ^a
BCRI	Con	8	12.3	4	14.3	0.581 ^c
EVF	Con	34	52.3	23	79.5	0.025^a
TV	Con	14	21.5	8	28.6	0.637 ^c
Trast. Repolarización	Con	17	26.2	5	16.7	0.449 ^a
Bajos voltajes	Con	6	9.2	6	20.0	0.186 ^c
BS	Con	6	9.2	2	6.7	1.00 ^c
Dilatación AD yVD	Con	13	20.0	17	58.6	<0.001^a
Disfunción de VD	Con	14	21.9	13	44.8	0.044^a
Disquinesia	Con	7	10.8	1	3.6	0.428 ^c
Hipocinesia	Con	52	80.0	25	92.6	0.215 ^c
Trombo	Con	0	0.0	1	3.4	0.309 ^c

Ref: ECG :variables Electrocardiográficas. FA :fibrilación auricular, BCRD: bloqueo completo de rama derecha, HBAI: hemibloqueo anterior izquierdo,BCRD- HBAI: bloqueo de rama derecha y hemibloqueo anterior izquierdo, BCRI: bloqueo completo de rama izquierda, EVF:extrasístoles ventriculares frecuentes, TV :taquicardia ventricula, BS: bradicardia sinusal, Trast.Repolarización Trastornos de la Repolarización, Dilatación AD y VD dilatación de aurícula y ventrículo derechos.p valor por a: chiq test, c: Fisher's exact test.

Tabla 2 : *Descripción de las variables cuantitativas entre los sobrevivientes y fallecidos .*

VARIABLES		vivos	muertos	p valor
Edad	Mediana(IQR)	59.0 (51-61)	52.0 (43-57.8)	0.013^a
DDVI	Media (SD)	63.6 (5.2)	66.3 (7.7)	0.049^b
Dilat. AI	Media (SD)	46.9 (7.5)	49.1 (5.8)	0.201 ^b
FAC	Mediana(IQR)	22.5 (17-30)	18 (13.5-24.8)	0.039^a

Ref,: Diametro Diast VI: diámetro diastólico Ventricular Izquierdo, Dilat. de AI: Dilatación de Aurícula Izquierda, FAC: Fraccion Acortamiento ventricular Izquierdo, SD: Desvio estándar, IQR: Rango Intercuartílico, p valor por a: Ranksum test y b: t-test

En los pacientes que fallecieron predominó el sexo masculino y se hallaban en su mayoría en clase funcional III y IV. Más de la mitad de los pacientes presentaron extrasistolia ventricular frecuente y el 50% de ellos falleció en el seguimiento. Las demás variables electrocardiográficas estuvieron distribuidas en forma similar entre los pacientes fallecidos y aquellos que sobrevivieron (Tabla1)

Con respecto a los hallazgos ecocardiográficos los pacientes fallecidos presentaron mayor dilatación VI y Auricular izquierda (Anexo Fig 3) y menor fracción de acortamiento del VI (Anexo Fig 4), similar a lo que ocurre con la dilatación de las cavidades derechas y la disfunción del VD, finalmente el grupo de fallecidos resultó ser más joven (Tabla 2).(Anexo Fig 5)

Se realizó el análisis de Kaplan Meier por las categorías de cada una de las variables. En la Fig1 se pueden observar las variables que demostraron diferencias

significativas entre sus categorías. El comportamiento de las curvas demuestra que salvo la EVF, en las restantes variables, el comportamiento fue similar durante el primer año, comenzando a diferenciarse a partir de los dos años. La sobrevida general de la población se puede observar en el Anexo (Fig 1)

Pertenecer al sexo masculino determinó una sobrevida del 64% mientras que para el sexo femenino la sobrevida alcanzó el 80% a los dos años.

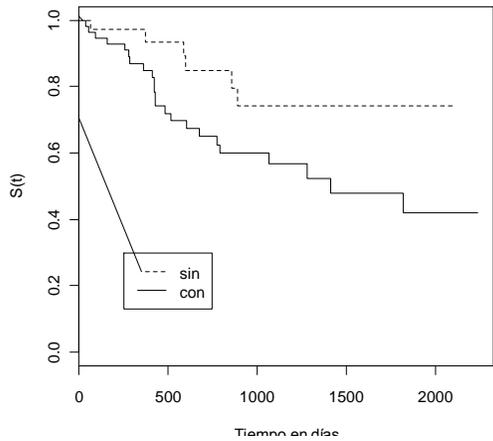
Los pacientes con antecedentes de internaciones a su ingreso mostraron una diferencia significativa entre las dos categorías: aquellos con historia de interurrencias solo sobrevivió el 33.6% al final del seguimiento, mientras que en el subgrupo sin antecedentes, la sobrevida alcanzó el 73.4%.

La CF al ingreso resultó determinante de riesgo: para las CF III-IV la sobrevida cayó al 57.5% a los dos años y al 35% hacia el final del seguimiento. Mientras que en la CF I-II fue del 81.5% y del 70% para iguales períodos respectivamente.

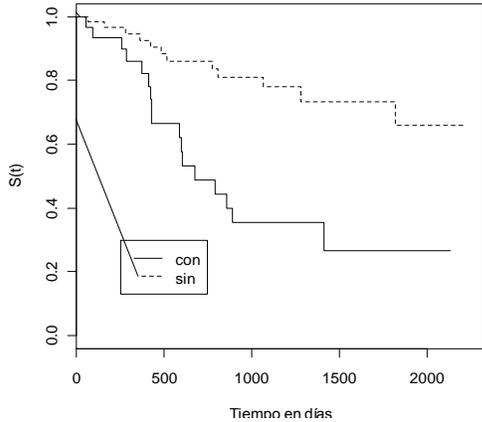
La presencia de dilatación de cavidades derechas a los dos años diferenció un subgrupo con una sobrevida del 44% vs un 83.6 % de los pacientes con ausencia de la variable. Esta diferencia se mantuvo hasta el final del seguimiento siendo la relación del 26.6% vs 73.4% respectivamente. La disfunción del ventrículo derecho mostró un comportamiento similar durante el primer año entre aquellos que la presentaban vs su ausencia (88.4% vs 89%). Hacia los dos años y medio las curvas se diferenciaron, con una relación de 43% y 75.3% respectivamente.

Fig 1: Gráficos de Kaplan-Meier de las principales variables categóricas analizadas

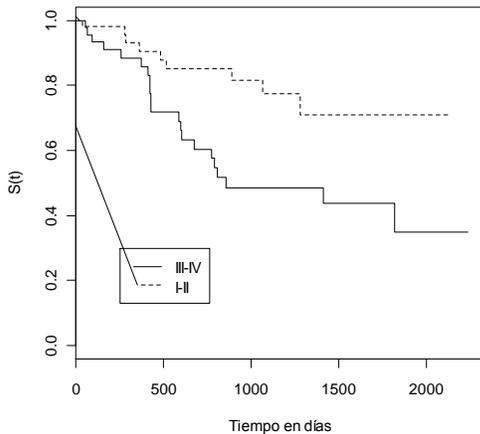
Extrasístoles Ventriculares Frecuentes



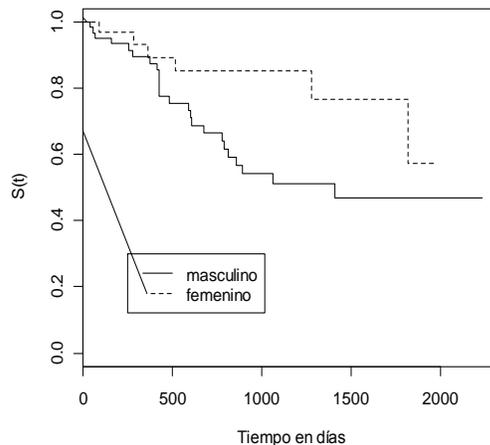
Dilatación de Cavidades Derechas



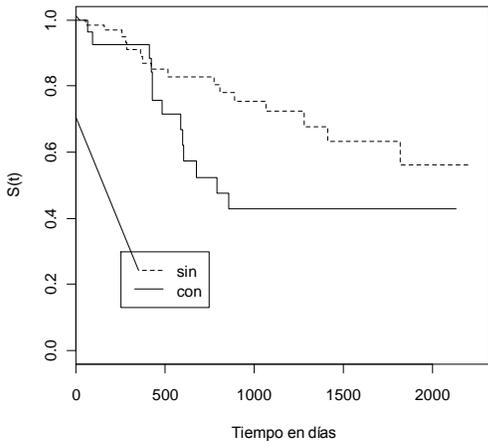
Kaplan-Meier CLASE FUNCIONAL



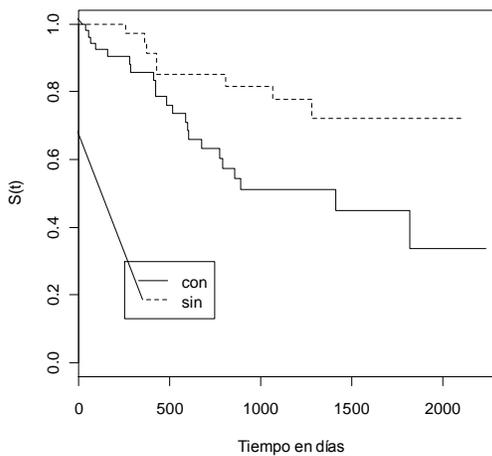
Kaplan-Meier Sexo



Disfunción Ventricular Derecha



Internaciones Previas



Análisis univariado de Cox:

Los resultados de este análisis pueden observarse en la Tabla 3.

Tabla 3 Razón de riesgos de factores asociados a mortalidad en pacientes con miocardiopatía chagásica

Variables	Análisis univariado	
	RR	p valor
Edad	0.96	0.039
Sexo masculino	2.45	0.032
Con internaciones	2.81	0.010
Clase Funcional III-IV	2.86	0.008
Presencia de EVF	2.46	0.049
FAC	1.07	0.009
Con disfunción VD	2.08	0.049
Dilatación AD y VD	3.82	0.0004

Ref: EVF: Ventricular Frecuente, FAC: fracción de acortamiento vehicular izquierdo, AD: aurícula derecha, VD: ventrículo derecho. RR: razón de riesgo.

La edad resultó en esta población una variable protectora: vemos que el riesgo de morir por cada año, disminuye casi un 4% con el avance de la edad.

El sexo masculino presentó un sobre riesgo de fallecer cercano a 2,5 veces más que el riesgo de pertenecer al sexo femenino.

El antecedente de internaciones determinó una mortalidad 2.8 veces mayor que la de aquellos sin historia de interurrencias e idéntico comportamiento presentó la CF III-IV al ingreso comparadas con las clases menos sintomáticas.

La dilatación de las cavidades derechas significó un riesgo 3.8 veces mayor que el de los pacientes que presentaban sólo dilatación ventricular izquierda. Así

también la disfunción del VD, aumentó 2 veces dicha probabilidad, dejando en evidencia, ambas variables, subpoblaciones con diferente sobrevida.

Una FAC disminuída se asoció con mayor mortalidad en el seguimiento (7% más por cada punto de caída en el porcentaje de acortamiento ventricular).

Los trastornos de conducción de las ramas del Haz de His, estuvieron presentes proporcionalmente en ambos grupos de pacientes y no se asociaron a mortalidad. Sólo la presencia de EVF diferenció dos poblaciones con diferente sobrevida (42% vs 73.4%). El análisis de los residuos y su gráfico se observan en el Anexo (Tabla 1 y Fig. 6 respectivamente) demostrando que se hallaban distribuidos igualmente a lo largo del tiempo.

Análisis Multivariado de Cox:

El modo de implementar el ingreso de las variables significativas al análisis multivariado fue el siguiente: primero las variables demográficas: Sexo y edad junto a una de las variables clínicas de mayor jerarquía pronóstica como el antecedente de internación previa, allí, vemos en la Tabla 4 que el R^2 de dicho modelo clínico llegó al 20,2%, luego se asociaron Sexo y Edad con la otra variable clínica de gran importancia como fue la clase funcional, excluyendo de este análisis a la internación previa, se obtuvo como resultado similar a lo hallado previamente 20%. Por lo tanto se corrió un tercer modelo asociando todas las variables de importancia clínica juntas: Sexo, Edad, CF e internación previa alcanzando un R^2 del 24.6%. Ahora si a este modelo clínico sumamos variables de los métodos complementarios como la Dilatación de las cavidades derechas y las EVF, se llega así a un R^2 de casi 30%. donde podemos mejorar el poder de explicación del modelo. Se decidió dada la importancia de la variable sexo, a pesar de la pérdida de su significación, mantenerla en todos los modelos seleccionados.

En la Tabla 4 se presentan los resultados del análisis multivariado de Cox,

Tabla 4: Razón de riesgos e intervalos de confianza de los distintos modelos asociados a mortalidad en pacientes con miocardiopatía chagásica

Variables	Categorías	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3			Modelo 4		
		HR	IC(90%)		HR	IC(90%)		HR	IC(90%)		HR	IC(90%)	
Sexo	Masc. vs Fem.	2,411	0,974	5,967	2,064	0,821	5,189	2,320	0,923	5,830	1,653	0,641	4,267
Edad	-	0,956	0,922	0,990	0,948	0,912	0,986	0,947	0,910	0,984	0,958	0,919	0,998
Intern. Previa	Si vs no	3,564	1,556	8,164	-	-	-	2,599	1,083	6,235	2,163	0,871	5,373
CF	III-IV vs I-II	-	-	-	3,628	1,570	8,384	2,574	1,074	6,171	2,395	0,953	6,018
ADyVD dilat.	Si vs no	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,412	1,093	5,325
EVF	Si vs no	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,773	0,689	4,562
R ²		20,20%			20,00%			24,60%			29,60%		

Nota:

Inter. previa: internación previa, CF: Clase Funcional, EVF: extrasitios ventriculares frecuentes, AdyVD : dilatación de aurícula y ventrículo derechos

Modelo 1: Sexo+ Edad+Internacion Previa

Modelo 2: Sexo+Edad+ Clase funcional

Modelo 3: Sexo + Edad + InternacionPrevia+Clase Funcional

Modelo 4: Sexo+Edad+ InternacionPrevia+Clase Funcional +ADyVD.dilat.+EVF

Finalmente en el análisis multivariado de Cox el modelo que mejor ajuste tuvo fue el que combinó: la Edad, la Clase funcional III-IV al ingreso y la presencia de dilatación ventricular derecha, con un R^2 cercano al 30%, perdiendo significación el sexo, las EVF y el antecedente de internaciones previas.

Discusión

La identificación de marcadores de empeoramiento pronóstico como son la instauración de la miocardiopatía en pacientes jóvenes, la clase funcional III-IV y la presencia de dilatación de las cavidades derechas puede significar un avance en identificar aquellos pacientes que pueden beneficiarse de intervenciones más tempranas y agresivas.

Es decir si a variables de obtención instantánea en el consultorio médico, sin costos, como es el interrogatorio o clasificar al paciente acorde a su disnea en la vida habitual, le sumamos variables de los estudios complementarios no invasivos, de rutina como el ECG y el Ecocardiograma podemos obtener un modelo de riesgo de gran utilidad.

Aunque el número de pacientes seguidos fue pequeño, los resultados fueron consistentes, en general de acuerdo con la literatura en esta área.

Prata y Chapadeiro, basados en una amplia experiencia clínica en el seguimiento de pacientes portadores de la enfermedad de Chagas, consideran que el pronóstico de la fase crónica asintomática es bueno. El pronóstico se ensombrece cuando aparece la insuficiencia cardiaca. Si la insuficiencia cardiaca se inicia *antes de los 30 años de edad el pronóstico es pobre*.¹⁰

Sólo dos estudios previos asignaron a la edad un valor pronóstico para mortalidad, evidenciando mayor riesgo a medida que avanza la edad de los pacientes ^{11,13} mientras que en la experiencia de Mady y col ¹⁴ estudiando grupos

con edades promedios bajas (40 años) no hallaron diferencias respecto de la edad de los fallecidos, esto ocurrió en la población severamente comprometida de Dib y

50

col₁₅ donde analizando predictores de mortalidad en un grupo de pacientes derivados para trasplante cardíaco la edad perdió significación frente a la necesidad de inotrópicos. En la experiencia de Manzullo sobre 5.710 pacientes la mortalidad fue más frecuente en el grupo etáreo entre los 40 a 50 años.¹⁶

El efecto de la edad encontrado en este estudio puede estar relacionado a diferentes tiempos en el padecimiento de la dolencia, variable esa que no fue posible obtener.

La CF grados III-IV de la NYHA al ingreso, fue marcadora de mayor mortalidad que la I-II. No existen dudas sobre la importancia de la variable, para la mayoría de los autores ¹¹⁻¹³ evidenciando una clara diferencia en la sobrevida para cada una de las categorías.

El compromiso del ventrículo derecho ha sido descrito en estadios tempranos de la ECH ^{17,18}. En el presente estudio, el comportamiento del corazón derecho resultó un marcador de diferente sobrevida, pues su deterioro (dilatación y/o disfunción presente en el 30% de los pacientes) determinó claramente grupos con alta mortalidad en el seguimiento. En concordancia con ello, todos nuestros pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca lo hicieron en la forma congestiva, con gran falla derecha manifestada por: hepatomegalia severa, edemas de miembros inferiores e ingurgitación yugular. En la experiencia de Nunes y colaboradores¹⁹ hallaron la disfunción ventricular derecha, como predictor de sobrevida en pacientes con miocardiopatía chagásica.

Asimismo, la mortalidad general de este grupo fue igual a la mortalidad de nuestra muestra (28%) aunque en nuestra experiencia la prevalencia de clase funcional III-IV fue mayor (64.5%) y quizás esto se correlaciona con la escasa signo-sintomatología de los pacientes de Dib. Este autor postula que el mayor riesgo de la miocardiopatía chagásica en comparación con las de otras etiologías se deba al frecuente compromiso del ventrículo derecho, imprimiéndole peor pronóstico aún ante el mismo grado de dilatación ventricular.¹⁹ En nuestro caso por criterio de inclusión todos los pacientes presentaban dilatación ventricular izquierda a su ingreso y en muchos de ellos dicho ventrículo era disfuncionante (evidenciado

por la clínica el 64.5%), vale considerar entonces que ante un deterioro probado del corazón izquierdo la presencia del compromiso de cavidades derechas le

51

agrega una variable de mayor riesgo al modelo de sobrevida y se transforma en un dato de pronóstico ominoso. Estos hallazgos muestran que en la ECH existe una miocarditis de naturaleza inflamatoria y fibrosis progresiva que afecta el miocardio de ambos ventrículos.

En un área de fibrosis ventricular la conducción del impulso eléctrico no es homogénea y puede ser el principal factor causal de taquicardia ventricular (TV) ²⁰. Una TV no sostenida es de riesgo especialmente ante la presencia de disfunción ventricular ²¹. En nuestra experiencia, probablemente la TV haya sido subestimada por la ausencia de estudios de electrocardiografía dinámica de 24 hs (Holter) a diferencia de su asociación con mortalidad demostrada en los trabajos de Rassi y de Viotti y col.^{11,12}

El antecedente de internaciones del paciente, determinó un grupo con un riesgo significativamente mayor de mortalidad que aquellos sin interurrencias previas, este hallazgo fue similar a lo hallado en miocardiopatías dilatadas de otros orígenes.²²

A diferencia con otros autores ^{11,12,15} ninguna de las variables electrocardiográficas, salvo la presencia de EVF, en el ECG basal se relacionaron con mayor mortalidad durante el seguimiento. Las mismas perdieron valor pronóstico cuando se las analizó en pacientes en CF I-II ¹¹ o conjuntamente con otras variables de peso en pacientes con mayor deterioro.

Nuestro modelo tiene algunas limitaciones. Pese al bajo número de pacientes y de ser unicéntrico, los controles fueron efectuados por los mismos investigadores hasta el final del seguimiento, garantizando una buena calidad de las evaluaciones. En adición a ello, creemos que estos pacientes son representativos de otras áreas de Argentina o de América del Sur.

Por otra parte, el modelo final no incluyó la Fracción de Eyección, variable descripta reiteradamente en la bibliografía ^{11,12,13} como predictora de mortalidad, pero en nuestro caso sólo en la mitad de la población dicha variable se hallaba presente. Por este motivo fue excluida del análisis al reducir el número de pacientes con el set completo de variables para el modelo final.

No evaluamos el efecto de la terapia para la insuficiencia cardíaca en la sobrevida de estos pacientes, ya que el tratamiento no fue controlado, si bien fue

52

acorde con las manifestaciones y severidad de la enfermedad y cambió durante el seguimiento.

En vista de que todos nuestros pacientes presentaron dilatación ventricular izquierda, el comportamiento de las cavidades derechas, fue la variable que, junto a la clase funcional y la edad, configuraron el modelo final con valor pronóstico para mortalidad.

Estos hallazgos pueden ser útiles para predecir diferentes riesgos y las probabilidades de sobrevida en pacientes con miocardiopatía chagásica, y así se pueden direccionar y facilitar los recursos terapéuticos de difícil acceso en la actualidad como la implantación de marcapaso definitivo, cardiodesfibrilador implantable, cardiomioplastía o derivación a trasplante cardíaco. Para los casos terminales de cardiopatía chagásica crónica, principalmente de insuficiencia cardíaca irreducible, el trasplante cardíaco se presenta como solución.

Llamativamente existe la paradoja que la sobrevida luego del trasplante cardíaco en estos pacientes, es mejor que la de aquellos trasplantados con otras miocardiopatías, ^{23,24} por lo tanto el hecho de conocer los pacientes de mayor riesgo permitiría poder guiar las decisiones para adoptar recursos terapéuticos tan limitados al día de hoy, como lo es un trasplante.-

Un problema mayor en el escenario de la Enfermedad de Chagas continúa siendo el de aliviar los síntomas, prevenir las complicaciones mayores de la enfermedad (particularmente, la muerte súbita) y mejorar la calidad de vida de los pacientes gravemente enfermos. Obviamente, el determinar con mayor precisión el pronóstico sería mucho más importante para el clínico, si este contara con la posibilidad de modificar el curso de la infección con mayor éxito que en la situación actual.

Bibliografía

1. Organización Panamericana de la Salud. *Department of Control of Neglected Tropical Oiseases (NTO) Oficina Regional de la Innovative and Intensified Disease Management.* Organización Mundial de la Salud. OPS/HDM/CD/425-2006. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Americas. 2006.
2. Segura EL. 2002. El control de la enfermedad de Chagas en la República Argentina. En: El control de la enfermedad de Chagas en los países del cono sur de América. Historia de una iniciativa internacional, 1991/2001, Silveira AC y col., Organización Panamericana de la Salud: Cap 2, pag 45.
3. Esquivel M y Segura E. 1994. Estimación del número de infectados chagásicos en Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*, 54: 91-92.
4. Oliveira MT Jr, Canesin MF, Munhoz RT, del Carlo CH; Seipioni A, Ramirez JA, Barreto AC. 2005. Major clinical characteristics of patients surviving 24 months or more after hospitalization due to decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol* 84:1136-1140.
5. Kuschner E, Sgammini H, Castro R, Evequos C, Ledesma R, Brunetto J. 1985. Evaluation of cardiac function by radioisotopic angiography in patients with chronic Chagas cardiopathy. *Aeq Bras Cardiol* 45: 249-256.
6. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, De Maria A, Devereux R, Felgenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, et al. 1989. Recommendations for quantification of the left ventricular by 2-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2:358-367.
7. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Freigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I. 2005. Doppler echocardiography index guidelines and standards comité and the chamber quantification writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiologist. *J Am Soc Echocardiogr* 18:1440-1463
8. R Development Core Team (2010). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
9. Terry Therneau and original R port by Thomas Lumley (2009). survival: Survival analysis, including penalised likelihood.. R package version 2.35-8. <http://CRAN.R-project.org/package=survival>

10. Chapadeiro E. Clinical evolution and morbi-mortality in Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;94 Suppl 1:309-10
11. Rassi A Jr; Rassi A; Rassi S. 2007 Predictors of Mortality in Chronic Chagas Disease. A systemic Review of Observational Studies. *Circulation*: 115;1101-1108.
12. R Viotti, C. Vigliano, B. Lococo, G. Bertocchi, M. G. Alcarez and A. Armenti H. 2005. Clinical Predictors of chronic Chagasic Myocarditis Progression *Rev. Esp. Cardiol.* 58:1037-44.
13. Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F, Fuenmayor AM, Molina C, Gonzales R, Martinez O. 1985. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol* 8:45-56.
14. Mady Ch, Cardoso RHA, Pereira Barretto AC, Lemos da Luz P, Bellotti G, Pileggi F. 1994. Survival and Predictors of Survival in patients with Congestive Heart Failure Due to Chagas' Cardiomyopathy. *Circulation* 90: 3098-3102.
15. Dib JA, Bestetti RB, Freitas PF, Theodoropoulos TAD, Cardinalli-Neto A, Cordeiro JA. 2009. Predictors of all-cause mortality for patients with Chagas' cardiomyopathy listed for heart transplantation. *Int J Cardiol* 136:162-164.
16. Manzullo E y Chuit R. Risk of Death Due to Chronic Chagasic Cardiopathy *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 94, Suppl. I* :317-320.
17. Cianciulli T, Lax J, Saccheri M, Papantoniou A, Morita L, Prado N, Dorelle A, Riarte A y Prezioso H 2006. Early detection of left ventricular diastolic dysfunction in Chagas' disease. *Cardiovascular Ultrasound* 4:18

18. Marin Neto JA, Bromberg Marin G, Pazin-filho A, Simoes MV, Maciel BC. 1998. Cardiac outcome impairment and early myocardial damage involving the right ventricular are independent phenomena in Chagas disease. *Int J Cardiol* 60:261-269.
19. Nunes M do C P, Rocha M O, Ribeiro A L, Colosimo E, Rezende R, Carmo G A, Barbos M 2008. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas cardiomyopathy. *Int. J of Cardiol* 127: 372-374 .
20. de Paula AAV, Horowitz LN, Miyamoto MH, Pinheiro R, Ferreira DF, Terzian AB, 1990. Angiography and electrophysiology substrate of ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis. *Am J Cardiol* 65:360-363.
21. Rassi Jr, Rassi SG, Rassi A. 2001. Sudden death in Chagas disease. *Arq. Bras Cardiol* 76: 85-96
22. Fairman E, Thiere J, Rodriguez L, Blanco P, Guetta J, Fernandez S, Marturano M, Botto F, Borracci R. 2009. Consejo de Emergencias Cardiovasculares. Area de Investigación, Sociedad Argentina de Cardiología. *Revista Argentina de Cardiología*. Enero-Febrero 2009 vol 77 N° 1.
23. Bocchi E A, Bellotti G, Mocelin A O. Heart cardiomyoplasty in South America. *Ann Thorac Surg* 1996: 61:1727-1733.
24. Bocchi E A, Fiorell A, The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *T. Cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg* 2001:71:1833-1838

6.CONCLUSIONES FINALES

La miocardiopatía chagásica crónica es la causa de prácticamente toda la carga de la enfermedad causada por la infección por *Trypanosoma cruzi*

Pocas veces en la práctica médica se presenta un paciente joven con una seria limitación en su vida diaria, en plena edad activa, impedido de trabajar, muchas veces único sostén de una familia numerosa y con hijos pequeños aún. Llega a la consulta con una pobre clase funcional, con un diagnóstico muchas veces reciente de Enfermedad de Chagas y con el deterioro ya instaurado, es decir el médico y el paciente en cuestión de días se enfrenta a un diagnóstico y un pronóstico ominoso, solo compartido con algunas neoplasias. Resulta imperativo conocer en que grupo de riesgo se encuentra el paciente y guiar los recursos terapéuticos a nuestro alcance.

Las drogas pueden mejorar la función ventricular o suprimir las arritmias ventriculares complejas, así como la implementación de un marcapaso definitivo o un desfibrilador implantable, pueden prolongar algo la sobrevivencia de estos pacientes pero no podemos aún detener el progreso de la enfermedad.

Entonces, en la Enfermedad de Chagas con compromiso miocárdico es posible determinar mayor riesgo de mortalidad en pacientes jóvenes con inadecuada clase funcional y agregado al ya presente compromiso izquierdo, la dilatación de las cavidades derechas.

Podemos dividir en tres secciones este capítulo ***Lo hecho, lo que no se hizo y lo que haremos*** más allá de ese trabajo, en un futuro cercano

LO HECHO

El hecho que la enfermedad en nuestra experiencia haya sido más mórbida en los pacientes jóvenes da lugar a varias especulaciones: como ocurre en otras patologías la aparición de la miocardiopatía antes de los 30 años de edad le confiere una carga de mal pronóstico a este grupo etario.

La Enfermedad de Chagas implica alteraciones vasculares en diferentes lechos y con múltiples “parches” de fibrosis que recuerdan al compromiso miocárdico del paciente coronario, en este escenario aquel con mayor edad, tuvo tiempo y pudo desarrollar circulación colateral, mientras que el paciente joven no consigue hacerla, porque le faltó tiempo y es por ello, que resulta más mórbida la patología en ellos.

Otra consideración a tener en cuenta es el tiempo desde el comienzo de la sintomatología, es decir el comienzo de la insuficiencia cardíaca, antes de la existencia de los inhibidores de la enzima convertidora, se establecía que las probabilidades de fallecer eran altas a los dos años del comienzo de los síntomas, Luego con la terapia actual ese tiempo de sobrevida se ha modificado para bien, con una reducción que llega al 30 y el 40%. Podríamos especular que en nuestro caso, que no contamos con el dato, los pacientes de más edad se infectaron más tardíamente y comenzaron su padecimiento más tarde.

Una pregunta más a realizarnos es: dado que el genio de la enfermedad es diferente, por lo que podemos observar familias en cuyo seno existen varios integrantes fallecidos por MS con esta patología, si no es una cuestión de cepas cuya virulencia es mayor en esos casos en donde la muerte ocurre como manifestación temprana.

Podemos concluir que el pronóstico de los pacientes portadores de una miocardiopatía chagásica es menos promisorio que el asociado a miocardiopatías de otro origen pero llamativamente existe la paradoja que la sobrevida luego del trasplante cardíaco en estos pacientes, es mejor que la de aquellos trasplantados con otras miocardiopatías, por lo tanto el hecho de conocer los pacientes de mayor riesgo permitiría poder guiar las decisiones para adoptar recursos terapéuticos tan limitados al día de hoy, como lo es un trasplante -50,51

LO QUE NO SE PUDO

No pudimos obtener un dato relevante y de suma importancia para el análisis de supervivencia y es la fecha de comienzo de la enfermedad por lo tanto asumimos el dato de ingreso al estudio, con lo que debimos manejarnos con datos prevalentes .

No contamos en este grupo con un registro de Holter de 24 hs, por lo tanto solo se consideraron las arritmias halladas en ECG de base o por internaciones debidas a las mismas, esto significó desconocer la incidencia de arritmias malignas, lo que dió lugar a que no haya sido posible evaluar la taquicardia ventricular en toda su real manifestación e importancia..

Un problema no resuelto es la baja incidencia de estudios de Cámara Gamma en nuestro grupo, e insoluble todavía, debido a que los pacientes en su mayoría pertenecen al circuito de trabajo informal y por lo tanto sin obra social que cubra dicho estudio, esto nos impidió conocer el valor pronóstico de la Fracción de Eyección en nuestra población como debíamos.

LO QUE SE HARA

El número de pacientes fue reducido y es nuestra idea continuar ingresando pacientes y prolongar el tiempo de seguimiento de esta cohorte, pues también es de nuestro interés evaluar, además de la muerte en esta población, otros eventos, a saber: colocación de Marcapaso Definitivo (MPD), Cardiodesfibrilador implantable (CDI), Accidentes embólicos o llegar al Trasplante cardíaco. Como estos eventos pueden ocurrir más de uno y acontecer más de una vez en un mismo individuo, para saber el riesgo asociado a los diferentes tiempos tendríamos que utilizar otro tipo de abordaje, diferente al del modelo de riesgos proporcionales de Cox, que nos permitirá registrar más de un tiempo para cada paciente utilizando una estrategia de modelaje para eventos múltiples y dentro de ellos el de **Eventos Paralelos**.

También será posible, contando con un mayor número de eventos, la evaluación de las intervenciones realizadas ya sea terapia farmacológica, dispositivos implantados (MPD o CDI) y el trasplante cardíaco, y comprobar si

estas opciones de intervención tienen un efecto protector,

Contaremos de aquí en más con la realización de holter de 24 hs para todos los pacientes pues desde hace unos meses en el Centro que reclutó esta cohorte, estamos realizando e interpretando dichos registros por parte de los mismos investigadores.

FINALMENTE

La realidad es que, en nuestra experiencia, la enfermedad fue más mórbida en pacientes jóvenes con inadecuada clase funcional y asociada, al subyacente compromiso izquierdo, la dilatación de las cavidades derechas.

Por ser una patología con diferentes manifestaciones clínicas: desde el paciente totalmente asintomático y asignológico hasta aquel con insuficiencia cardíaca refractaria y necesidad de trasplante, cuya evolución entre una presentación y otra puede llevar 20 años o más, explicaría muchas de las diferencias encontradas en los datos bibliográficos. Hay que tener en cuenta cuando analizamos un artículo fundamentalmente la población seleccionada, si el mismo es prospectivo y el tiempo de seguimiento de la cohorte.

Nuestra experiencia se basó en pacientes severos con compromiso miocárdico ya instalado y se utilizaron variables demográficas y clínicas así como la de estudios complementarios no invasivos como el ECG y el Ecocardiograma, en un modelo prospectivo y podemos asumir que las variables clínicas asociadas en el modelo con una variable del Eco como es la dilatación de las cavidades derechas mejoró la predicción de riesgo de fallecer de estos pacientes.

Un tratamiento exitoso requiere usualmente del suficiente entendimiento de la enfermedad y su pronóstico, así como de la disponibilidad de opciones terapéuticas efectivas y accesibles para quienes las necesitan. Infortunadamente estas condiciones no se han dado para la mayoría de pacientes con infección crónica por *Trypanosoma cruzi* hasta hoy en día.

Estamos ante una enfermedad que se constituye en un verdadero desafío, es una infección crónica de difícil manejo y tratamiento, que plantea una importante carga de morbilidad y mortalidad para los países y la región.

- 1.-Chagas C. 1909. Nova trypanozomíase humana. Estudo sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi*; agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. Mem Inst Osw Cruz 1: 1-62.
- 2.-Mazza S. Caso de Schizotripaníosis humana observado en Jujuy. Rev. Univ. Buenos Aires, Argentina, 4:400-403. 1926
- 3.-Pan American Health Organization Scientific. The Chagas disease and the nervous system. Washington DC. Publication 547. 1994.
- 4.- JC Dias: The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review. Rev Soc Bras Med Trop 1989 22:147-156
- 5.- A L Ribeiro, MO Rocha: Indeterminate form of Chagas disease : considerations about diagnosis and Prognosis. Rev Soc Bras Med Trop 1998;31 :301-314
- 6.-Esquivel M y Segura E. Estimación del número de infectados chagásicos en Argentina. Medicina (Buenos Aires), 1994: 54 (1): 91-92.
- 7.- Estimación cuantitativa de la Enfermedad de Chagas en las Américas. .Original español. circulación restringida. 2006 . OPS/HDM/CD/425.
- 8.- Segura E. El control de la enfermedad de Chagas en la República Argentina. El control de la enfermedad de Chagas en los países del cono sur de América. Historia de una iniciativa internacional, 1991/2001, Silveira AC y col., Organización Panamericana de la Salud; 2002: Cap 2, pag 45.

- 9.- Prata A. Clinical and Epidemiological features of heart failure in developing countries. *Int J Cardiol* 2001; 80:213-219.
- 10.- Schmunis GA. The globalization of Chagas disease, ISBT Science; 2007. Series 2 (1) Pág: 6-11.
- 11.- Centers for Disease Control and Prevention (2007) Blood donor screening for chagas disease. United States, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 56: 141-143.
- 12.- Food and Drug Administration (2006) Product approval information licensing action. ORTHO T. cruzi ELISA Test System. Available: <http://www.fda.gov/cber/products/tryorth121306.htm>. Accessed 19 November.
- 13.- Ruben Storino, Jose Milei. *Enfermedad de Chagas* Cap 10 Editorial Mosby Doyma Argentina
- 14.- Prata A. Clinical and Epidemiological Features of Heart Failure in developing countries. *Int.J Cardiol* 2001; 80:213-219.
- 15.- Bellotti G, Bocchi E A, de Moraes A V , Mocelin A O, Fiorell A. In vivo detection of *Trypanosoma Cruzi* antigens in hearts of patients with chronic Chagas heart disease. *Am Heart J* 1996;131:301-307.
- 16.- Totes S Jr, Bertolucci Rocha-Rodrigues D, de Araújo Pereira G, Rodrigues V Jr. Myocardocyte apoptosis in heart failure in chronic Chagas' disease. *Int J of Cardiol* 2005; 99: 233-237.

- 17.- Cunha A B, Cunha D M, Pedroza R C. Norepinephrina and heart rate variability: a marker of dysautonomia in chronic Chagas cardiopathy. *Rev Port Cardiol* 2003; 22: 29-52.
- 18.-Petrova S B, Huang H, Factor S M.The role of endothelin in the patogenesis of Chagas”disease.*Int J Parasitol* 2001:31:499-511.
- 19.- Jörg, M. E.: Patología general de la tripanosomiasis cruzi, En Castagnino, H. E., Thompson, A. C., *Cardiopatía Chagásica*. Ed. Kapelusz, Buenos Aires, Argentina, 1980.
- 20.- Carrasco, H. A.; Palacios Prü, E.; Scorza, C.: La biopsia miocárdica. Sus aportes al conocimiento sobre la enfermedad de Chagas. *Interciencia* . 1988. 13:296
- 21.- Andrade, S. G.; Freitas, L. A. R.: Alterações ultraestruturais da miocelula cardíaca induzidas pela degeneração intracelular do T. cruzi. XI Reuniao Anual de Pesquisa Básica em Doença de Chagas. Caxambú, Brasil, 1984.
- 22.- -. C, Mady, R.A. Cardozo, A. C. Pereira Barreto, P. Lemos da Luz,G. Bellotti, F. Pilleggi. Patients with Congestive Heart Failure Due to Chagas Cardiomyopathy. *Circulation* 1994;90.; 3098-3102.
- 23.- HA Carrasco,L Guerrero,H Parada,LR Perichi,RA Espinosa. Ventricular Arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic chagasic patients.*Int J Cardiol* 1990;28:35-41.
- 24.- HA Carrasco,L Guerrero,H Parada,LR Perichi,RA Espinosa. Ventricular Arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic chagasic patients.*Int J Cardiol* 1990;28:35-41.

25.- FM Martinelli, SF De Siqueira, H Moreira Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in Chagas´disease versus non-Chagas´disease. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23:1944-1946.

26.-Marin-Neto J A, Andrada Z A. Why is there predominance of right heart failure in Chagas´disease? Arq Bras Cardiol.1991; 57:181-183.

27.- E.Fairman, J. Thierer, L. Rodriguez, P. Blanco, J. Guetta, S. Fernandez, M. Marturano, F. Botto, R. Borracci. Consejo de Emergencias Cardiovasculares. Area de Investigación, Sociedad Argentina de Cardiología. Revista Argentina de Cardiología. Enero-febrero 2009 vol 77 N° 1.,

28.- Betestti A C, Muccillo G. Clinical course of Chagas´Heart Disease comparison with dilated cardiomyopathy. Int J Cardiol.1997; 60:187-193.A

29.-Ahmed, R.M. Allman, GC Fonarow, TE Love, F Zannad, LJ Dell´Italia et al Incident Heart Failure Hospitalización and subsequent mortality in chronic heart failure a propensity-matched study. J Card.Fail.2008;14:211-218.

30- W Rosamond, K Flegal, K Furie, A Go, K Greenlund, N Haase et al American Heart Association Statistic Committee and Stroke Statistic Subcommittee Heart Disease and Stroke statistic 2008 update a report from the American Heart Association. Circulation 2008.

31.- Datos obtenidos del Centro Nacional Unico de Ablación e implantes de Argentina 2007 <https://cresi.incucai.gov.ar>

32.- Risk of Death Due to Chronic Chagasic Cardiopathy. E. Manzullo y R. Chuit. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 94, Suppl. I :317-320

33.- H Lastiri, J Beloscar, C Dumont, I Masuda; L Gastaldi, G Pereiro, F Diez, J San Damaso, G Dipre, E Moscardi, J Toner, F Kanter, P Morales, S Cavallo, H Balbarrey, R Nardi, J Petrucci, J Scripanti, M Doncelli, S Pezzoto. REMIDA II. Registro de miocardiopatía Dilatada en Argentina. Seguimiento de 287 pacientes. Rev. Fed. Arg. Cardiol 2005;34: 366-372

34.- R Viotti, C. Vigliano, B. Lococo, G. Bertocchi, M. G. Alcaez and A. Armenti. Clinical Predictors of chronic Chagasic Myocarditis Progression Rev. Esp. Cardiol. 2005;58(9):1037-44.

35.- A. Rassi Jr., A Rassi, W Little, S. Xavier, S Rassi, A Rassi, G Rassi, A Haslocher Moreno. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas Heart Disease. N Eng J Med 2006;355:799-808.

36.- JG Gonçalves, VJ Dias Silva, MC Calzada Borges, A Prata, D Correia. Mortality indicators among chronic Chagas patients living in an endemic area. Int J Cardiol Mar 30 2009.

37.- Anis Rassi Jr, Anis Rassi. Predicting prognosis in patients with disease: Why are the results of various so different? Int J of Cardiol 2009 04.034

38.- C, Mady, R.A. Cardozo, A. C. Pereira Barreto, P. Lemos da Luz, G. Bellotti, F. Pilleggi. Patients with Congestive Heart Failure Due to Chagas Cardiomyopathy. Circulation 1994;90.; 3098-3102.

39.- R. Bettesti, C. Dalbo, O. Freitas, L. Teno, O. Castilho, S. Noninvasive Predictors of Mortality for Patients with Chagas Disease: A Multivariate Stepwise Logistic Regression Study. Cardiology 1994;84:261-267.

- 40.- AL Ribeiro: Eletrocardiografia na doença de Chagas.Rev Soc Bras Med Trop 1994;27:52-54.
- 41.-RA Espinosa, LR Perichi, HA Carrasco,L Guerrero,H Parada Prognosis indicators of chronic chagasic cardiopathy.Int J Cardiol 1991,30:195-202
- 42.-Jr A Rassi,A Rassi, SG Rassi: Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies.Circulation 2007;115 :1101-1108
- 43.- R Bestetti and A Cardinalli-Neto Sudden cardiac death in Chagas"heart disease in the contemporary era.Int J of Cardiol 2008. 131: 9-17.
- 44.-Nunes M D,,Barbosa M M, Riveiro A L , Brum V A, Rocha M O, Lombardi F. Righth ventricular difunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy.Int J Cardiol 2008; 127:353-359
- 45.- MC Nunes, MM Barboza, LA Ribeiro,PS Calvanti, F Lombardi, MO Rocha. Cerebrovasclar events in patients with Chagas cardiomiophathy: a prospective follow up study.J Neurol Sci 2009; 278:96-101
- 46.- FG Carod-Artal, AP Vargas, M Melo Chagasic cardomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas Disease.Stroke 2005;38:965-970.
- 47.- Análise da sobrevida. Teoría e Aplicações em saúde .Editora Fiocruz.2005 .M Sá Carvalho, V Andreozzi,C Codeço, M T Serrano Barboza,S E Shimakura.
- 48.- R Development Core Team R Foundation for Statistical Computing. Manual R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2010; 3-900051-07-0 .
<http://www.R-project.org>

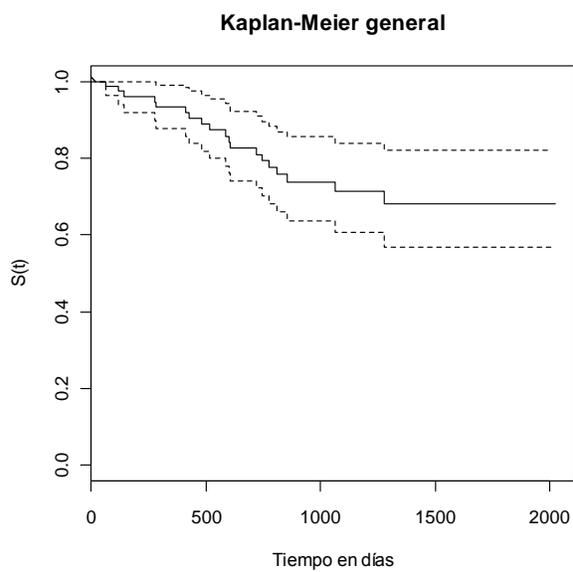
49.- Terry Therneau and original R port by Thomas Lumley. Manual: survival: Survival analysis, including penalised likelihood.2009; R package version 2.35-8. <http://CRAN.R-project.org/package=survival>.

50.- Bocchi E A, Fiorell A, The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *T Cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. Ann Thorac Surg 2001;71:1833-1838.

51.- Bocchi E A, Bellotti G, Mocelin A O. Heart cardiomyoplasthy in South America. Ann Thorac Surg 1996: 61:1727-1733.

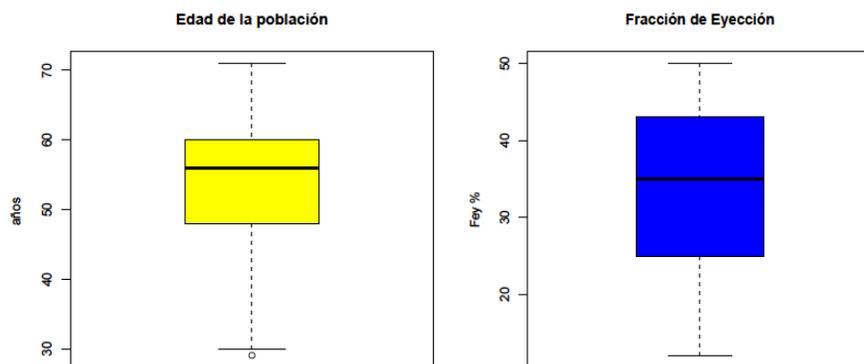
8. ANEXO

Fig 1



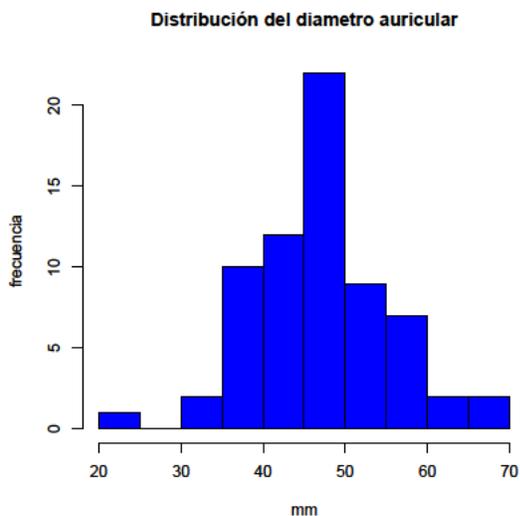
Curva de supervivencia de la población general, y sus desvíos estándar.

Fig 2



Box Plot de la edad general de la población de pacientes miocárdicos y de la fracción de eyección ventricular izquierda de pacientes con la variable presente.

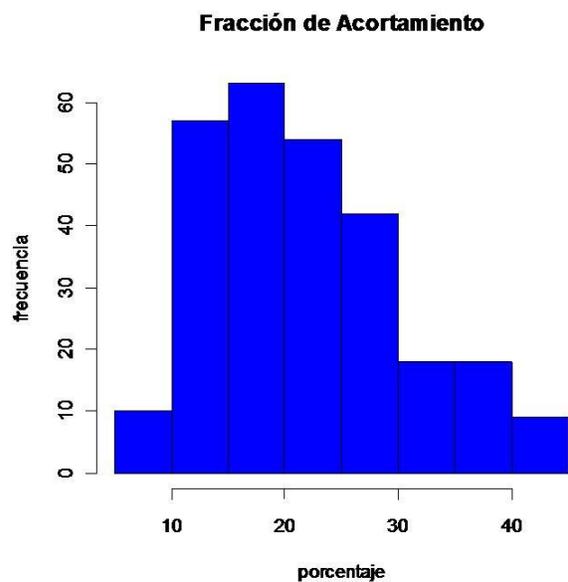
Fig 3



Distribución del tamaño auricular izquierdo de la población general.

A pesar de hallarse valores aumentados de diámetros auriculares izquierdos dicha variable no resulto asociada con mortalidad ni con eventos múltiples.

Fig 4



Distribución de la fracción de acortamiento que en los análisis univariados se asocia con mortalidad y eventos múltiples pero pierde valor y resulta excluida en el análisis multivariado. Se observan valores bajos en un alto porcentaje de la población.

Fig 5 Distribución según edad de la población general.

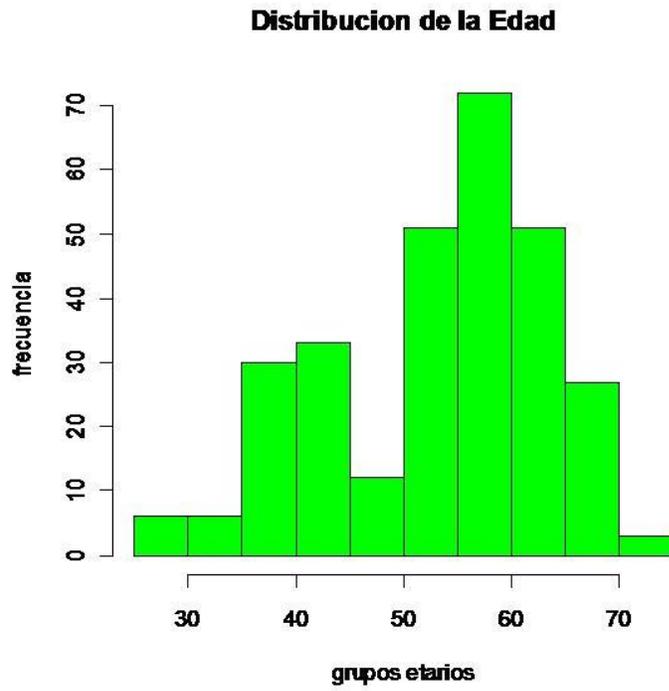
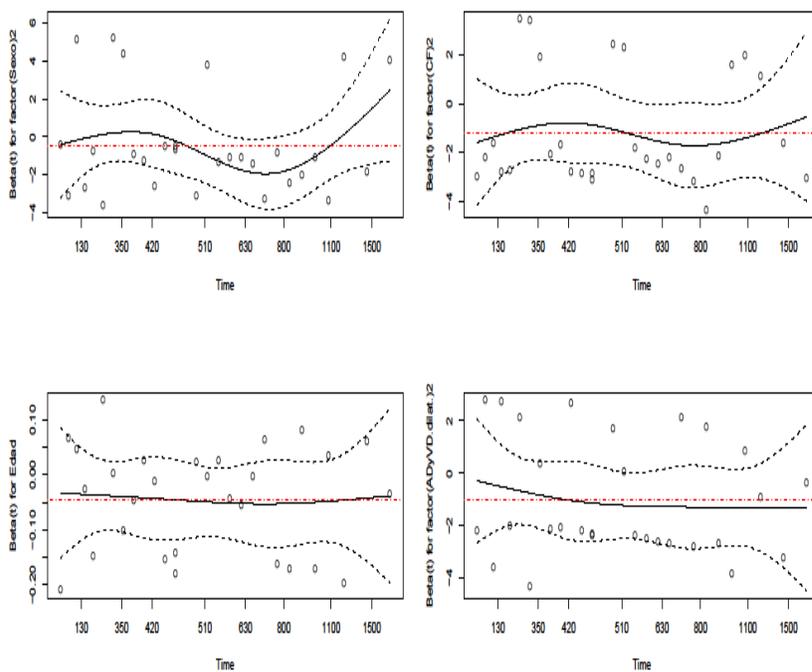


Fig 6



Análisis de los residuos de Shoenfeld de la edad, sexo, dilatación de cavidades derechas y clase funcional. Los gráficos realizados y el p valor del análisis de proporcionalidad, en cada una de las variables seleccionadas analizadas aislada y globalmente no mostraron tendencia sistemática alguna y por lo tanto no se rechazó el presupuesto de proporcionalidad.

Tabla 1 **Análisis de proporcionalidad de los residuos del modelo de Cox**

VARIABLE	P valor*
<i>C. Funcional</i>	0.908
<i>Edad</i>	0.840
<i>Dilat.AD</i>	
<i>yVD</i>	0,492
GLOBAL	0.950

