

Utilidad de la ecocardiografía/Doppler en la enfermedad de Chagas

Drs. Harry Acquatella, Juan José Puigbó, José Ramón Gómez-Mancebo, Franco Cataliotti, Iván Mendoza, Belkys Noya, Oscar Noya, Indira Sánchez

Facultad de Medicina, Universidad Central, Caracas, Venezuela

email: hacquatella@gmail.com

Hace 100 años el gran investigador brasileño Carlos Chagas descubrió la enfermedad que lleva su nombre. Desde entonces se reconoce como un gran problema de salud pública desde el sur de Estados Unidos hasta Argentina. Los programas de control profiláctico han disminuido sustancialmente el número de sujetos infectados nuevos desde unos 700 000 por año en 1990 hasta unos 41 200 por año en el 2006 (1). El diagnóstico se basa en antecedentes epidemiológicos positivos y dos o más pruebas positivas para la detección de anticuerpos específicos contra el parásito *Trypanosoma cruzi*. Tradicionalmente el electrocardiograma (ECG) ha sido el método más sencillo y eficaz para detectar daño cardíaco por la presencia de uno o más de los siguientes hallazgos (2-4): bloqueo de rama derecha, hemibloqueo de subdivisión anterior izquierda, bloqueos atrioventriculares, contracciones prematuras y/o taquicardia ventricular uni- o multiformes, bradicardia sinusal, modificaciones anormales de onda Q y del segmento ST-T. La disminución de la prevalencia de la enfermedad en algunas áreas endémicas, y en especial la migración de poblaciones rurales a zonas urbanas no-endémicas dentro o fuera del país de origen (5) ha introducido retos de diagnóstico diferencial con otras enfermedades cardíacas especialmente miocardiopatías dilatadas no-isquémicas e isquémicas. La ecocardiografía-Doppler puede brindar información de gran valor estructural y funcional (6). La presente revisión intenta actualizar la utilidad de la ecocardiografía Doppler en el diagnóstico, clasificación, detección de daño cardíaco precoz y avanzado, estimación de riesgo en morbi-mortalidad, y su ayuda en el manejo de las

decisiones terapéuticas de la enfermedad de Chagas.

HALLAZGOS CLÍNICOS

La enfermedad se puede manifestar inicialmente en una forma aguda o más comúnmente es detectada en su forma crónica. La forma aguda puede expresarse como un síndrome febril no-específico con una duración entre 2 a 8 semanas, haciéndose clínicamente manifiesta en menos del uno por ciento entre los sujetos infectados (2,3). La miocarditis chagásica aguda es infrecuente apareciendo solo entre el 1 % al 5 % de los pacientes que desarrollan la fase aguda (1 a 5 de cada 10 000 sujetos infectados (2). En general la infestación natural a través de reduvídeos ocurre desapercibida pasando a la forma crónica con expresión clínica una a varias décadas más tarde.

Los sujetos con miocardiopatía crónica chagásica (MCC) pueden ser asintomáticos o sintomáticos. La mayor parte de los investigadores combinan hallazgos clínicos, de ECG y la presencia o ausencia de cardiomegalia o disfunción sistólica en cuatro grupos de afectación cardíaca de afectación cardíaca progresiva (1), Cuadro 1, Figura 1. Recientemente el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) han propuesto adicionalmente 4 estadios progresivos para cualquier cardiopatía. (7): A (riesgo futuro de insuficiencia cardíaca (IC) sin daño estructural cardíaco), B (daño estructural cardíaco sin IC), C (daño estructural cardíaco con IC previa o actual), y D (IC refractaria), Cuadro 1. Aproximadamente unas tres cuartas partes de sujetos Chagas seropositivos

Cuadro 1

Hallazgos clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos en la miocardiopatía crónica chagásica

	Asintomático		Sintomático	
NYHA	I		II-III	IV
Estado*	A	B	C	D
ECG**	Normal	Anormal	Anormal	
BCRD (%)	-	9 - 18	34 - 40	
HBSAI (%)	-	9 - 15	23 - 39	
CPV's (%)	-	3 - 9	12 - 75	
BAV 1-2 (%)	-	2 - 5	9 - 14	
Tamaño cardíaco	Normal		Aumentado	
Aneurisma V I (%)	1,6 - 8,6		47 - 64	
Lesión postero-basal VI (%)	5,3 - 22		16 - 30	
Fracción eyección VI	Normal		Disminuida	
Función diastólica	NL	NL, PR	PR, PN, RR, RI	
Sobrevida 5 años (%)	≈ 98		≈ 85	≈ 30

Los porcentajes representan el rango de los promedios de diferentes series. BCRD indica bloqueo completo de rama derecha; HBSAI, hemibloqueo subdivisión anterior izquierda; CPV's, contracciones prematuras ventriculares; BAV 1-2, bloqueo atrioventricular de primer o segundo grado; NL, normal; PR, relajación prolongada; PN, pseudonormal; RR, restrictivo reversible y RI, restrictivo irreversible. Modificado de Acquatella (6). Reproducido Copyright 2007, American Heart Association. All rights reserved.

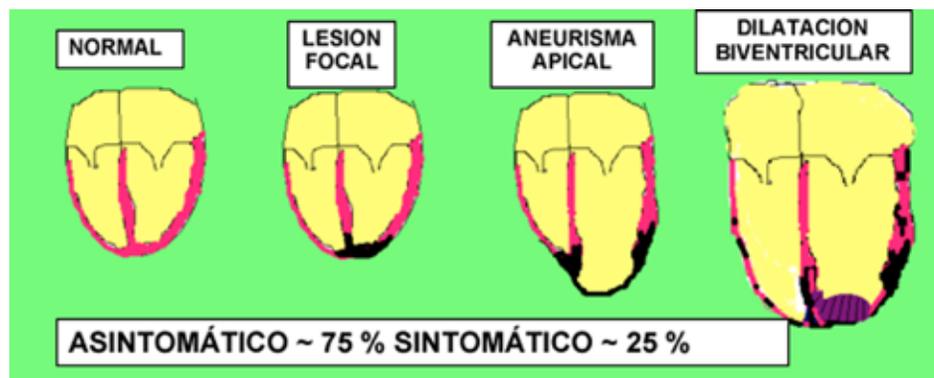


Figura 1. Miocardiopatía crónica chagásica. Esquema de la evolución por décadas de las lesiones estructurales de las paredes ventriculares por ecocardiografía. Desde la fase indeterminada aparentemente normal (izquierda) hasta la forma de dilatación biventricular (derecha), en ocasiones con trombo apical. Los segmentos indicados en negro indican regiones fibrosas de cicatriz.

son asintomáticos. Los que tienen ECG normal son referidos de estar en la fase “indeterminada” de la enfermedad (estadio A). La presencia de anomalías en el ECG implica progresión de la enfermedad (estado B). Por definición en ambos grupos no hay cardiomegalia ni tampoco disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI). Sin embargo, 10 % o menos pueden tener trastornos contráctiles regionales del VI. Los sujetos sintomáticos con daño cardíaco leve a moderado en grado funcional Nueva York Heart Association (NYHA) II o III están en estadio C, y pueden presentar arritmias, embolismo, muerte súbita y/o IC reversible (1-6,8). El ECG es anormal en la gran mayoría. El corazón está dilatado y las funciones sistólica y diastólica son anormales. Cerca de la mitad pueden tener trastornos contráctiles regionales del VI especialmente a nivel del ápex (1,3-6,9,10). Regurgitación valvular mitral y tricuspídea de grado variable son comunes. La supervivencia a los 10 años de los pacientes grupo C puede ser mayor de 50 % y hasta de 85 %, pero aquellos en IC en grado funcional NYHA IV (estadio D), no tratados tienen una mortalidad muy alta mayor de 50 % a los 2 años. La angiografía coronaria en todos los grupos es casi invariablemente normal o muestra lesiones obstructivas no significativas (1-10).

Enfermedad de Chagas aguda

Una de las series ecocardiográficas de mayor número de pacientes con enfermedad de Chagas aguda incluye 58 sujetos, entre los cuales más de la mitad tenían ecocardiogramas anormales (11). Derrame pericárdico se observó casi en la mitad, 42 %. En 10 de 12 pacientes con insuficiencia cardíaca el derrame pericárdico era de moderado a severo. De interés se encontró que casi las dos terceras partes, 63 %, tenía fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) normal. Discinesia apical o anterior estuvo presente en un 21 % y solo un 6 % tenía dilatación del VI. EL ECG fue anormal en 41 %. Cinco pacientes fallecieron, 4 de ellos en IC. Miocarditis aguda chagásica se documentó por biopsia miocárdica en 26 y por necropsia en 3 niños. En otros dos trabajos (12,13), derrame pericárdico se encontró en 7 de 8 pacientes, 3 de los cuales tenían taponamiento pericárdico.

A diferencia de la infección habitual por redivídeos que pasa desapercibida en la gran mayoría de los casos, la infección chagásica por vía oral puede originar una forma aguda de curso clínico más severo por la enorme carga parasitaria. En 107 escolares y maestros

de una escuela de Caracas infectados por ingestión de jugo de guayaba contaminado (14), tuvieron síntomas 75 %, cambios ECG en 59 %, parasitemia en 44 %, y 20 % necesitaron hospitalización. Un niño de 5 años falleció por IC. Entre los ecocardiogramas efectuados, la mitad presentaban derrame pericárdico usualmente leve, pero 2/18 tuvieron taponamiento. La función sistólica fue normal en todos. El inicio temprano de parasitocidas probablemente evitó un curso peor de esta serie. La Figura 2 muestra un paciente con taponamiento pericárdico que necesitó pericardiocentesis de urgencia. La exploración ecocardiográfica puede ser de enorme valor en todo paciente sintomático durante la fase aguda.

Enfermedad de Chagas crónica

La mayoría de las autopsias de las series iniciales fueron hechas en sujetos fallecidos en las fases terminales avanzadas de la enfermedad mostrando dilatación biventricular (1-4). Un trabajo pionero (15) llamó la atención sobre la alta frecuencia de aneurisma chagásico del VI en estos pacientes. Estos resultados fueron confirmados por otros (16,17) incluyendo una serie grande de 1 078 autopsias (18), donde el aneurisma apical se encontró en más de la mitad de los casos, más frecuentes en el sexo masculino, y con tasas similares en todos los grupos de edades (18). En 82 % se encontró la ectasia del VI, 9 % en el ápex del ventrículo derecho (VD). En otras series las tasas han variado desde 30 % hasta 92 % (3,15,17). Otras lesiones segmentarias del VI como en la cara posteroinferior se han reportado desde un 21 % (16) hasta un 33 % (3), Figura 3.

Hallazgos ecocardiográficos y de Doppler

Anormalidades anatómicas. En sujetos asintomáticos puede ser particularmente difícil diferenciar un segmento apical delgado normal de una cicatriz apical delgada. Ello podría explicar las diferentes tasas encontradas de anomalía apical entre las diferentes publicaciones (19-26). La opacificación de la cavidad del VI con contraste combinada con imaginología armónica puede ser útil en casos difíciles (19). El tamaño del aneurisma puede ser pequeño como en “sacabocado” hasta un aneurisma indistinguible del causado por un infarto miocárdico.

El promedio de prevalencia del aneurisma del VI por eco bidimensional en 920 sujetos asintomáticos (indiferenciados) o con mínimo daño cardíaco

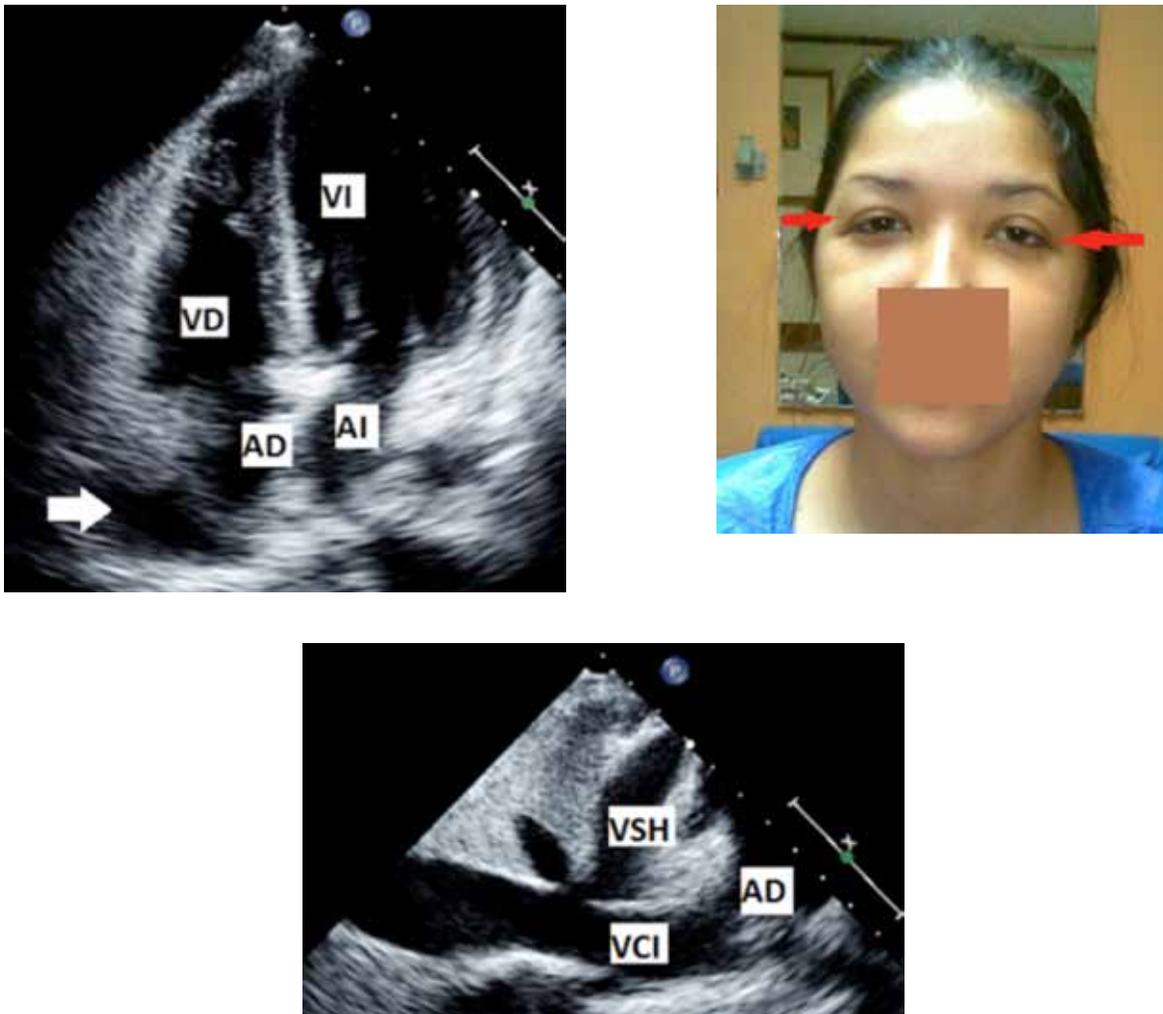


Figura 2. Enfermedad de Chagas Aguda. Panel A: Imagen de cuatro cámaras de una mujer con miocarditis aguda chagásica con derrame pericárdico y taponamiento que necesitó punción con drenaje. El tamaño de las cavidades y la función sistólica fueron normales. Puede observarse la compresión de la pared libre de la aurícula derecha. VD y VI, ventrículos derecho e izquierdo; AD y AI aurículas derecha e izquierda respectivamente. Flecha indica la compresión de la pared libre de la AD. Panel B: Ventana subcostal muestra la severa dilatación de la vena cava inferior (VCI) y de las venas supra-hepáticas (VSH) por el taponamiento pericárdico en presencia de función sistólica normal. Panel C: Severo edema bipalpebral y facial de la misma paciente al 1 mes de ingestión de jugo de guayaba contaminado con *T. cruzi*. La reacción inflamatoria generalizada con edemas puede ser mucho más acentuada por contaminación oral que por transmisión cutánea por la carga masiva parasitaria.

provenientes de varias series fue de 8,5 % (rango desde 1,6 % hasta 8,6 %) (19,22,24), y de 55 % (rango desde 47 % hasta 64 %) (22-24,26) en 242 pacientes con daño cardíaco moderado a severo, Cuadro 1, Figura 3. En un trabajo que incluyó 1 053 sujetos (25) las tasas fueron menos frecuentes, 2 % en sujetos con ECG normal y de 24 % en pacientes con ECG anormal. Por medio de un análisis de

regresión logística el aneurisma del VI fue predictor independiente de trombo mural (25).

Una complicación importante son los eventos cardioembólicos en MCC a menudo originados por trombos apicales, Figura 4. En una serie de 75 pacientes (26) estudiados por eco de superficie y transesofágico (ETE) con un seguimiento promedio de dos años, 47 % tenían aneurisma apical, 23 % tenían

trombos apicales, con una asociación significativa entre ambos para accidentes cerebrovasculares ($P < 0,01$). Los trombos intracardíacos fueron más frecuentes en los pacientes con disfunción ventricular. Adicionalmente el ETE permite detectar trombos auriculares.

Trastornos contráctiles segmentarios de las paredes del VI pueden detectarse por ecocardiografía. La más común en la pared posteroinferior con una prevalencia promedio de 20 % (rango de 5,3 % hasta 22 %) (19,22,24,27), en 1 164 sujetos asintomáticos o con daño cardíaco leve y de 23 % (rango desde 16 % hasta 30 %) (22-24) en 280 pacientes sintomáticos o con IC, Figura 3.

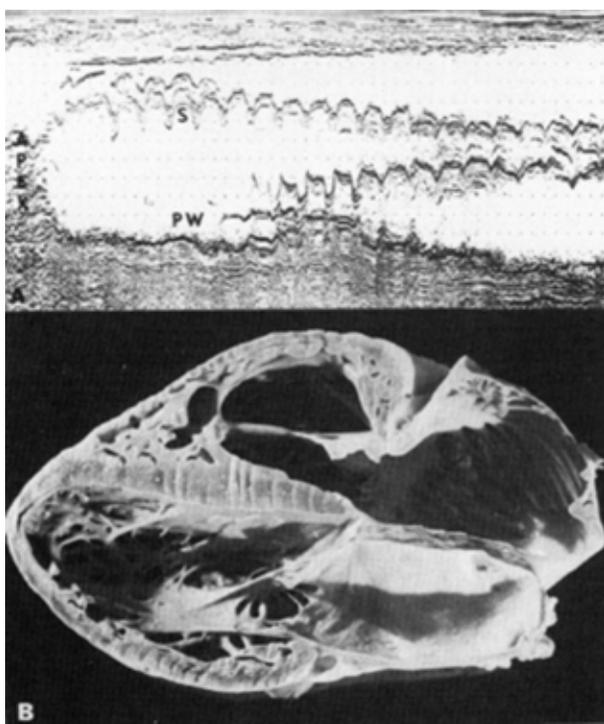


Figura 3. Ecocardiograma modo M y corte cardíaco longitudinal post-mortem de un paciente de 42 años con miocardiopatía crónica chagásica en su forma avanzada de insuficiencia cardíaca. Panel A: modo M a baja velocidad muestra la preservación relativa contráctil septal (S), contrasta con la pared no-contráctil postero-inferior delgada (PW). Panel B: Corte cardíaco eje largo muestra la cicatriz postero-inferior fibrótica adelgazada con la relativa preservación de la pared septal. El ventrículo derecho está dilatado. Las arterias coronarias fueron normales (9). Reproducido con permiso Copyright 1980, American Heart Association. All rights reserved.

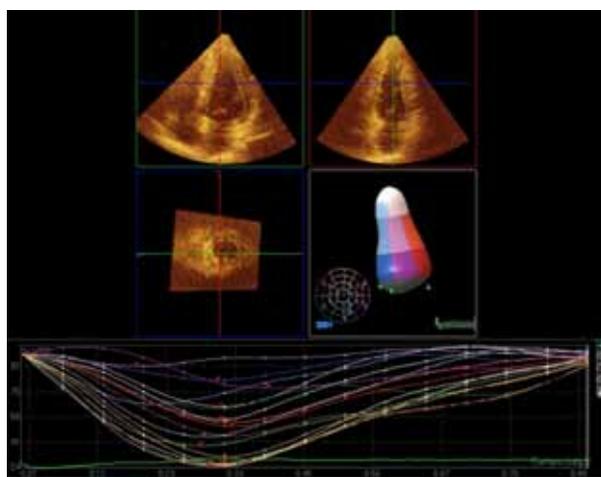


Figura 4. Panel A: Imagen de ventana apical de 2 cámaras muestra un típico aneurisma apical con un gran trombo (Flecha) en un paciente con miocardiopatía crónica chagásica que presentó embolismo en el brazo derecho como manifestación inicial. No es raro exista preservación contráctil de otros segmentos basales o medios del VI. Panel B: Evaluación de la disincronía segmentaria del VI obtenida por eco tridimensional. Puede apreciarse la preservación contráctil de los segmentos basales y medios contrastando con la discinesia apical.

Función sistólica. Los sujetos con la forma indeterminada casi invariablemente tienen función sistólica normal (19,21,28-30) aunque algunos pueden tener ecocardiogramas anormales (19). Entre 505 sujetos con ECGs normales y una FEVI promedio de 67 %, el 13 % tenían lesiones segmentarias, y 0,8 % tenían disfunción sistólica. Por el contrario 257 personas con ECGs anormales y una fracción

de eyección normal promedio de 68 %, el 33 % tenían trastornos contráctiles segmentarios y un 8 % tenían disfunción sistólica. Ambos grupos tenían dimensiones biventriculares normales en el fin de diástole (19). Recientemente se ha utilizado la técnica de imagen de Doppler tisular (conocida en inglés como DTI) que permite estimar los cambios de velocidad miocárdica durante el ciclo cardíaco. Los sujetos que tienen ECGs y ecocardiogramas normales pueden, sin embargo, tener un aumento del tiempo de contracción isovolúmica del VI (31,32) y del VD (33) como expresión de trastornos contráctiles precoces. Por consiguiente, un ECG normal no descarta la existencia de otras anormalidades cuyo significado futuro actualmente no se conoce. En pacientes con ECGs anormales la función sistólica global tiene implicaciones pronósticas importantes. En una cohorte de 538 pacientes (30) agrupados en cuatro estadios progresivos de enfermedad (A hasta D) (7) las tasas de supervivencia fueron significativamente diferentes a los 5 años de 98 %, 91 %, 45 %, y de 13 %, de acuerdo a si la FEVI era normal, levemente disminuida, o tenían IC reversible o irreversible, respectivamente.

La disfunción sistólica puede desenmascarse por medio de estrés farmacológico tanto en sujetos asintomáticos como en sintomáticos. Se ha observado una disminución de la respuesta cronotrópica, de contráctil global y regional durante ecocardiografía de estrés con dobutamina (34). Un grupo tuvo una respuesta bifásica (respuesta inicial de aumento contráctil seguido de hipocinesia a dosis altas de dobutamina), predominantemente en los segmentos posteroinferiores del VI sugestivo de miocardio viable pero disfuncional. Los posibles mecanismos que expliquen esta respuesta son varios y complejos, incluyendo disfunción beta-adrenérgica, disfunción endotelial, isquemia y daño estructural miocárdico (34). Otros trabajos han encontrado una pendiente disminuida entre la relación de la dimensión/fin sistólica durante la infusión de epinefrina (35) sugestiva de una reducción de la contractilidad del VI en sujetos con la forma indeterminada de la enfermedad, o con daño miocárdico leve, o en portadores de la forma digestiva.

Función diastólica. El daño crónico miocárdico (1,3,4,16,17,18) puede dificultar la relajación ventricular y el llenado diastólico. La disminución de la complacencia ventricular izquierda conduce a un aumento de la presión auricular izquierda,

a cambios en las velocidades de flujo venoso transmitral y venosos pulmonares, y a prolongación de los intervalos de tiempo sistólico y diastólico. La presencia de disfunción diastólica junto con niveles aumentados de péptido natriurético cerebral (BNP) permitió detectar daño miocárdico inicial (36). La combinación del Doppler pulsado (PW) de la válvula mitral, junto con las velocidades del Doppler tisular (TDI) del anillo mitral (relación E/E') permiten estimar cuatro estados progresivos de deterioro de disfunción diastólica: relajación anormal, seudonormal, y llenados restrictivos reversible y no reversible (37).

Un grupo de 169 pacientes con MCC (22) fueron divididos de acuerdo a estos cuatro estadios. Se encontró disfunción diastólica en la quinta parte de los sujetos, con una fuerte correlación entre la peor función diastólica, con aumentos de las dimensiones auricular y ventricular izquierdas, y con una disminución de la FE del VI. Una disminución de la onda E' septal TDI menor de 11 cm/s y de la relación septal E/E' con un punto de corte de 7,2 fue altamente sensitivo, moderadamente específico, y de un alto valor predictivo negativo para la detección de cualquier grado de disfunción diastólica, Figura 5. En otro grupo de 89 pacientes (38) el grupo con función diastólica seudonormal tenían dimensiones mayores de fin de diástole y de sístole, peor puntaje de motilidad segmentaria parietal y menor FEVI al compararse con el grupo de llenado normal. El TDI pudo diferenciar a los pacientes con MCC con función diastólica normal de aquellos con patrón seudonormal y aumento de las presiones de llenado del VI. En otros trabajos utilizando trazados simultáneos de ecocardiogramas modo M, fono y apexcardiogramas (39,40), se observó una prolongación significativa de los tiempos de relajación isovolúmica y de llenado ventricular tanto en sujetos asintomáticos con función sistólica normal como en pacientes sintomáticos. De hecho, las anormalidades diastólicas usualmente preceden a la disfunción sistólica (38-40).

Otras técnicas. El índice de rendimiento miocárdico (myocardial performance index: MPI, o índice de Tei) evalúa la función global ventricular combinando los tiempos de duración de la sístole y de la diástole por Doppler pulsado (41). Un estudio de MPI comparativo de 88 pacientes con MCC chagásica con 45 controles no chagásicos (42) encontró valores altos anormales del MPI del VI (>0,32) en 36 % de los asintomáticos, en 100 % de los sintomáticos, y solo en 2 % de los sujetos control. Los sujetos asintomáticos

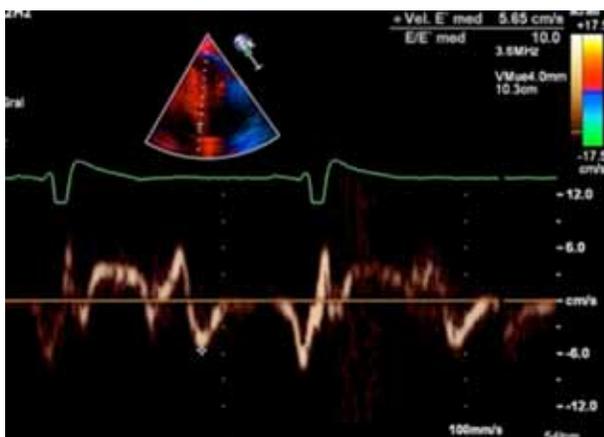
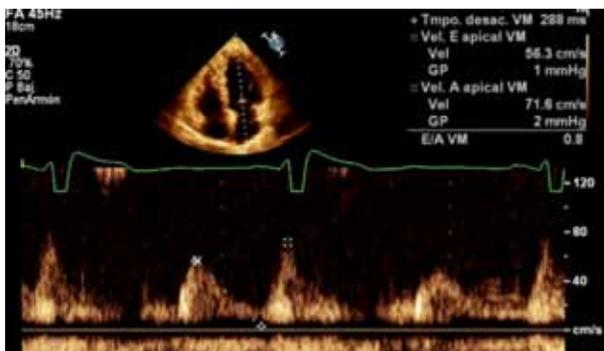


Figura 5. Panel A: Doppler pulsado mitral muestra un patrón de llenado del VI tipo relajación prolongada, sugestivo de disfunción diastólica leve. Relación E/A de 0,8. Panel B: Imagen de Doppler tisular obtenido a nivel de la porción más basal del septum interventricular muestra prolongación de los tiempos de relajación y contracción isovolúmica, disminución de la onda de llenado E' para una relación E/E' de 10, límite superior de normalidad.

chagásicos con ECG anormales presentaban MPI anormales, pero los sujetos control sanos con los mismos cambios del ECG no tenían MPI anormales. Los pacientes sintomáticos con valores de MPI del VD y del VI marcadamente anormales sugieren presencia de severa disfunción miocárdica. Otro trabajo (43), Figura 6, empleó “strain rate” miocárdico para evaluar la función radial y longitudinal contráctil del VI en sujetos con la forma indeterminada y en pacientes con FEVI superior o inferior de 50 %, y en sujetos control normales. Los porcentajes de acortamiento miocárdico segmentario tanto radial como longitudinal fueron significativamente mayores

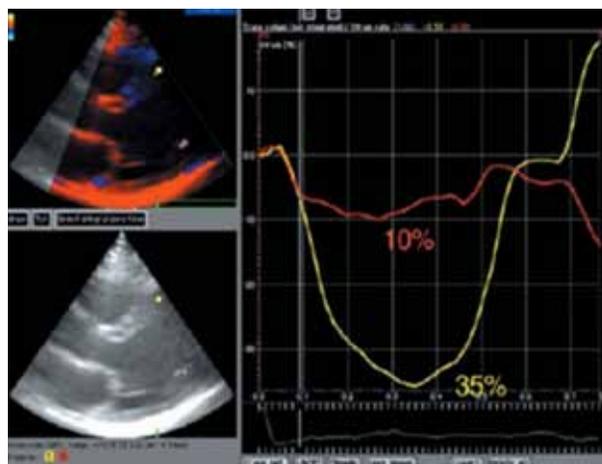


Figura 6. Análisis de contractilidad miocárdica por “strain rate”. La pared septal (curva amarilla) muestra un acortamiento sistólico normal mientras la pared posterior (rojo) tiene una disfunción contráctil. Esta técnica y otras recientes ofrecen la oportunidad de detectar anomalías antes de la aparición de disfunción sistólica (43). Reproducido, Copyright 2005 Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

en los controles sanos que en los sujetos con MCC. Los sujetos con la forma indeterminada presentaban valores mayores que los pacientes con MCC con FEVI disminuida pero la diferencia no fue estadísticamente significativa comparada con los sujetos control sanos. Esta técnica permite cuantificar cambios sutiles de disfunción contráctil no detectados visualmente.

Ventrículo derecho

Por medio de angiografía radioisotópica biventricular se observó disfunción sistólica limitada al VD como la única anomalía (44,45). En un estudio por ecocardiografía bidimensional/Doppler en 74 pacientes se encontró que la disfunción del VD fue secundaria a la severidad del daño del VI, y a los niveles elevados de presión pulmonar, más que por daño intrínseco del VD (46). Adicionalmente (47) se evaluó la función del VD por medio del índice de Tei en 158 pacientes dilatados con dimensión diastólica final del VI >31 mm/área superficie corporal, y FEVI <55 %. Se encontró por análisis multivariado que el índice de Tei del VD añade un valor predictivo de mortalidad independiente pos ajuste por FEVI y grado funcional NYHA. Se concluye que la disfunción

severa del VD trae consigo un pronóstico pobre en MCC (47). Más arriba se indicó que el DTI del VD permite detectar daño miocárdico en sujetos con la forma indeterminada con función sistólica normal (33). En general los pacientes con MCC desarrollan inicialmente síntomas izquierdos y en etapas avanzadas síntomas de IC biventricular.

Variables ecocardiográficas pronósticas

Se seleccionaron publicaciones ecocardiográficas de pacientes con MCC crónica que estimaron pronóstico por el método de análisis multivariable de supervivencia de Cox, Cuadro 2 y Figura 7. Las poblaciones estudiadas incluían sujetos con una amplia gama de severidad de la enfermedad desde ninguna (19,29), leve a moderada (19,20,25,48,49), y hasta los severamente sintomáticos (50,51).

En las dos series que incluían sujetos asintomáticos con ECGs normales a su ingreso no hubo muertes. En la serie de 159 sujetos no hubo eventos (29), la FE del VI permaneció normal en todos y los ECG no se modificaron en cerca del 80 %; en la siguiente serie (19) entre 505 sujetos asintomáticos con ECG normal, no hubo muertes y solo presentaron eventos un 8 %. Pero dentro de 257 asintomáticos con ECG inicialmente anormal la mortalidad fue de 1 %, y 26 % presentaron eventos clínicos. El resto de 87 pacientes con ECG inicial anormal, cardiomegalia, sin IC, la mortalidad fue de 14 % y 52 % tuvieron eventos clínicos. Por análisis uni- y multivariado (19) fueron predictivos de mortalidad, cambios del grupo clínico, dimensión sistólica final del VI, y FEVI. Entretanto que anomalías del ECG originadas por Chagas, dimensiones diastólicas y sistólicas del VI, y FEVI fueron predictivas de eventos.

Cuadro 2

Resultados de análisis de supervivencia en series ecocardiográficas de pacientes con enfermedad de Chagas crónica

Autor	Pts n	Seg prom (meses)	Mort %	Eventos %			Predictores Mortalidad* P<0,05
				MS	IC	EM	
Ianni (29)	159	99	0	0	0	0	-
Viotti (19)	849	118	0,6	-	-	-	DSVI, FEVI, Grupo
Salles (48,49)	738	58	8	74	22	4	DSVI, QTd
Xavier (25)	1053	66	10	57	22	4	FEVI
Bestetti (50)	56	24	28	69	31	-	FEVI
Rodriguez Salas (20)	283	48	38	37	44	6	Grupo, FA, SMSE
Mady (51)	104	30	48	64	36	-	FEVI, VO ₂ max
Rassi (52)	424	95	31	63	15	9	NYHA,CARD, FEVI, TVNS, QRS,M

Seg indica seguimiento en meses; Mort, mortalidad; MS, muerte súbita; IC, insuficiencia cardíaca; EM, embolismo; DSVI, dimensión sistólica ventrículo izquierdo; FEVI, fracción eyección ventrículo izquierdo; Grupo, grupo clínico de cada serie; QTd, dispersión del intervalo QT electrocardiográfico; FA, fracción de acortamiento eco modo-M; SMSE, separación mitro-septal E eco modo M; VO₂max, consumo máximo de oxígeno en prueba de esfuerzo en cinta sin fin; CARD, cardiomegalia; TVNS, taquicardia ventricular no sostenida; QRS: bajo voltaje; M:, sexo masculino. Decimales están redondeados. *análisis multivariados. Modificado de Acquatella (6). Reproducido Copyright 2007, American Heart Association. All rights reserved.

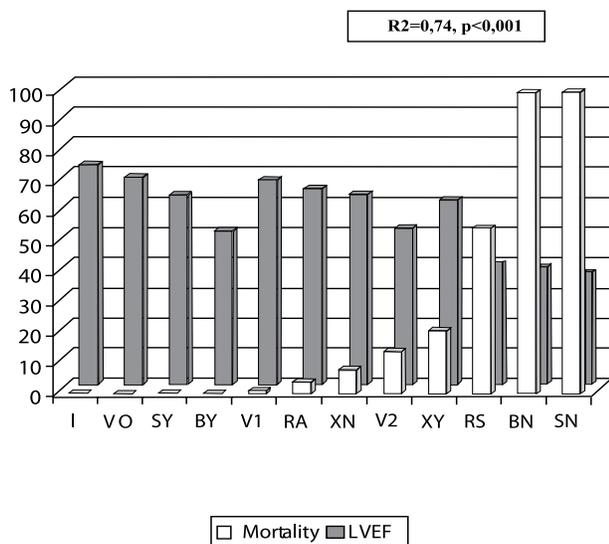


Figura 7. Correlación inversa estadísticamente significativa entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y mortalidad en 3 138 pacientes de 6 series ecocardiográficas detalladas en el Cuadro 2. La primera letra indica la inicial del autor, y la segunda letra el grupo clínico. I= Ianni (39); V= Viotti (28), grupos 0, 1, y 2; S= Salles (57,58), grupos Y(vivos) y N(fallecidos); B= Bestetti(59), grupos Y(vivos) y (fallecidos); R=Rodríguez-Salas (29), grupos A (asintomáticos) y S (sintomáticos); X= Xavier (34), grupos Y y N (aneurisma si o no) (6). Otros detalles ver texto. Reproducido Copyright 2007, American Heart Association. All rights reserved.

Los siguientes trabajos incluyen pacientes con IC. En una serie de 738 pacientes (48,49) por análisis de supervivencia univariado de Cox se encontraron diferencias significativas entre sobrevivientes y no sobrevivientes en las dimensiones de final de diástole y final de sístole, FEVI, masa del VI, disfunción sistólica moderada a severa y aneurisma apical. En análisis multivariado la dispersión del intervalo QT del ECG (QTd) y la dimensión sistólica final del VI fueron las variables predictivas independientes más significativas en todos los puntos finales (48,49). En otro trabajo que incluyó 1 053 sujetos clasificados según si presentaban o no aneurisma apical (25), por análisis univariado se encontró que los pacientes con aneurisma tenían tasas de mortalidad significativamente mayores (total, cardíaca y súbita), IC, cardiomegalia radiológica, ECG anormal, FEVI inferior de 45 %, trombo apical, y aumentos de las dimensiones del Vi de fin de sístole y de fin de diástole, pero en el análisis multivariado solo la FEVI fue la única variable predictiva de mortalidad. El aneurisma apical no tuvo significado pos ajuste por FEVI.

Las siguientes series incluyeron pacientes con IC avanzada. Una serie incluyó 56 pacientes en grado funcional NYHA III y IV (50), por análisis univariado fueron predictivos de mortalidad la FEVI, la dimensión diastólica del VI, grado funcional NYHA grado IV, y el uso de digital; pero por análisis multivariado solo la FEVI fue el único factor de riesgo. En otro estudio (20) de 283 pacientes agrupados de acuerdo a si eran asintomáticos o sintomáticos, los valores predictivos de muerte en el análisis univariado fueron las dimensiones de fin de diástole y de sístole del VI, el porcentaje de acortamiento del VI, la separación mitro-septal onda E, la relación radio-grosor del VI, masa del VI, y otras variables no ecocardiográficas. Por análisis de regresión múltiple los factores predictivos de riesgo de mortalidad fueron la clase funcional inicial NYHA, la separación mitro-septal onda E, y la fracción de acortamiento. Finalmente, dos series estudiaron solo pacientes con IC. Una consistió en 56 sujetos de grado funcional NYHA clases III-IV (50). El único factor significativo fue FEVI. En otra serie de 104 sujetos masculinos (51) en grado funcional NYHA II, II y IV, la FE del VI, y VO2max fueron las variables estadísticamente significativas entre sobrevivientes y no sobrevivientes por análisis multivariado. Por consiguiente, en estas series la disfunción sistólica y el aumento de las dimensiones cardíacas fueron las variables más significativas de predicción de morbilidad y mortalidad, Figura 7.

Por ultimo se ha propuesto recientemente (52) un sistema de puntaje combinando variables clínicas y ecocardiográficas. En 424 pacientes ambulatorios seguidos por un promedio de 7,9 años hubo 130 decesos. Por análisis de Cox se identificaron seis factores pronósticos de riesgo de muerte, y a cada uno se le asigno un puntaje de acuerdo al coeficiente de regresión: 5 puntos a grado funcional NYHA III-IV y/o cardiomegalia radiológica, 3 puntos fracción de eyección ecocardiográfica baja y/o taquicardia ventricular no-sostenida en Holter de 24 horas, y 2 puntos, bajo voltaje QRS y/o sexo masculino. Bajo riesgo: 0-6 puntos, intermedio 7-11 puntos, alto 12-20 puntos. Las mortalidades a los 10 años fueron de 10 %, 44 % y de 84 %, respectivamente.

Otras variables pronósticas

Aurícula izquierda. El aumento del volumen de la aurícula izquierda (AI) ha demostrado ser un marcador pronóstico en la IC causada por diversas cardiopatías como expresión del aumento de presión fin-sistólica del VI. En una serie de 192 pacientes con MCC con

un seguimiento promedio de casi dos años y medio (53,54), el volumen indexado de la AI aumentó el valor predictivo pronóstico en forma independiente junto a la clase funcional NYHA, la FEVI, la función del VD, y la relación Doppler de E/E'. El punto de corte asociado a exceso de mortalidad fue de AI de 51 mL/m² (P <0,001).

Aplicaciones en el manejo de pacientes

El estudio ecocardiografía-Doppler del corazón se ha incorporado a los estudios clínicos de la enfermedad de Chagas. Así, la estimación de la FEVI como se señaló arriba mostró ser de gran valor pronóstico en los análisis de supervivencia de pacientes (19,20,25,29,48-51). Combinado con estudios de resonancia magnética (55), estudios de imagen con Galio-57 para la detección de inflamación miocárdica (56), en correlación con los niveles de péptido natriurético cerebral (BNP) en pacientes con o sin IC (36,57), en el seguimiento de pacientes con implantes de marcapasos (58), o implantes de desfibriladores con cardioversión automáticos (59), en el estudio de medicamentos como enalapril en función diastólica (60), o por el parasitocida benznidazol (61). Esta última droga se evaluó en un ensayo no aleatorizado en 566 pacientes (61) mostrando una disminución de la tasa de mortalidad en pacientes tratados al compararlo con los no tratados (1,1 % vs 4,2 %, respectivamente). Los únicos valores independientes predictivos de deterioro de estado clínico fueron una baja FEVI ecocardiográfica y el aumento de la dimensión final del VI, aunque esta última variable fue no significativa cuando se ajustó a la FEVI.

Limitaciones

Los hallazgos ecocardiográficos y de Doppler de la MCC son no específicos y pueden ser similares a los observados en otras miocardiopatías (isquémica y no isquémicas). Se necesitan estudios comparativos con otras cardiopatías para estimar la sensibilidad y especificidad de estas anomalías. Estudios con las nuevas técnicas de “*strain rate*”, “*speckle tracking*” y en especial con ecocardiografía tridimensional podrían ofrecer nueva información de utilidad diagnóstica y pronóstica. Por otra parte la FEVI idealmente debe efectuarse por eco bi- o tri-dimensional en vez del tradicional ecocardiograma modo-M porque esta última técnica no permite evaluar las anomalías frecuentes del ápex ventricular.

Conclusiones

Los pacientes con miocarditis aguda chagásica debenserevaluadosrutinariamenteporecocardiografía, y en especial si presentan síntomas y signos de IC para excluir la presencia de derrame pericárdico y en especial taponamiento cardíaco. En la fase crónica los sujetos con ECG normal tienen a largo plazo un buen pronóstico, la mayor parte tienen una función sistólica normal pero pueden tener anomalías contráctiles y de la función diastólica cuyo significado clínico de progresión de la enfermedad actualmente es desconocido. Los pacientes crónicos sintomáticos pueden tener como única anomalía desde un pequeño aneurisma apical aislado hasta un corazón dilatado globalmente sin cicatrices segmentarias. Debe de considerarse entre los diagnósticos diferenciales de miocardiopatía una posible etiología chagásica a los pacientes con historia epidemiológica y serología positiva, con anomalías ECG sugestivas, y con aneurisma apical. Una disminución de la FEVI y un aumento en las dimensiones internas del VI han mostrado tener un valor predictivo como factores de riesgo de morbi-mortalidad en los diferentes estudios de supervivencia de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Rassi Jr A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375:1388-1402.
2. Rosenbaum MB, Alvarez AJ. The electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J*. 1955;50:492-527.
3. Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A. Chagas' disease: A clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation*. 1956;14:1035-1060.
4. Elizari MV. Chagasic myocardopathy: Historical perspective. *Medicina (B Aires)*. 1999;59(Suppl 2):25-40.
5. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease in the United States. *N Engl J Med*. 1991;325:763-768.
6. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115:1124-1131.
7. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:e1-82.
8. Puigbó JJ, Nava-Rhode JR, García-Barrios H, Suárez

UTILIDAD DE LA ECOCARDIOGRAFÍA/DOPPLER

- JA, Gil-Yepes C. Clinical and epidemiologic study of chronic heart involvement in Chagas' disease. *Bull WHO*. 1966;34:655-669.
9. Acquatella H, Schiller NB, Puigbó JJ, Giordano H, Suárez JA, Casal H, et al. M-mode and two dimensional echocardiography in chronic Chagas' heart disease. A clinical and pathologic study. *Circulation*. 1980;62:787-799.
 10. Acquatella A, Cataliotti F, Gomez-Mancebo JR, Dávalos V, Villalobos L. Long-term control of Chagas disease in Venezuela: Effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome. *Circulation*. 1987;76:556-562.
 11. Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: A clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol*. 1997;60:49-54.
 12. Carme B, Aune I, Nguyen G, Aznar C, Beaudet B. Four cases of acute chagasic myocarditis in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;64:162-163.
 13. Pinto AY das N, Valente SA da S, Valente V da C. Emerging acute Chagas disease in Amazonian Brazil: Case reports with serious cardiac involvement. *Braz J Infect Dis*. 2004;8:454-460.
 14. Noya BA, Díaz-Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, Zavala-Jaspe R, et al. Large urban outbreak of orally acquired acute chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. *J Infect Dis*. 2010;20:1308-1315.
 15. Moia B, Rosenbaum MB, Hojman D. Aneurismas ventriculares en la miocarditis crónica chagásica. *Rev Arg Cardiol*. 1955;22:113.
 16. Suarez JA, Puigbó JJ, Nava-Rhode JR, Valero JA, Gil-Yepes C. Pathological study of 210 cases of cardiomyopathies in Venezuela. *Acta Med Venez*. 1968;15:320-330.
 17. Andrade ZA. Anatomia patológica da doença de Chagas. *Rev Goiania Med*. 1958;4:103-119.
 18. Oliveira JS, Mello De Oliveira JA, Frederique U Jr, Lima Filho EC. Apical aneurysm of Chagas' heart disease. *Br Heart J*. 1981;46:432-437.
 19. Viotti RJ, Vigliano C, Laucella S, Lococo B, Petti M, Bertocchi G, et al. Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. *Heart*. 2004;90:655-660.
 20. Rodriguez-Salas LA, Klein E, Acquatella H, Cataliotti F, Dávalos V, Gomez-Mancebo JR, et al. Echocardiographic and clinical Predictors of mortality in chronic Chagas' disease. *Echocardiography*. 1998;15:271-278.
 21. Pereira-Barreto AC, Serro-Azul LG, Mady C, Ianni BM, Vianna CB, Belloti G, et al. Indeterminate form of Chagas' disease. A polymorphic disease. *Arq Bras Cardiol*. 1990;55:347-353.
 22. Migliore RA, Adaniya ME, Tamagusuku H, Lapuente A. Assessment of diastolic function in Chagas' disease with pulsed Doppler tissue imaging. *Arch Cardiol Mex*. 2004;74:31-38.
 23. Câmara EJM. Segmental changes in contractility of the left heart ventricle in Chagas cardiomyopathy with and without ventricular dilatation. *Arq Bras Cardiol*. 1993;60:151-155.
 24. Acquatella H. Present status of Chagas disease in Venezuela and therapeutic management. *Gac Méd Caracas*. 2003;111:136-156.
 25. Xavier SS, de Sousa AS, do Brasil PEAA, Gabriel FG, de Holanda MT, Hasslocher-Moreno A. Apical aneurysm in the chronic phase of Chagas disease: Prevalence and prognostic value in an urban cohort of 1 053 patients. *SOCERJ*. 2005;18:351-356.
 26. Nunes MCP, Barbosa MM, MD, Rocha MOC. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas' cardiomyopathy: A transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:761-767.
 27. Ortiz J, Pereira-Barreto AC, Matsumoto AY, Mônaco CAF, Ianni BA, Marotta RHQ, et al. Segmental contractility changes in indeterminate form of Chagas' disease: Echocardiographic study. *Arq Bras Cardiol*. 1987;49:217-220.
 28. Maciel BC, de Almeida-Filho OC, Schmidt A, Marin-Neto JA. Ventricular function in Chagas' heart disease. *São Paulo Med*. 1995;113:814-820.
 29. Ianni BM, Arteaga E, Frimm CC, Barreto ACP, Mady C. Chagas' heart disease: Evolutive evaluation of electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with the indeterminate form. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77:59-62.
 30. Xavier SS, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A. Application of the new classification of cardiac insufficiency (ACC/AHA) in chronic Chagas cardiopathy: A critical analysis of the survival curves. *SOCERJ*. 2005;18:227-232.
 31. Barros MVL, Rocha MOC, Ribeiro ALP, Machado FS. Doppler tissue imaging to evaluate early myocardium damage in patients with undetermined form of Chagas' disease and normal echocardiogram. *Echocardiography*. 2001;18:131-136.
 32. Barros MVL, Ribeiro ALP, Santana-Machado F, Rocha MOC. Doppler tissue imaging to assess systolic function in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80:36-40.

33. Barros MV, Machado FS, Ribeiro AL, Da Costa Rocha MO. Detection of early right ventricular dysfunction in Chagas' disease using Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:1197-1201.
34. Acquatella H, Pérez J, Condado JA, Sánchez I. Limited myocardial contractile reserve and chronotropic incompetence in patients with chronic Chagas' disease. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:522-529.
35. Almeida-Filho OC, Maciel BC, Schmidt A, Pazin-Filho A, Marin-Neto JA. Minor segmental dyssynergy reflects extensive myocardial damage and global left ventricle dysfunction in chronic Chagas disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:610-616.
36. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Pinazo MJ, Regueiro-Cueva A, Posada E, Poyatos S, et al. Chagas cardiomyopathy: The potential of diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide in the early identification of cardiac damage. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4:e826.
37. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: A report from the Doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:167-184.
38. Barros MVL, Rocha MOC, Ribeiro ALP, Machado FS. Tissue Doppler imaging enables the identification of diastolic dysfunction of pseudonormal pattern in Chagas' disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001;14:353-359.
39. Combellas I, Puigbó JJ, Acquatella H, Tortoledo F, Gomez JR. Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas' heart disease. *Br Heart J.* 1985;53:298-309.
40. Migliore RA, Guerrero FT, Armenti A, Fernández C, Adaniya ME, Iannariello J, et al. Diastolic function in Chagas disease. *Medicine (B. Aires);* 1990;50:537-542.
41. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* 1995;26:357-366.
42. Yacoub S, Birks EJ, Slavik Z, Henein M. Early detection of myocardial dysfunction in Chagas disease using novel echocardiographic indices. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2003;97:528-534.
43. Silva CE, Ferreira LD, Peixoto LB, Monaco CG, Gil MA, Ortiz J, et al. Evaluation of segmentary contractility in Chagas' disease by using the integral of the myocardial velocity gradient (myocardial strain) obtained through tissue Doppler echocardiography. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84:285-291.
44. Maciel BC, Almeida-Filho OC, Schmidt A, Marin-Neto JA. Ventricular function in Chagas' heart disease. *São Paulo Med J.* 1995;113:814-820.
45. Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin-Filho A, Simoes MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. *Int J Cardiol.* 1998;65:261-269.
46. Nunes MCP, Barbosa MM, Brum VAA, Rocha MOC. Morphofunctional characteristics of the right ventricle in Chagas' dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2004;94:79-85.
47. Nunes MCP, Rocha MOC, Ribeiro ALP, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GAA, et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2008;127:372-379.
48. Salles G, Xavier S, Sousa A, Hasslocher-Moreno A, Cardoso C. Prognostic value of QT interval parameters for mortality risk stratification in Chagas' disease. Results of a long-term follow-up study. *Circulation.* 2003;108:305-312.
49. Salles GF, Cardoso CLR, Xavier SS, Sousa AS, Hasslocher-Moreno A. Electrocardiographic ventricular repolarization parameters in chronic Chagas' disease as predictors of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *PACE.* 2003;26:1326-1335.
50. Bestetti RB, Dalbo CM, Freitas OC, Teno LA, Castilho OT, Oliveira JS. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: A multivariate stepwise logistic regression study. *Cardiology.* 1994;84:261-267.
51. Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation.* 1994;90:3098-3102.
52. Rassi Jr A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355:799-808.
53. Nunes MCP, Barbosa MM, Ribeiro ALP, Colosimo EA, Rocha MOC. Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:82-88.
54. Rocha MOC, Nunes MCP, Ribeiro AL. Morbidity and prognostic factors in chronic chagasic cardiopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.* 2009;104(Suppl. I):159-166.

55. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Ávila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease. A marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1553-1558.
56. Bocchi EA, Kalil R, Bacal F, de Lourdes Higuchi M, Meneghetti C, Magalhaes A, et al. Magnetic resonance imaging in chronic Chagas' disease: Correlation with endomyocardial biopsy findings and gallium-67 cardiac uptake. *Echocardiography*. 1998;15:279-288.
57. Barbosa MM, Nunes MD, Ribeiro AL, Barral MM, Rocha MO. N-terminal proBNP levels in patients with Chagas disease: A marker of systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle. *Eur J Echocardiogr*. 2006;p S1525-2167.
58. da Silva Menezes A. Outcome of right ventricular bifocal pacing in patients with permanent atrial fibrillation and severe dilated cardiomyopathy due to Chagas disease: Three years of follow-up. *J Interv Card Electrophysiol*. 2004;11:193-198.
59. Cardinalli-Neto A, Greco OT, Bestetti RB. Automatic implantable cardioverter-defibrillators in Chagas' heart disease patients with malignant ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;26:467-470.
60. Szajnbok FE, Barretto AC, Mady C, Parga Filho J, Gruppi C, Alfieri RG, et al. Beneficial effects of enalapril on the diastolic function in Chagas cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 1993;60:273-278.
61. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Petti M, Alvarez MG, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment. A nonrandomized trial. *Ann Int Med*. 2006;144:724-734.

Correspondencia:

Dr. Harry Acquatella

275 Centro Médico, San Bernardino

Caracas 1011, Venezuela

Teléfonos: Oficina: +58 (212) 552 1886 Fax: +58 (212) 552 1886.

Gac Méd Caracas 2011;119(4):286-297

Asma y citoquinas. Una orquesta molecular

Dra. Doris Perdomo de Ponce

Individuo de Número Sillón XXXIX

e-mail <dorisdeponce@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias caracterizada por obstrucción reversible y reactividad bronquial a una variedad de estímulos (1). La prevalencia de asma en los países desarrollados es de aproximadamente 10 % en adultos e incluso mayor en los niños, mientras que en los países en vías de desarrollo, la prevalencia aumenta con rapidez. El asma suele comenzar en la primera

infancia y se caracteriza por sibilancias intermitentes, tos y dificultad para respirar.

La orquestación es considerada como la transcripción de música para un complejo orquestal. El tono es la propiedad de los sonidos que los caracteriza como agudos o graves, en función de su frecuencia. Un silbido en el pulmón, es sinónimo de un ronco agudo o sibilante, es un tono alto del sonido musical,