

# La muerte súbita es infrecuente en la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas: una revisión sistemática

## *Sudden Death in Indeterminate Chagas disease is Uncommon. A Systematic Review*

JULIÁN GONZÁLEZ<sup>1</sup>, FRANCISCO AZZATO<sup>1</sup>, GIUSEPPE AMBROSIO<sup>MHSAC, 2</sup>, JOSÉ MILEI<sup>MTSAC, 1</sup>

Recibido: 03/02/2012

Aceptado: 19/03/2012

### Dirección para separatas:

Dr. José Milei  
Instituto de Investigaciones  
Cardiológicas  
(ININCA) UBA - CONICET  
Marcelo T. de Alvear 2270  
(C1122AAJ) CABA - Argentina  
Tel./Fax +54 (011) 4508-3888  
e-mail: ininca@fmed.uba.ar

### RESUMEN

La enfermedad de Chagas es un problema sanitario de gran magnitud en América Latina debido a su alta prevalencia, morbilidad y mortalidad. A su vez, las migraciones desde los países latinoamericanos hacia los Estados Unidos y Europa han dispersado a una cantidad significativa de personas portadoras de la enfermedad. Es importante tener en cuenta que la mayoría de los pacientes permanecen en la forma indeterminada de la enfermedad por décadas, sin manifestar ningún síntoma ni signo de su afección. A pesar de ello, hay quienes sostienen que la forma indeterminada conlleva un aumento del riesgo de padecer muerte súbita, aunque no hay estudios que se hayan diseñado específicamente a fin de esclarecer esta cuestión. En una revisión sistemática de los estudios con seguimiento de pacientes chagásicos asintomáticos con ECG normal y de causa conocida de muerte encontramos 15 artículos que incluyen el seguimiento de 9.382 pacientes. La mortalidad entre los asintomáticos con ECG normal fue muy baja (0,92%), que no resultó estadísticamente diferente de la de los controles no chagásicos ( $p = 0,38$ ).

Esta revisión sistemática muestra que la muerte súbita es infrecuente en la forma indeterminada. Estos pacientes tienen el mismo riesgo que la población general y por lo tanto se les debe permitir que lleven una vida normal tanto en el aspecto laboral como en lo relativo a su actividad física, sin alarmarlos innecesariamente sobre su condición clínica ni abrumarlos con estudios sofisticados y costosos. Es necesario, sin embargo, el control periódico, ya que si el paciente progresa a la forma cardíaca el riesgo de muerte aumenta notablemente.

REV ARGENT CARDIOL 2012;80:242-249.

### Palabras clave >

Enfermedad de Chagas - Muerte súbita cardíaca

### Abreviaturas >

AV	Auriculoventricular	IC	Insuficiencia cardíaca
CCC	Cardiopatía chagásica crónica	MS	Muerte súbita
ECG	Electrocardiograma		

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas causa más muertes en las Américas que cualquier otra enfermedad parasitaria y la miocardiopatía chagásica constituye la forma más frecuente de miocarditis crónica en el mundo. (1) Las migraciones han llevado pacientes chagásicos a todo el mundo, por lo que la miocardiopatía chagásica se ha convertido en un problema de magnitud creciente en Europa (1) y en los Estados Unidos. (2)

La enfermedad se presenta en dos fases: 1) aguda, con parasitemia elevada y síntomas inespecíficos

y con un 5% de incidencia de miocarditis aguda y 2) crónica, que puede presentarse con la forma indeterminada, de varios años de duración (en alrededor del 70% de los individuos durará toda la vida), caracterizada por serología positiva para anticuerpos contra el parásito, pero con ausencia de síntomas y signos clínicos y electrocardiograma (ECG) normal y examen radiográfico normal del tubo digestivo y el tórax, (3) y con las formas cardíaca (más frecuente) y digestiva (menos frecuente), que se desarrollan en el 20-30% de los pacientes, aproximadamente 10-30 años luego de la primoinfección.

<sup>MHSAC</sup> Miembro Honorario de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>MTSAC</sup> Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> Instituto de Investigaciones Cardiológicas "Prof. Dr. Alberto C. Taquini" (ININCA). Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA) - Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina

<sup>2</sup> División Cardiología, Universidad de Perugia, Escuela de Medicina. Perugia, Italia

La fase crónica de la enfermedad constituye una carga sustancial en términos de morbimortalidad, principalmente debido a la insuficiencia cardíaca (IC), la muerte súbita (MS) y/o las embolias pulmonares o en el sistema nervioso central. (2, 4) La cardiopatía chagásica crónica (CCC) se manifiesta con arritmias ventriculares complejas, bradiarritmias, bloqueos auriculoventriculares (AV), aneurismas ventriculares apicales, tromboembolias y disfunción ventricular con IC. Por otra parte, más de 2 de cada 3 pacientes permanecen de por vida en la forma indeterminada. (1) Hemos publicado, (5) al igual que otros grupos, (3, 4) que el pronóstico de la forma indeterminada es bueno y por lo tanto no hay que generar preocupaciones innecesarias ni en los pacientes ni en los médicos, ni incurrir en gastos innecesarios por la realización de estudios sofisticados. A pesar de esto, se han despertado ciertos temores sobre la posibilidad de un riesgo aumentado de MS durante la forma indeterminada de la enfermedad. (6-9) La información al respecto es escasa y puede ser confusa. Muchas de las series de casos incluyen tanto pacientes con la forma indeterminada como pacientes con cardiopatía declarada. (10-11) El Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza, (12) publicado recientemente en esta *Revista*, propone una nueva clasificación con el intento de desterrar la utilización del término “forma indeterminada” haciendo alusión al supuesto riesgo de padecer MS en estos pacientes, sin hacer ningún tipo de referencia bibliográfica ni de mención acerca de las evidencias que sustenten dicha afirmación. Siguiendo esta línea de pensamiento, este consenso recomienda utilizar un arsenal de estudios complementarios, algunos sofisticados y costosos para estudiar a estos pacientes sin proporcionar basamentos científicos que lo justifiquen.

La MS se definió inicialmente como la que ocurre dentro de la primera hora del inicio de los síntomas; (13-15) luego se extendió para incluir las muertes no observadas, las inesperadas o aquellas ocurridas durante el sueño sin causa aparente, aunque sería más deseable una definición de MS basada en el mecanismo de muerte (MS arrítmica) que la definición basada en el tiempo. (16) También se diferenciaron la “MS inesperada”, en pacientes que no presentaban patologías conocidas que justificaran el deceso, y la “MS esperada”, que ocurre cuando el paciente es portador de alguna patología que presagie el desenlace. En el caso de los pacientes con enfermedad de Chagas, la MS “inesperada” sería la que corresponde a los pacientes con la forma indeterminada, mientras que en los que ya presentan signos clínicos de cardiopatía, la MS es “esperada”. (17) Por lo antes dicho, es preciso conocer la prevalencia de la MS en los pacientes con la forma indeterminada de la enfermedad. (17)

El propósito de este trabajo es buscar, seleccionar y analizar sistemáticamente los datos publicados sobre las muertes ocurridas en pacientes chagásicos con la finalidad de obtener datos fidedignos sobre el riesgo de MS en pacientes con la forma indeterminada.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó la búsqueda bibliográfica en marzo de 2011 utilizando los motores de búsqueda Pubmed y Scielo, utilizando las siguientes palabras clave: “Chagas” and “follow-up studies [MeSH] or prognos\*[Text Word] or predict\*[Text Word] or course\*[Text Word]”. Cada artículo se revisó para detectar aquellos en los que se encontraran datos de seguimiento de pacientes chagásicos asintomáticos, en los cuales se informaran las causas de muerte. Se consideraban elegibles los estudios en los que se informara en forma separada el seguimiento de los pacientes con la forma indeterminada de aquellos con CCC.

Los artículos fueron evaluados por dos revisores independientes expertos en el tema y las controversias se resolvieron por consenso.

La lectura cuidadosa de los estudios demostró que muchos de los inicialmente seleccionados no incluían la evaluación radiográfica de los pacientes seguidos, por lo que la clasificación de los pacientes como indeterminados sería imposible. Incluso, en algunos estudios se utilizaron otros sistemas de clasificación. Es por esto que finalmente se optó por realizar el análisis sobre pacientes asintomáticos con ECG normal.

El análisis estadístico evaluó la hipótesis de mortalidades similares en los pacientes chagásicos asintomáticos con ECG normal y los pacientes seronegativos. Sólo se utilizaron los pacientes seronegativos cuyo ECG era conocido para construir la hipótesis nula. Se elaboró una tabla de contingencia comparando mortalidad de pacientes con ECG normal *vs.* ECG patológico con la prueba de chi cuadrado de Pearson. Para los cálculos se utilizó el *software* Epidat 3.1.

## RESULTADOS

Mediante la búsqueda se obtuvieron 1.058 artículos, de los cuales 19 cumplían con los criterios de búsqueda iniciales. Quince de los 19 estudios tenían información suficiente para conformar un grupo de pacientes chagásicos asintomáticos con ECG normal (Figura 1). Los

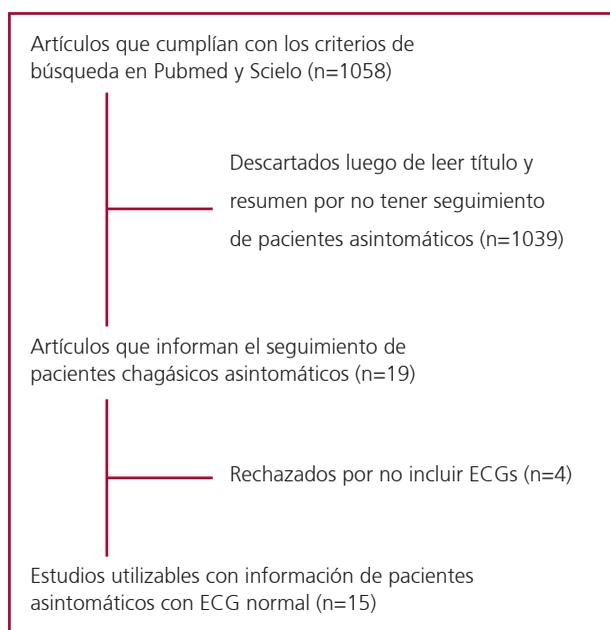


Fig. 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos.

**Tabla 1.** Resumen de los estudios de seguimiento

Autor	n	Criterios de inclusión	Estudios realizados	Seguimiento	Resultados
Porto (22)	283	p. Ch	ECG	6 a	17 muertes (6%) en el grupo ECG normal (5 MS [5/283; 1,7%], 9 IC y 3 no cardíacas). 131 muertes (37,9%) en el grupo ECG patológico (64 MS, 62 IC y 5 no cardíacas)
Pinto Dias, et al. (23)	192	p. Ch muertos por la enfermedad	ECG	13,2 a	176 muertes, 37 en el grupo ECG normal. De los 566 ECG de los muertos, 81 fueron normales (14%). No se comunicaron causas de muerte
Caeiro, et al. (24)	87	p. Ch	EC, ECG, radiografía de tórax	10 a	No hubo muertes en los grupos Ech1 y Ech2A
Espinoza, et al. (25)	18	107 p. Ch y 22 p. seronegativos	EC, fonocardiografía, ECG, radiografía de tórax, ECO, Holter 24 h, ergometría, cineventriculograma	10 a	No hubo muertes en los grupos IA y IB
Borges Pereira, et al. (26)	76	192 p. Ch y 188 p. control	EC, ECG, radiografía de tórax	6 a	No hubo muertes en el grupo I
Rodrigues Coura, et al. (27)	130	p. Ch y p. control	ECG	10 a	No hubo muertes en los pacientes indeterminados
Carrasco, et al. (28)	110	p. Ch	EC, ECG, ergometría, radiografía de tórax, ECO, Holter 24 h, cineventriculograma, coronariografía, estudio electrofisiológico	15 a	No hubo muertes en los grupos IA y IB
Ianni, et al. (29)	160	p. Ch forma indeterminada	ECG y ECO	98 ± 30 m	No hubo muertes
Viotti, et al. (30)	505	p. Ch	ECG, radiografía de tórax, ECO	9,9 a	No hubo muertes en el grupo 0
Benchimol Barbosa, (31)	14	p. Ch con palpitaciones	ECG, Holter, ECGSP	84,2 ± 39,0 m	No hubo muertes en el grupo 1
Fabbro, et al. (32)	67	p. Ch	p. Ch	20 a	No hubo muertes
Maguire, et al. (33)	243	EBP	Serología, ECG	7 a	La mortalidad de los pacientes asintomáticos con ECG normal fue similar a la de los controles seronegativos
Mota, et al. (34)	252	EBP	Serología, ECG	10 a	La mortalidad de los pacientes asintomáticos con ECG normal fue similar a la de los controles seronegativos
Storino, et al. (5)	103	p. Ch	EC, ECG, radiografía de tórax, ECO, Holter, ergometría, SPECT	12 a	No hubo muertes en el grupo I
Manzullo, et al. (35)	4.335	p. Ch	ECG	5 a	1 paciente con ECG normal murió (0,01%)

N: Número de pacientes asintomáticos con ECG normal. Ch: Chagásicos. p: Pacientes. EC: Examen clínico. ECG: Electrocardiograma. ECO: Ecocardiograma. ECGSP: Electrocardiograma de señal promediada. EBP: Estudio basado en la población. SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único. a: Años. m: Meses.

cuatro artículos descartados no informaban el ECG de los pacientes y se comentan brevemente a continuación.

Acquatella y colaboradores realizaron un estudio prospectivo en Poscio, Venezuela, siguiendo a 5.771 habitantes, a los que les realizaron serologías. Los pacientes se clasificaban de acuerdo con la clase funcional de la NYHA, pero no se discriminaban de acuerdo con su ECG. (18)

Rodríguez Salas y colaboradores (19) siguieron 283 pacientes chagásicos discriminando los sintomáticos de los asintomáticos, Heringer-Walther y colaboradores (20) informaron el valor pronóstico del péptido natriurético cerebral en pacientes chagásicos y Pazin y colaboradores (21) observaron el valor pronóstico de las anomalías menores en la motilidad parietal por ecocardiograma. En ninguno de estos tres estudios se realizaron ECG.

### Estudios incluidos (Tabla 1)

Porto (22), siguió una cohorte de 283 pacientes. De ellos, 5 murieron de MS en 6 años (0,3% por año). Es llamativo que en el grupo de ECG normal hubiese más muertes por IC (9 muertes) que por MS (5 muertes).

Pinto Dias y colaboradores (23) hallaron una mortalidad muy alta en el grupo de pacientes con ECG normal (19,2% a lo largo del estudio), pero las causas de muerte no fueron comunicadas. De los 566 pacientes que murieron durante el estudio, sólo 81 (14%) tenían ECG normal al inicio del estudio, por lo que la mayoría de los fallecidos no correspondían a la forma indeterminada.

En un trabajo meticuloso llevado a cabo por Caeiro y colaboradores (24) se efectuó el seguimiento de 233 pacientes chagásicos durante 10 años. No se informaron muertes en los grupos de pacientes asintomáticos, tanto con ECG normal como patológico.

En otras publicaciones (25-32) no se comunicaron muertes en los pacientes asintomáticos con ECG normal. Maguire y colaboradores (33) encontraron luego de 6 años de seguimiento que no había diferencias significativas entre la mortalidad en los pacientes con serología positiva y ECG normal y los pacientes seronegativos. En cambio, aquellos con serología positiva y cambios en el ECG presentaban una mortalidad sustancialmente mayor que aquellos con ECG normal. Mota y colaboradores (34) observaron hallazgos similares en una población rural.

En un estudio de seguimiento realizado por Storino y colaboradores (5) publicado en esta misma *Revista* se observaron a 350 pacientes durante 12 años para establecer la tasa de progresión a la CCC. Ninguno de los 103 pacientes con la forma indeterminada murió durante el estudio, destacándose el buen pronóstico de esta forma clínica. Recientemente hemos reevaluado a 270 pacientes de la cohorte con más de 5 años de seguimiento, divididos en tres grupos como en el estudio original: GI (forma indeterminada), n = 78; GII (alteraciones ECG), n = 80; y GIII (IC), n = 112.

Del GI progresaron 16 pacientes, 12 al GII por aparición de alteraciones en el ECG y 4 al GIII por aparición de cardiopatía estructural. Ninguno de los 78 murió. Del GII, 8 pacientes empeoraron sus trastornos del ECG y 16 progresaron al GIII. No hubo diferencias significativas entre los que progresaron del GI al GII y los que progresaron del GII al GIII (prueba exacta de Fisher). En el GIII, 19 murieron de "MS esperada". Los aneurismas apicales y las arritmias graves fueron más frecuentes en el GIII ( $p < 0,0001$ ) respecto del GI y el GII (Figura 2).

El estudio de seguimiento más extenso fue realizado por Manzullo y colaboradores, (35) con una población de 5.170 pacientes chagásicos. De ellos, 4.335 tenían ECG normal. Durante 5 años, 28 pacientes fallecieron, de los cuales 14 fueron clasificados como MS y de éstos 1 tenía ECG normal. El riesgo anual de muerte para los pacientes con ECG normal fue del 0,04%, similar al de la población general.

### Análisis sistemático

Los 15 estudios seleccionados incluyen 9.382 pacientes chagásicos, 6.487 con ECG normal y 2.895 con ECG patológico. Murieron 60 pacientes con ECG normal (0,92%) y 529 pacientes con ECG patológico (18,27%) (OR 23,95 IC 95% 18,27-31,38;  $p < 0,0001$ ). Cuatro de los estudios incluían pacientes no chagásicos como controles, totalizando 1.025 controles, con 60 muertes (5,85%). Sin embargo, el ECG de estos controles se informó en uno de los estudios con 337 pacientes con serología negativa y ECG normal, con 8 muertes en este grupo (2,43%).

El modelo log-lin (36) se ajustó a los datos y a la hipótesis nula hallando que: 1) la mortalidad en los pacientes asintomáticos con ECG normal no era diferente del grupo control con ECG normal ( $p = 0,38$ ), 2) los pacientes con ECG anormal (tanto chagásicos como seronegativos) presentaron una mortalidad aumentada

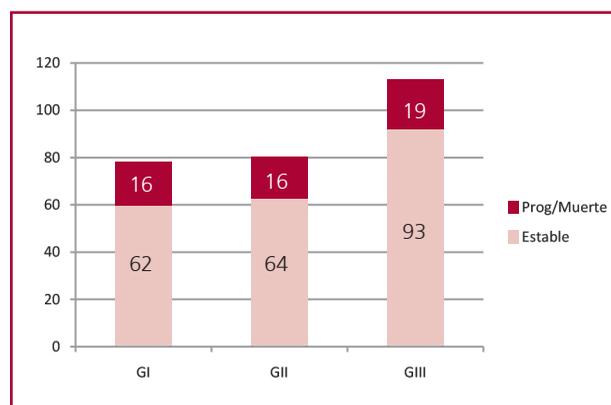


Fig. 2. Progresión de los pacientes del grupo I al grupo II o del grupo I al grupo III y muertes en el grupo III en una cohorte de pacientes chagásicos reevaluados. (5)

( $p < 0,0001$ ) en comparación con los pacientes con ECG normal.

Respecto del riesgo de MS, cinco de los estudios informaron estas muertes en forma separada. En la Tabla 2 se detalla el riesgo relativo de sufrir MS si los pacientes presentaban ECG normal o patológico.

## DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática muestra que el ECG normal implica un buen pronóstico en la enfermedad de Chagas, ya que la mortalidad en estos individuos (22-35) es similar a la de la población de controles no chagásicos. (25, 26) Cuando los datos se analizan en conjunto, se confirma el hallazgo de los estudios individuales. Cabe destacar que los cuatro trabajos descartados por no incluir ECG tuvieron resultados comparables. Tanto Hearing-Walther y colaboradores (20) como Pazin Filho y colaboradores (21) no registraron muertes entre los pacientes asintomáticos, mientras que Acquatella y colaboradores (18) y Rodríguez Salas y colaboradores (19) tuvieron muy poca mortalidad en estos pacientes. En el estudio de Acquatella, la mortalidad no fue diferente de la de los controles no chagásicos.

Para dar más fuerza a nuestra afirmación, realizamos una búsqueda en Pubmed de casos presuntivos de MS en pacientes chagásicos. Encontramos ocho publicaciones en las que se describían los mecanismos de muerte y de las cuales seis tenían autopsias. Mendoza y colaboradores (37) analizaron los Holter de 24 horas de 10 pacientes chagásicos que sufrieron MS. Todos tenían arritmias ventriculares complejas, lo que los excluye de ser clasificados como indeterminados. Sternick y colaboradores (38) revisaron la historia y el ECG de pacientes chagásicos que fallecieron súbitamente. Todos tenían función ventricular normal, pero todos ellos tenían arritmias ventriculares complejas, igual que en el estudio anterior.

Es un estudio realizado sobre 603 autopsias se incluyeron 106 pacientes chagásicos con MS. Los corazones de los pacientes chagásicos con MS eran más grandes y pesados que los de los pacientes controles, reflejando que padecían ya cierto grado de cardiopatía, que los excluye de la forma indeterminada. (39) Otro pequeño estudio con pacientes chagásicos con MS fue

conducido por Andrade y colaboradores. (40) Todos los corazones de los pacientes estaban agrandados, presentaban signos de miocarditis y lesiones en el sistema de conducción.

Bestetti y colaboradores (41) revisaron las historias clínicas de 24 pacientes que murieron inesperadamente; sólo uno tenía ECG normal. Baroldi y colaboradores (42) revisaron las autopsias de 34 chagásicos con MS comparándolos con 9 chagásicos que murieron de IC, 38 pacientes con SIDA y 26 controles sanos. Los corazones del grupo MS eran los más pesados de todos los grupos, lo cual los excluye de la forma indeterminada.

James y colaboradores (43) realizaron autopsias en 3 pacientes chagásicos con MS. Dos estaban muy dilatados y el tercero presentaba un aneurisma apical. Finalmente, Satoh y colaboradores (44) comunicaron el resultado de la autopsia de un paciente chagásico con MS cuyo corazón pesaba 450 g y presentaba signos de IC.

El médico con experiencia limitada en el manejo de pacientes chagásicos debe prestar atención a los pacientes incluidos en los estudios. Como demostramos en los párrafos anteriores, prácticamente la totalidad de los casos de MS descritos en la bibliografía ya tenían un grado importante de cardiopatía. Recientemente, Hiss y colaboradores (10) demostraron que la progresión de la CCC está relacionada con defectos reversibles de la perfusión en reposo. Sin embargo, ninguno de los pacientes incluidos en el análisis era indeterminado. Todos tenían clase funcional de la NYHA  $\geq$  II, alteraciones del ritmo (incluso 7 tenían marcapasos definitivos) y estaban en tratamiento para IC.

Respecto de la importancia de los anticuerpos antimuscarínicos a los que se hace referencia en el Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza, (12) el mismo grupo de Sterin-Borda demostró que la presencia de estos anticuerpos no se correlaciona con la gravedad de la cardiopatía (45) e incluso en pacientes con cardiopatía sin disautonomía los anticuerpos sólo fueron hallados en el 4% de los casos. (46)

La principal limitación de nuestro trabajo es la gran heterogeneidad de los estudios incluidos, especialmente en los criterios de inclusión y clasificación de los pacientes y los períodos de seguimiento. No obstante, los resultados son consistentes, demostan-

Fuente	Pacientes chagásicos		Pacientes seronegativos	
	ECG normal	ECG anormal	ECG normal	ECG anormal
Porto (22)	0,00925926	0,06666667	Sin datos	Sin datos
Pinto (23)	0,02375449	0,07346189	Sin datos	Sin datos
Maguire (33)	0,00312826	0,02380952	Sin datos	Sin datos
Mota (34)	0,00202429	0,01038462	0,00243161	0,01190476
Manzullo (35)	0,0000231	0,00094545	Sin datos	Sin datos
Total	0,00763788	0,03505363	0,00243161	0,01190476

**Tabla 2.** Riesgo relativo de muerte súbita en la forma indeterminada

do muy baja o ninguna mortalidad en los pacientes asintomáticos con ECG normal. Los grandes estudios basados en la población no mostraron diferencias significativas respecto de los controles sanos.

Sólo un estudio (34) presentó datos de controles sanos con ECG normal. Por ello no pudimos realizar el análisis de consistencia de las estimaciones conjuntas, ya que los otros estudios que presentaban controles incluían en este grupo pacientes con cardiopatías de otro tipo. En la Tabla 2 puede apreciarse que el RR para MS en pacientes chagásicos con ECG normal *vs.* ECG patológico es de 0,21, mientras que para pacientes no chagásicos con ECG normal es de 0,2. Esto nos da la pauta de que el riesgo de MS en pacientes chagásicos con ECG normal no difiere del de la población sana.

### CONCLUSIONES

Los pacientes chagásicos asintomáticos deben ser estudiados en primera instancia con ECG y exámenes radiológicos del tórax y ecocardiograma. (47) Si resultan normales, el riesgo de muerte del paciente es el mismo que el de la población general y por lo tanto puede llevar una vida completamente normal en lo que a su actividad laboral y deportiva concierne. No hay que olvidar, sin embargo, que estos pacientes deben ser controlados periódicamente debido al riesgo de progresión de la enfermedad, lo que conlleva un aumento del riesgo de muerte. El intervalo óptimo para repetir los estudios no está establecido, pero parecería razonable repetir el ECG anualmente y el resto de los estudios cada 3-5 años, acorde a los períodos de seguimiento más breves de los estudios analizados. En la bibliografía especializada se pueden encontrar recomendaciones similares, como lo sugerido por Rassi y colaboradores. (48) Estos autores proponen un algoritmo para establecer el riesgo basado en la utilización del ECG, la clase funcional de la NYHA, la radiografía de tórax y el estudio Holter de 24 horas. En forma concordante, Bestetti y colaboradores (49) también sugirieron un algoritmo de estratificación del riesgo basado en la utilización de ECG, ecocardiograma y estudio Holter de 24 horas. Ninguno de los grupos propone la utilización de otros estudios. Incluso, en una guía recientemente publicada por la Sociedade Brasileira de Cardiologia se sugiere la utilización de rutina del ECG y la radiografía de tórax para evaluar la gravedad de la enfermedad. Destacan asimismo la falta de evidencia sólida para la utilización de métodos diagnósticos más sofisticados (ergometría, estudios autonómicos, estudios de medicina nuclear, resonancia magnética). (47)

Finalmente, traemos a la memoria el caso de la niña Berenice, la paciente cuyo caso fue publicado por el mismo Carlos Chagas como el primer paciente en quien describiera la enfermedad en su trabajo de 1909, (50) cuando sólo tenía 2 años. Falleció en 1981 a los 74 años, luego de siete décadas de vida sin haber desarrollado nunca síntomas ni signos

de la enfermedad, lo que la convirtió en un ejemplo paradigmático de la forma indeterminada persistente durante toda la vida.

### ABSTRACT

#### Sudden Death in Indeterminate Chagas' Disease is Uncommon. A Systematic Review

Chagas disease is a serious health care problem in Latin America due to its high prevalence, morbidity and mortality. The migration from Latin American countries to the United States and Europe has disseminated a significant number of infected subjects. Most patients present the indeterminate form of the disease and remain without symptoms for decades. However, some groups believe that patients with the indeterminate form are at high risk for developing sudden death although no studies have been designed to investigate this issue.

We conducted a systematic review of follow-up studies in patients with asymptomatic Chagas disease, normal ECG and known cause of death. We found 15 articles including 9382 patients. Mortality rate in asymptomatic patients with normal ECG was very low (0.92%) and similar to that of controls without Chagas disease ( $p=0.38$ ).

This systematic review shows that sudden death is uncommon in the indeterminate form of the disease and that the risk of death is similar to that of the general population. Thus, these patients should be allowed to lead a normal working life and to practice physical activity, without alarming them unnecessarily about their condition or indicating sophisticated and expensive studies. Regular follow-up is necessary as the death risk increases considerably when the disease progresses to the cardiac form.

**Key words** > Chagas Disease - Death, Sudden, Cardiac

### BIBLIOGRAFÍA

1. Güerri-Guttenberg RA, Grana DR, Ambrosio G, Milei J. Chagas cardiomyopathy: Europe is not spared! *Eur Heart J* 2008;29:2587-91.
2. Milei J, Güerri-Guttenberg RA, Grana DR, Storino R. Prognostic impact of Chagas disease in the United States. *Am Heart J* 2009;157:22-9.
3. Rassi A Jr, Rassi A, Marin Neto JA. Chagas' disease. *Lancet* 2010;375:1388-402.
4. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC. Chagas' heart disease. *Clin Cardiol* 2000;23:883-9.
5. Storino R, Milei J, Beigelman R, Ferrans VJ. Enfermedad de Chagas: doce años de seguimiento en área urbana. *Rev Argent Cardiol* 1992;60:205-16.
6. Marins N, Flores AP, Seixas TN, da Costa Fagundes J, Ostrowsky M, Dê Marco, et al. [Dynamic electrocardiography in Chagas' patients with the indeterminate form or without apparent cardiopathy]. *Arq Bras Cardiol* 1982;39:303-7.
7. Décourt LV, Sosa EA, Pileggi F. [Electrophysiological studies of the heart in indeterminate forms of Chagas' disease]. *Arq Bras Cardiol* 1981;36:227-34.
8. Mady C, de Moraes AV, Galiano N, Décourt LV. [Hemodynamic study of the indeterminate form of Chagas' disease]. *Arq Bras Cardiol* 1982;38:271-5.
9. Mady C, Barretto AC, Stolf N, Lopes EA, Dauar D, Wajngarten M, et al. [Endomyocardial biopsy in the indeterminate form of Chagas' disease]. *Arq Bras Cardiol* 1981;36:387-90.

10. Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:164-72.
11. Borda ES, Sterin-Borda L. Antiadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996;54:149-56.
12. Sociedad Argentina de Cardiología. Consejo de Enfermedad de Chagas "Dr. Salvador Mazza". Consenso de Enfermedad de Chagas-Mazza. Año 2011. *Rev Argent Cardiol* 2011;79:544-64.
13. Milei J. Pathology of sudden death. *Arch Inst Cardiol Mex* 1982;52:135-45.
14. Gordon T, Kannel WB. Premature mortality from coronary heart disease. The Framingham study. *JAMA* 1971;215:1617-25.
15. Goldstein S. The necessity of a uniform definition of sudden coronary death: witnessed death within 1 hour of the onset of acute symptoms. *Am Heart J* 1982;103:156-9.
16. Kim SG, Fogoros RH, Furman S, Connolly SJ, Kuck KH, Moss AJ. Standardized Reporting of ICD Patient Outcome: The Report of a North American Society of Pacing and Electrophysiology Policy Conference. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:1358-62.
17. Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:75-96.
18. Acquatella H, Cataliotti F, Mancebo JRG, Davalos V, Villalobos L. Long-term control of Chagas' disease in Venezuela: effects on serologic findings, electrocardiographic abnormalities, and clinical outcome. *Circulation* 1987;76:556-62.
19. Rodriguez Salas LA, Klein E, Acquatella H. Echocardiographic and clinical predictors of mortality in chronic Chagas' disease. *Echocardiography* 1998;15:271-7.
20. Heringer-Walther S, Moreira MC, Wessel N, Saliba JL, Silvia-Barra J, Pena JL, et al. Brain natriuretic peptide predicts survival in Chagas' disease more effectively than atrial natriuretic peptide. *Heart* 2005;91:385-7.
21. Pazin-Filho A, Romano MM, Almeida-Filho OC, Furuta MS, Viviani LF, Schmidt A, et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:483-7.
22. Porto CC. O electrocardiograma no pronostico e evolução da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 1964;17:313-46.
23. Pinto Dias JC, Kloetzel K. The prognostic value of the electrocardiographic features of chronic Chagas' disease. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1968;10:158-62.
24. Caeiro T, Palmero HA, Bas J, Iosa D. Estudio de la sobrevida de una población con enfermedad de Chagas crónica. *Medicina (Buenos Aires)* 1982;42(Suppl 1):15-21.
25. Espinoza R, Carrasco HA, Belandria F, Fuenmayor A, Molina C, Gonzalez R, et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol* 1985;8:45-56.
26. Borges Pereira J, Willcox HP, Rodrigues Coura J. Morbidade da doença de Chagas. III. Estudo longitudinal de seis anos, em Virgen da Lapa, MG, Brasil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1985;80:63-71.
27. Rodrigues Coura J, Abreu LL, Borges Pereira J, Willcox HP. Morbidade da doença de Chagas. IV. Estudo longitudinal de dez anos em Pains e Iguatama, Minas Gerais, Brasil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1985;80:73-80.
28. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Duran D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol* 1994;43:27-38.
29. Ianni BM, Arteaga E, Frimm CC, Pereira Barretto AC, 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. 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;90:655-60.
31. Benchimol Barbosa PR. Noninvasive prognostic markers for cardiac death and ventricular arrhythmia in long-term follow-up of subjects with chronic Chagas' disease. *Braz J Med Biol Res* 2007;40:167-78.
32. Fabbro DL, Streiger ML, Arias ED, Bizai ML, del Barco M, Amicone NA. Trypanocide treatment among adults with chronic Chagas disease living in Santa Fe city (Argentina), over a mean follow-up of 21 years: parasitological, serological and clinical evolution. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007;40:1-10.
33. Maguire JH, Hoff R, Sherlock I, Guimarães AC, Sleight AC, Ramos NB, et al. Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. *Circulation* 1987;75:1140-5.
34. Mota EA, Guimarães AC, Santana OO, Sherlock I, Hoff R, Weller TH. A nine year prospective study of Chagas' disease in a defined rural population in northeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1990;42:429-40.
35. Manzullo EC, Chuit R. Risk of death due to chronic chagasic cardiopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;94(Suppl 1):317-20.
36. Sokal RR, Rohlf FJ. *Biometry: the principles and practice of statistics in biological research*. 3rd ed. New York: WH Freeman and Co; 1995. p. 887.
37. Mendoza I, Moleiro F, Marques J. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 1992;59:3-4.
38. Sternick EB, Martinelli M, Sampaio R, Gerken LM, Teixeira RA, Scarpelli R, et al. Sudden cardiac death in patients with Chagas' heart disease and preserved left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:113-6.
39. Lopes ER, Chapadeiro E, Almeida HOA, Rocha A. Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos corações de chagasicos falecidos subitamente. *Rev Soc Bras Med Trop* 1975;9:269.
40. Andrade Z, Lopes ER, Prata SP. [Changes in the heart conduction system in Chagasic patients suffering sudden death]. *Arq Bras Cardiol* 1987;48:5-9.
41. Bestetti RB, Freitas OC, Mucillo G, Oliveira JSM. Clinical and morphological characteristics associated with sudden cardiac death in patients with Chagas' disease. *Eur Heart J* 1993;14:1610-4.
42. Baroldi G, Oliveira SJM, Silver MD. Sudden and unexpected death in clinically 'silent' Chagas' disease. A hypothesis. *Int J Cardiol* 1997;58:263-8.
43. James TN, Rossi MA, Yamamoto S. Postmortem studies of the intertruncal plexus and cardiac conduction system from patients with Chagas' disease who died suddenly. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:258-75.
44. Satoh F, Tachibana H, Hasegawa I, Osawa M. Sudden death caused by chronic Chagas' disease in a non-endemic country: Autopsy report. *Pathol Int* 2010;60:235-40.
45. Talvani A, Rocha MO, Ribeiro AL, Borda E, Sterin-Borda L, Teixeira MM. Levels of anti-M2 and anti-beta1 autoantibodies do not correlate with the degree of heart dysfunction in Chagas' heart disease. *Microbes and Infection* 2006;8:2459-64.
46. Sterin-Borda L, Borda E. Role of neurotransmitter autoantibodies in the pathogenesis of chagasic peripheral dysautonomia. *Ann N Y Acad Sci* 2000;917:273-80.
47. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol* 2011;96:434-42.
48. Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas' disease: A systematic review of observational studies. *Circulation* 2007;115:1101-8.
49. Bestetti RB, Rossi MA. A rationale approach for mortality risk stratification in Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 1997;58:199-209.
50. Chagas C. Nova tripanozomíaze humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1909;1:159.

### **Dedicatoria**

A Daniel Grana, trabajador pertinaz, amigo desinteresado, excelente investigador, fallecido súbitamente a los 55 años, dejándonos sumidos en el estupor y en un profundo dolor.

### **Agradecimientos**

Al colega y amigo Edgardo Schapachnik, por su espíritu crítico y su crítica leal a los conceptos expresados en este trabajo.

Este estudio se llevó adelante en el marco del Convenio Marco entre la División de Cardiología de la Universidad de Perugia, Italia, y el Instituto de Investigaciones Cardiológicas “Alberto C. Taquini”, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Fue financiado con fondos del Consejo de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), fondos del ININCA y UBANEX (proyecto 29/2009-2010) de la UBA.