



**MARCADORES DE RESONANCIA CARDÍACA Y EVENTOS CLÍNICOS EN
PACIENTES CON CARDIOPATÍA CHAGÁSICA CRÓNICA EN UN CENTRO DE
LATINOAMÉRICA**

Diego Alejandro Rangel Rivera, MD

Médico Internista

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Especialista en Cardiología

Bogotá D.C. Colombia

2023

**MARCADORES DE RESONANCIA CARDÍACA Y EVENTOS CLÍNICOS EN
PACIENTES CON CARDIOPATÍA CHAGÁSICA CRÓNICA EN UN CENTRO DE
LATINOAMÉRICA**

Diego Alejandro Rangel Rivera, MD

Médico Internista

Fellow de Cardiología

Héctor Manuel Medina Zuluaga, MD, MPH

Especialista en Medicina Interna, Cardiología e Imágenes Cardiovasculares

Máster en Salud Pública y Epidemiología Clínica

Tutor Temático

Eliana Vaquiro Herrera, MSc

Magister en Epidemiología Clínica

Tutor Metodológico

Facultad de Medicina Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Especialización en Cardiología

Universidad del Rosario

Bogotá D.C. – Colombia 2023

IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Institución académica: Universidad del Rosario.

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

Título de la investigación: Marcadores de resonancia cardíaca y eventos clínicos en pacientes con cardiopatía chagásica crónica en un centro de Latinoamérica.

Instituciones participantes: Universidad del Rosario; laCardio-Instituto de Cardiología.

Tipo de investigación: Estudio analítico.

Investigador principal: Diego Alejandro Rangel Rivera, MD.

Médico Internista

Fellow de Cardiología

diegorangelrivera@gmail.com, diego.rangel@urosario.edu.co

Investigadores asociados: Héctor Manuel Medina Zuluaga, MD, MPH

Médico Internista Cardiólogo

Especialista en Imágenes Cardiovasculares

Eliana Vaquiro Herrera, MSc

Enfermera, especialista en cuidado crítico. Epidemióloga clínica.

Asesor clínico o temático: Héctor Manuel Medina Zuluaga, MD, MPH

Asesor metodológico: Eliana Vaquiro Herrera, MSc

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	6
1. Introducción.....	7
2. Justificación	8
3. Marco Teórico	9
4. Pregunta de investigación.....	17
5. Objetivos	18
5.1. Objetivo general	18
5.2. Objetivos específicos	18
6. Formulación de hipótesis.....	19
6.1. Hipótesis nula	19
6.2. Hipótesis alterna.....	19
7. Metodología	20
7.1. Tipo y diseño de estudio.....	20
7.2. Población y muestra.....	20
7.3. Criterios de inclusión y exclusión	20
7.3.1. Criterios de inclusión	20
7.3.2. Criterios de exclusión.....	20
7.4. Tamaño de muestra.....	20
7.5. Muestreo.....	21
7.6. Definición y operacionalización de variables.....	21
7.6.1. Operacionalización de variables	21
7.7. Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos	28
7.8. Plan análisis de datos	29
8. Aspectos éticos	31
9. Administración del proyecto	33
9.1. Presupuesto	33
9.2. Cronograma.....	34
10. Resultados	35
11. Discusión	44

12. Alcances y limitaciones del estudio	49
Conclusiones	50
Anexos	58
Anexo 1. Guion telefónico para consentimiento informado.	58
Anexo 2. Prevalencia y tipo de realce tardío con gadolinio por segmentos miocárdicos de la AHA	61

Resumen

Introducción: La cardiopatía Chagásica crónica (CCC) es una antropozoonosis causada por el *Trypanosoma cruzi* (T. cruzi) y en Colombia se estima una prevalencia entre el 1-2%. La resonancia magnética cardíaca (RMNC) es el estándar de oro para la evaluación de la función y tamaño cardíaco. **Métodos:** Este es un estudio observacional, analítico de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de CCC que se sometieron a RMNC en la Fundación Cardioinfantil-laCardio entre el 2016 hasta el 2022. Se evaluó un desenlace compuesto (mortalidad por todas las causas, hospitalización por causa cardiovascular, trasplante cardíaco y evento cerebrovascular). **Resultados:** Se incluyeron un total de 133 pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años (IQR: 12) con un predominio de mujeres (53,4%). El 97,0% de los pacientes tenían RTG en al menos un segmento miocárdico, siendo de predominio transmural e inferolateral. Durante una mediana de seguimiento de 554 días (IQR: 960) se documentó el evento compuesto en 63 sujetos (47,4%). Se encontró que la FEVI \leq a 40% tuvo asociación significativa en el análisis multivariado con el primario compuesto (OR: 2,81; p=0,028). **Conclusión:** Los pacientes de nuestro estudio presentaron una alta incidencia de eventos cardiovasculares y la reducción de la FEVI fue un predictor independiente para su desarrollo.

Abstract

Introduction: Chronic Chagasic heart disease (CCC) is an anthropozoonosis caused by *Trypanosoma cruzi* (T. cruzi) and in Colombia a prevalence between 1-2% is estimated. Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) is the gold standard for cardiac evaluation. **Methods:** This is an analytical, cohort-type, retrospective study. All patients diagnosed with CHD who underwent CMR at Fundación Cardioinfantil-laCardio from January 2016 to April 2022 were included. A composite outcome (all-cause mortality, hospitalization for cardiovascular causes, heart transplantation, and cerebrovascular event) was evaluated. **Results:** A total of 133 patients were included. The median age of the patients was 64 years (IQR: 12) with a predominance of women (53.4%). 97.0% of patients had LGE in at least one myocardial segment, predominantly transmural and inferolateral. During a median follow-up of 554 days (IQR: 960), the composite event was documented in 63 subjects (47.4%). LVEF \leq 40% had a significant association in the multivariate analysis with the primary composite (OR: 2.81; p=0.028). **Conclusion:** The patients in our study had a high incidence of cardiovascular events and the reduction in LVEF was an independent predictor for their development.

1. Introducción

La enfermedad de Chagas es una antroponosis causada por el parásito *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). La Cardiomiopatía Chagásica crónica (CCC) se desarrolla 2 a 3 décadas luego de la primo infección en alrededor del 30% de los pacientes no tratados⁽¹⁾. Diversas manifestaciones pueden presentarse de forma crónica incluyendo disfunción ventricular izquierda, bloqueos auriculoventriculares de alto grado, aneurisma apical o arritmias ventriculares⁽²⁾. En América Latina, cerca de 28 millones de personas se encuentran en riesgo de adquirir la infección, mientras que en Colombia existen 8 millones de personas en riesgo de la enfermedad de Chagas, con una prevalencia estimada de 1-2%⁽³⁾. Se calcula una incidencia anual de cardiomiopatía de 1-2% en los sujetos que tuvieron contacto con el parásito *T. cruzi* en algún momento de la vida⁽⁴⁾. Es de destacar que esta condición no se limita a América Latina y, aproximadamente, 250.000 personas viven con CCC en los Estados Unidos⁽⁵⁾.

Aunque se ha descrito la miocardiopatía Chagásica aguda, la mayoría de los pacientes desarrollan CCC, un subtipo crónico de miocarditis, caracterizado por inflamación miocárdica recurrente y vasculitis, tal como se describe en modelos experimentales, biopsias y necropsias⁽¹⁾. Sin embargo, el mecanismo exacto por el cual el parasitismo causa daño tisular en la fase crónica no está claro. Además, faltan marcadores de laboratorio para predecir resultados, como se observa en otros tipos de miocardiopatías⁽⁶⁾.

Los avances de la resonancia magnética nuclear cardíaca (RMNC) en las últimas tres décadas han permitido que esta modalidad de imagen tenga un papel cada vez más relevante en el estudio del paciente con patología cardiovascular⁽⁷⁾. De hecho, hoy en día se considera una excelente herramienta en relación con su alta resolución espacial para la evaluación del tamaño y función biventricular. La capacidad multiparamétrica de la RMNC a través de diferentes estudios de secuencia permite realizar la caracterización tisular para identificar edema miocárdico, alteración de la motilidad, anomalías de la perfusión, fibrosis miocárdica, trombos intracavitarios o formación de aneurismas, entre otros⁽⁸⁾. Estos fenómenos hacen parte de la patogenia de la CCC, por lo que vincular su presencia con el desarrollo futuro de eventos clínicos podría justificar el uso de RMNC dentro de la estratificación del riesgo de estos pacientes.

Este proyecto tiene como objetivo identificar el papel de la RMNC en la detección y pronóstico de los resultados de los pacientes con CCC. Esto puede permitir apuntar a la medicina de precisión en esta población al aumentar el conocimiento del proceso de la enfermedad CCC, proporcionando marcadores para la orientación de la terapia y la detección temprana de la enfermedad en CCC en una población específica colombiana.

2. Justificación

La población que se ve afectada por la CCC suele tener una menor edad en comparación con otras patologías, como la enfermedad isquémica cardíaca⁽⁹⁾. Esto puede verse reflejado de forma negativa sobre población económicamente activa, especialmente a zonas rurales y vulnerables del país. Este trabajo tiene como objetivo caracterizar una población propia y conocer el comportamiento durante un seguimiento en el tiempo con respecto a variables de interés clínica. Lo anterior fortalece el conocimiento de esta enfermedad en nuestro país, permitiendo realizar un vistazo contemporáneo del perfil de CCC en el paciente colombiano y realizar comparaciones con otras zonas alrededor del mundo para determinar diferencias en cuanto a la presentación, si es que las hay.

Se han descrito herramientas que permiten estimar los desenlaces en pacientes con CCC en el largo plazo. Sin embargo, estos puntajes de riesgo no han incluido herramientas de imagen contemporáneas como RMNC⁽¹⁰⁻¹²⁾. Estas técnicas de imagen pueden describir con precisión los aneurismas, la inflamación y la cicatriz en otros tipos de miocardiopatías, como las miocardiopatías isquémicas, infiltrativas e hipertróficas⁽⁸⁾. Sin embargo, el papel exacto de estas herramientas de imagen avanzadas en pacientes con CCC no está bien establecido dado que los estudios que evalúan de forma específica este aspecto tienen un promedio inferior a 80 pacientes, son de carácter retrospectivo, no incluyeron pacientes colombianos y la recolección se realizó en su mayoría hace más de 10 años.

En la última década se han reportado diferentes trabajos que mencionan algunas características de RMNC con potencial pronóstico en pacientes con CCC, de manera que sitúan al paciente en un perfil de mayor riesgo donde favorece la posibilidad de realizar intervenciones de forma más temprana, ajustes de tratamiento o en su defecto, resaltan la necesidad de un seguimiento mucho más estricto por el riesgo de desarrollar algún desenlace clínico adverso. Sin embargo, es importante revisar el desempeño y utilidad de esos marcadores en nuestra población para la práctica clínica diaria.

3. Marco Teórico

3.1. Definición de la enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana se refiere a una antropozoonosis sistémica causada por el parásito flagelado *T. cruzi*⁽¹³⁾. La enfermedad fue nombrada en honor al médico brasileño Carlos Chagas quien describió el *T. cruzi* como el agente etiológico en 1909, mientras que el parásito recibió el nombre en honor a su mentor, Oswaldo Cruz⁽¹⁴⁾. El reporte original de Chagas es único en la historia de la medicina dado que un sólo científico describió en detalle tanto el ciclo de transmisión como el primer caso de enfermedad de Chagas agudo en el mundo publicado en la literatura. Estudios de paleoparasitología han encontrado material genético de *T. cruzi* en momias de la edad precolombina en países andino (regiones del norte de Chile y el sur de Perú) mostrando que la enfermedad de Chagas ha afectado al ser humano desde hace más de 9000 años⁽¹⁵⁾.

Existen dos formas de la enfermedad de Chagas: aguda y crónica⁽¹³⁾. La forma aguda puede presentarse desde una forma asintomática (la mayoría) hasta una enfermedad caracterizada por síntomas tales como fiebre, malestar general y linfadenopatía⁽¹⁶⁾. Esta última forma generalmente dura entre 6-8 semanas, se caracteriza por la identificación del parásito a través gota gruesa y frotis de sangre periférica y los principales órganos afectados son el corazón y el sistema nervioso central, con un riesgo de miocarditis y encefalitis entre el 1-5%⁽⁶⁾.

Por otra parte, la forma crónica puede presentarse de cuatro formas diferentes: indeterminada, cardíaca, digestiva o mixta⁽¹⁶⁾. La forma indeterminada puede durar entre 2-3 décadas y se caracteriza por la ausencia de signos y síntomas, pero con demostración serológica de infección por *T. cruzi*; mientras que las formas cardíacas, digestiva y mixta tienen manifestaciones clínicas variadas en función del compromiso de dichos tejidos^(16,17).

3.2. Contexto social y epidemiológico de la enfermedad de Chagas crónica

La CCC es una de las principales etiologías de cardiomiopatía no isquémica en Latinoamérica. Se considera que existen al menos 21 países endémicos para la enfermedad, localizados entre Argentina hasta el sur de los Estados Unidos⁽¹⁸⁾. Esta patología tiene una conexión bien establecida con las zonas rurales y pobres, dado la predilección para el hábitat de los diferentes triatominos en las casas realizadas con paredes de barro y techos de paja⁽¹⁹⁾. De esta manera, se calcula que en ciertas regiones del continente como el Chaco Boliviano, el riesgo de infección anual se acerca al 4% para sus habitantes⁽²⁰⁾.

En los últimos 40 años, los gobiernos locales de cada país latinoamericano han entendido la carga de la enfermedad que afecta a población económicamente activa y relativamente más joven que otras patologías cardíacas. Esto ha puesto en marcha diferentes políticas de salud pública basadas en educación, tamizaje de población general en riesgo y el apoyo socioeconómico para la actualización de vivienda, que ha permitido el descenso estimado de infectados desde 17 millones en los años 80s hasta 5,7 millones en el año 2010⁽¹⁸⁾. Sin embargo, con la tendencia migratoria hacia países desarrollados ha modificado el panorama epidemiológico de la CCC mostrando que entre un 2-5% de los migrantes latinos en Europa y cerca de 238.000 personas (sin incluir inmigrantes indocumentados) en los Estados Unidos tienen la infección, siendo la mayoría de los casos no diagnosticados^(5,21).

3.3. Fisiopatología de Cardiomiopatía Chagásica Crónica

Carlos Justiniano Ribeiro das Chagas describió la enfermedad que lleva su nombre hace más de 100 años, en una reseña bien documentada de la etiología, el vector y las diferentes manifestaciones clínicas⁽²²⁾. Desde entonces, se ha podido comprobar cada una de sus afirmaciones agregando información acorde a los avances tecnológicos disponibles. Pese a que la forma más común de transmisión es la vectorial, existen diversas maneras para que el *T. cruzi* pueda infectar una persona: vertical madre a hijo, oral, contacto con sangre contaminada (tanto en laboratorios como en usuarios de drogas intravenosas), trasplante de órganos y donación de sangre⁽²³⁾.

Independiente de la forma de adquisición, el parásito en su forma infectante (tripomastigotes metacíclico) ingresa al humano y tiene predilección por algunos tejidos como el músculo cardíaco, músculo esquelético, hígado, bazo, intestino, ganglios linfáticos y sistema nervioso central⁽²⁴⁾. La invasión de la célula conduce a la multiplicación y maduración del parásito que finalmente rompe la estructura y alcanza tejidos adyacentes o viaja a través del sistema linfático o el torrente sanguíneo, siendo nuevamente adquirido por el vector y rompiendo el ciclo.

La mayoría de las personas no tienen síntomas en fase aguda, pasando a una forma indeterminada. Se estima que entre una tercera parte y la mitad de las personas en fase indeterminada desarrollará algún grado de compromiso cardíaco 2-3 décadas luego del primer contacto con el parásito⁽²⁵⁾. Así, se calcula una progresión de 1,85% por año para pasar de la forma indeterminada a la CCC⁽⁴⁾. La patogenia para llegar a este punto es bastante compleja, pero se han planteado cuatro mecanismos principales como los más aceptados: respuesta autoinmune tisular, daño directo del parásito, alteración autonómica y disfunción microvascular⁽¹⁾. El mecanismo de estas cuatro vías corresponde

a la persistencia del parásito a nivel tisular en una cantidad baja producto de la interacción entre factores propios del microorganismo y el hospedero conduciendo finalmente a daño miocárdico⁽¹⁾.

3.4. Manifestaciones en CCC

El estadio de CCC puede manifestarse con una gran cantidad de formas de presentación que abarcan desde la instauración progresiva de falla cardíaca o el debut como muerte súbita cardíaca⁽²⁶⁾. Se calcula que aproximadamente una cuarta parte de los pacientes en fase crónica van a desarrollar CCC que clínicamente representa fibrosis miocárdica y una predilección por el daño a nivel del nodo sinusal y el sistema de conducción^(18,27). Se ha descrito la coexistencia de anomalías de la función sistólica y diastólica con síntomas relacionados principalmente a congestión pulmonar pero que incluye también la fatiga, el síncope y las palpitaciones⁽²⁶⁾. También, se ha descrito el dolor torácico atípico asociado a cambios del QRS o ST en relación con disfunción microvascular⁽²⁸⁾. La evaluación clínica permite ubicar al paciente con enfermedad de Chagas crónica en uno de los cuatro estadios de acuerdo con la clasificación de falla cardíaca de la American Heart Association y American College of Cardiology (ver tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la progresión de la insuficiencia cardíaca en la cardiopatía Chagásica⁽²⁹⁾

Forma indeterminada	Cardiomiopatía Chagásica Crónica			
	A	B1	Cardiomiopatía dilatada/falla cardíaca	
B2			C	D
Los pacientes no presentan síntomas de insuficiencia cardíaca ni cardiopatía estructural (electrocardiograma y radiografía de tórax normales)	Pacientes asintomáticos con cambios en el EKG (arritmias o trastornos de la conducción); anomalías leves de la contractilidad ecocardiográfica pueden estar presentes	Pacientes con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo que nunca han tenido signos o síntomas de insuficiencia cardíaca	Pacientes con disfunción ventricular izquierda y síntomas previos o actuales de insuficiencia cardíaca	Pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo, refractarios a terapia médica maximizada (clase funcional IV de la NYHA) que requieren intervenciones

	anomalías pero la función ventricular global es normal			especializadas e intensivas
--	--	--	--	-----------------------------

El electrocardiograma permite realizar una aproximación diagnóstica inicial y el estudio más usado en el seguimiento en el paciente asintomático⁽²⁶⁾. Así, el bloqueo de rama derecha y el hemibloqueo anterosuperior son las primeras anomalías encontradas en estos pacientes y el hallazgo conjunto aumenta tres veces la probabilidad de diagnóstico de CCC⁽³⁰⁾. Por otro lado, la enfermedad del nodo sinusal, los bloqueos auriculoventriculares de alto grado y las extrasístoles ventriculares suelen corresponder a manifestaciones más tardías de la enfermedad⁽¹⁸⁾.

El ecocardiograma transtorácico brinda información clave para el diagnóstico permitiendo detectar desde anomalías de la contractilidad regionales hasta grados severos de disfunción sistólica global⁽³¹⁾. Las anomalías de la pared varían entre un 10-50% de acuerdo con el grado de compromiso cardíaco⁽³²⁾. Se describe que las principales regiones afectadas son la pared inferior, inferolateral y el ápex, que igualmente se han vinculado con mayor riesgo de deterioro de la función ventricular⁽³³⁾. Asimismo, la presencia de aneurismas ventriculares se reporta en la mitad de los pacientes con compromiso moderado a severo a la función ventricular mientras que hasta un 15% de los pacientes puede presentar trombo intraventricular^(32,34,35).

La CCC tiene un peor pronóstico en desenlaces clínicos cuando se compara con otras entidades como la etiología isquémica, hipertensiva o dilatada. Es así, que al incluir todos los estadios de enfermedad de Chagas crónica se calcula una mortalidad anual por todas las causas de 7,9% y una mortalidad cardiovascular anual de 6,3%⁽³⁶⁾. Una de las complicaciones más temidas y graves de la enfermedad de Chagas tiene que ver con el riesgo de muerte súbita, fenómeno que sucede principalmente entre los 30-50 años con un predominio de vespertino⁽³⁷⁾. Esta forma de presentación explica entre el 40-70% de las causas de mortalidad en pacientes con CCC con un riesgo anual de 2,6%⁽³⁶⁾.

Algunos factores de riesgo que se han vinculado con mortalidad en CCC han sido una edad mayor, la procedencia de zonas de alta incidencia de la enfermedad y un mayor compromiso de la función sistólica^(36,38). Sin embargo, un estudio de cohorte retrospectivo realizado en 424 pacientes de Brasil con una media de seguimiento de 7,9 años arrojó seis predictores independientes de mortalidad, los cuales tienen un puntaje diferente⁽³⁹⁾:

- a. Clase funcional-New York Heart Association III-IV: 5 puntos
- b. Cardiomegalia en la radiografía de tórax: 5 puntos

- c. Alteración segmentario o global de contractilidad: 3 puntos
- d. Taquicardia ventricular no sostenida: 3 puntos
- e. Bajo voltaje del QRS: 2 puntos
- f. Sexo masculino: 2 puntos

La sumatoria de dichos puntajes permite establecer un riesgo de mortalidad a 10 años de la siguiente manera⁽³⁹⁾:

- a. Riesgo bajo, 0-6 puntos: 10% de mortalidad
- b. Riesgo intermedio, 7-11 puntos: 44% de mortalidad
- c. Riesgo alto, 12-20 puntos: 84% de mortalidad

3.5. Diagnóstico de CCC

Para el diagnóstico de la enfermedad en fase crónica se requiere demostrar la presencia de anticuerpos contra el parásito⁽¹⁸⁾. Dentro de los métodos más usados se encuentra el método de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) , inmunofluorescencia indirecta o la hemaglutinación indirecta⁽⁶⁾. En la práctica clínica se recomienda realizar al menos dos pruebas por distinta metodología o con antígeno diana diferente (por ejemplo, antígenos recombinantes y antígenos purificados) para confirmar el diagnóstico de enfermedad de Chagas⁽¹⁸⁾. De igual forma, el kit para la detección de la enfermedad presenta un rendimiento que puede variar en función de la localización geográfica teniendo en cuenta los diferentes tipos de *T. cruzi* que se presentan alrededor del mundo con diferentes características antigénicas⁽⁴⁰⁾.

La utilidad de las pruebas para detección del parásito en la fase crónica es limitada. La sensibilidad y la especificidad varía en función de la muestra, el estadio de la enfermedad y las herramientas a utilizar. Se describe que el rendimiento en la fase crónica de las pruebas directas como el cultivo es inferior al 50%⁽¹⁸⁾. Por lo anterior, el diagnóstico en esta etapa de la enfermedad se basa en las pruebas serológicas como se mencionó previamente.

3.6. Tratamiento

Hasta el momento, los únicos fármacos que han demostrado eficacia para el tratamiento de la enfermedad de Chagas son el nifurtimox y el benznidazol, obteniendo curación parasitológica entre el 60-85% de los casos de Chagas agudo y alrededor del 90% de los casos de Chagas congénito⁽⁴¹⁻⁴³⁾. De forma adicional se ha detectado que dichos medicamentos reducen los días totales de la enfermedad, acortan el tiempo de detección del parásito y reducen la extensión de la

sintomatología⁽⁴⁴⁾. Caso contrario sucede en la CCC donde el efecto de estos medicamentos es nulo o marginal y la evidencia no reporta una reducción de los desenlaces en esta fase de la enfermedad⁽⁴⁵⁾.

El enfoque terapéutico no tripanocida en la CCC depende del perfil de enfermedad dentro del cual pueda ser ubicado el paciente: anomalías del ritmo, falla cardíaca y tromboembolismo sistémico⁽²⁶⁾. En el caso del manejo de arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca las recomendaciones están basadas en datos en su mayoría extrapolados de otras patologías cardiovasculares. También, es importante recordar que la población que tradicionalmente ha sido afectada corresponde a una población vulnerable por lo cual la implantación de dispositivos cardíacos puede tener limitación para el acceso de origen socioeconómico. En caso de falla cardíaca sucede algo similar puesto que la ausencia de ensayos clínicos específicos que evalúen el bloqueo del eje neurohormonal en pacientes con CCC dado que en la mayoría de trabajos los pacientes representan una minoría y como se ha descrito antes, el curso de la enfermedad es bastante distinto a entidades como la cardiopatía isquémica⁽¹⁶⁾. No obstante, las recomendaciones de tratamiento sugeridas son las mismas que para los otros tipos de falla cardíaca.

3.7. Resonancia cardíaca y enfermedad de Chagas

La fibrosis miocárdica (FM) es un proceso común a diferentes tipos de miocardiopatías que se ha asociado a pronóstico tanto en morbilidad como mortalidad⁽⁴⁶⁾. Este fenómeno surge a través de la interacción de factores inflamatorios, vasculares, inmunológicos y humorales que tienen como resultado un desequilibrio en la producción de colágeno⁽⁴⁶⁾. La FM en la CCC ha sido un tema de interés en las últimas décadas dado su asociación con la disfunción ventricular y diferentes desenlaces clínicos, incluyendo la muerte.

La RMNC es un estudio que ofrece ventajas frente al ecocardiograma en la evaluación funcional y anatómica dado su alta resolución espacial. En CCC, la RMNC permite la detección de diferentes anomalías como la FM, el edema miocárdico, las alteraciones regionales o globales de la pared ventricular, trombos intracavitarios, aneurismas ventriculares y alteraciones de la perfusión⁽⁸⁾. Incluso, la RMNC tiene buena correlación para el diagnóstico de miocarditis cuando se realiza comparando con el estudio histopatológico⁽⁴⁷⁾.

La evaluación de la función ventricular izquierda a través de la RMNC ha permitido realizar mediciones más precisas y variables como la fracción de eyección han demostrado su valor pronóstico^(48,49). Por su parte, la secuencia de realce tardío de gadolinio (RTG) ha tenido un desarrollo considerable en los últimos años en diferentes patologías cardíacas⁽⁸⁾. Actualmente, es considerada una de las técnicas más usadas para la evaluación del paciente con CCC. A través de la administración

del marcador se permite identificar áreas con necrosis/fibrosis/cicatriz por una limitación para la eliminación del contraste del tejido con estas características. En CCC ha permitido guiar la toma de biopsias en pacientes con esta enfermedad, mostrando una mayor concentración de antígenos de *T. cruzi* en las zonas de RTG⁽⁵⁰⁾.

La frecuencia del RTG en CCC es variable de acuerdo con diferentes estudios, abarcando una prevalencia entre el 24% hasta el 100%⁽⁸⁾. Sin embargo, existen diferencias entre el número de pacientes (no suele pasar de 100 sujetos), hay heterogeneidad de los criterios de inclusión y los primeros trabajos se publicaron hace aproximadamente 25 años. Al tomar en cuenta los 17 segmentos miocárdicos estandarizados por American Heart Association (AHA), se ha descrito que la distribución de RTG corresponde usualmente con territorios de vasculatura más distal a nivel del ápex y la pared basal en los segmentos inferolateral e inferior⁽⁵¹⁾.

La descripción del RTG se realiza de acuerdo al compromiso en la pared del miocárdico: subendocárdico (sólo existe afectación de la región subendocárdica), transmural (cicatriz superior al 50-75 % del grosor de la pared ventricular), subepicárdico (sólo existe afectación de la región subendocárdica) o mesocárdico (lineal intramiocárdico no compatible con los otros patrones descritos)⁽⁸⁾. Se han descrito todos los patrones de RTG en CCC, pero típicamente se observa una mayor frecuencia de distribución de predominio transmural seguido por el mesocárdico⁽⁸⁾. Un trabajo reciente realizado por *Serna et al.* concuerda con lo registrado previamente, mencionando el predominio del patrón transmural presente en el 39% de los pacientes en una cohorte de pacientes de Brasil⁽⁴⁸⁾.

El RTG por RMNC ha sido descrito como un factor diagnóstico y pronóstico en CCC. Así, la presencia de RTG se ha relacionado con dilatación del ventrículo izquierdo, mayor grado de disfunción ventricular y trastornos segmentarios de la pared⁽⁵²⁻⁵⁵⁾. También, se ha demostrado que la masa de realce tardío (mayor a 12,3 g) tiene un buen rendimiento para la predicción de mortalidad por todas las causas, independiente del Score de Rassi⁽⁴⁸⁾. Se ha determinado también la utilidad del RTG para eventos de mortalidad, taquicardia ventricular, trasplante cardíaco, implantación del dispositivo y hospitalización por falla cardíaca^(48,49,55). Pese a lo interesante de estos hallazgos, la mayoría de los estudios tienen un promedio inferior a 100 pacientes, son de carácter retrospectivo, no incluyeron pacientes colombianos y la recolección se realizó en su mayoría hace más de 10 años.

Recientemente, se han descrito otros hallazgos de resonancia en pacientes con CCC. Es así como *Moreira et al.* han descrito que el ventrículo derecho tiene disfunción en una tercera parte de los pacientes con Chagas crónico, en su mayoría asociada a disfunción ventricular izquierda pero en cerca del 5% como disfunción ventricular aislada derecha⁽⁵⁶⁾. También, se ha descrito que la función

ventricular derecha se ha vinculado a eventos como mortalidad⁽⁴⁸⁾. Ante la limitación propia para la determinación la fibrosis difusa por el uso de RTG, las técnicas de T1 mapping y cálculo del volumen extracelular han surgido como una opción con buena correlación con los estudios de histopatología para determinar el grado de fibrosis miocárdica. En CCC, ambos marcadores han tenido resultados prometedores dado su asociación con el riesgo de arritmias y eventos clínicos pero se requiere más evidencia para su recomendación en la práctica clínica^(57,58).

4. Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre los marcadores de RMNC y los desenlaces clínicos de interés en pacientes con cardiopatía chagásica crónica atendidos en la Cardio-Fundación Cardioinfantil?

5. Objetivos

5.1.Objetivo general

Evaluar si existe diferencia entre los marcadores de RMNC y la presencia de eventos clínicos en pacientes con CCC atendidos en la en Fundación Cardioinfantil-laCardio entre los años 2016-2022.

5.2.Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población con CCC a quienes se realizó RMNC en la Fundación Cardioinfantil-laCardio entre los años 2016-2022.
- Describir los marcadores de RMNC y anomalías identificadas en la población del estudio
- Determinar la presencia de desenlaces clínicos de interés (mortalidad por todas las causas, hospitalización por falla cardíaca, enfermedad cerebrovascular (ECV) o trasplante cardíaco) de pacientes con RMNN y CCC atendidos en la Fundación Cardioinfantil-laCardio entre los años 2016-2022.
- Determinar si existe diferencia significativa entre alguno de los marcadores de resonancia y los eventos clínicos de interés en la población del estudio.
- Realizar un análisis exploratorio de tiempo a los eventos de interés según los hallazgos encontrados en la población del estudio.

6. Formulación de hipótesis

6.1. Hipótesis nula

No existe asociación entre marcadores de RMNC y desenlaces clínicos en los pacientes con CCC atendidos en la FCI.

6.2. Hipótesis alterna

Los hallazgos de RMNC de pacientes con CCC con presencia de eventos clínicos son diferentes en comparación con aquellos pacientes quienes no desarrollan estos desenlaces en el seguimiento.

7. Metodología

7.1. Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional de tipo casos y controles, anidado en una cohorte retrospectiva.

7.2. Población y muestra

Pacientes habitantes colombianos con cardiopatía chagásica a quienes se realizó RMNC en la Fundación Cardioinfantil entre 2016-2022 y cuyos datos hacen parte del proyecto institucional “Caracterización clínica e imagenológica de los pacientes llevados a Resonancia Magnética Nuclear Cardíaca en Fundación Cardioinfantil”.

7.3. Criterios de inclusión y exclusión

7.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con realización de RMNC entre los años 2016-2022 en la Fundación Cardioinfantil.
- Diagnóstico de enfermedad de Chagas confirmado: 2 pruebas serológicas positivas o un diagnóstico médico previo de enfermedad de Chagas registrado en la historia clínica.

7.3.2. Criterios de exclusión

- Información incompleta (ausencia de más del 20% de datos recolectados)
- Diagnóstico médico de miocardiopatías de forma previa (isquémica, sarcoidosis, amiloidosis, miocardiopatía hipertrófica)
- Cáncer activo al momento de realización de RMNC
- Mala calidad de imagen de RMNC (de acuerdo con la apreciación subjetiva del especialista en imágenes cardiovasculares acorde con elementos como mal gatillado, artefacto que no se puede corregir en el postprocesamiento, pobre esfuerzo inspiratorio y pobre señal de contraste)
- Pacientes cuya indicación de RMNC corresponde al estudio “Resonancia magnética como predictor de muerte súbita en pacientes con enfermedad de Chagas” (Proyecto PR-CHAGAS).

7.4. Tamaño de muestra

Existen estudios previos realizados en otros países donde han evaluado el valor predictivo de algunos hallazgos de RMNC como la FM, el número de segmentos miocárdicos con RTG, la función sistólica biventricular, el grado de dilatación ventricular y el volumen

extracelular^(38,48,49,51,58). El conjunto de la evidencia ha mostrado que estos marcadores tienen asociación con eventos adversos de interés en esta población incluyendo la muerte por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, hospitalización por falla cardíaca, riesgo de arritmias ventriculares y trasplante cardíaco, entre otros.

La prevalencia de RTG en la población con CCC reportada por otros autores varía entre el 24 y el 100%⁽⁸⁾. Se conoce que un mayor número de segmentos miocárdicos con detección de RTG está asociado con peores desenlaces clínicos en esta población. Un estudio reportó que la probabilidad de taquicardia ventricular es mayor con la presencia de dos o más áreas de fibrosis transmural (RR 4.1, p=0,04)⁽⁵⁹⁾. Por experiencia en el manejo de este tipo de pacientes y datos que hacen parte del proyecto institucional “Caracterización clínica e imagenológica de los pacientes llevados a Resonancia Magnética Nuclear Cardíaca en Fundación Cardioinfantil” existiría aproximadamente un 30% de los pacientes con RTG en más de 3 segmentos miocárdicos y un 70% con realce entre 0 y 3 segmentos.

Dado que se tienen al menos 120 pacientes a quienes se ha realizado RMNC, asumiendo una razón de no expuestos/expuestos de 2, un 25 % de riesgo de eventos clínicos en el grupo de expuestos y 6,25% en el grupo de no expuestos (RR de 4), se esperaría encontrar una asociación con una potencia del 80% y un nivel de confianza del 95% entre tener RTG en más de 2 segmentos miocárdicos con el desenlace compuesto propuesto (mortalidad por todas las causas, hospitalización por causa cardiovascular, trasplante cardíaco y evento cerebrovascular).

Dado el número de pacientes con que cuenta la institución desde el año 2016 se considera factible encontrar una diferencia estadística y clínicamente significativa en los dos escenarios planteados, que contribuya a guiar la estratificación de la población con cardiomiopatía chagásica, así como generar hipótesis de posible asociación y marcadores de pronóstico en esta enfermedad.

7.5.Muestreo

No probabilístico, de casos consecutivos que cumplan los criterios de inclusión, a conveniencia.

7.6.Definición y operacionalización de variables

7.6.1. Operacionalización de variables

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional	Valores posibles/medida
Edad	Cuantitativa	Continua	Tiempo que posee una persona desde su nacimiento hasta la actualidad.	Años
Género	Cualitativa	Dicotómica	Conjunto de características biológicas que definen un ser humano como hombre o mujer.	Mujer Hombre
Procedencia	Cualitativa	Nominal	Corresponde al departamento de nacimiento	32 departamentos en Colombia
Ámbito de realización	Cualitativa	Dicotómica	Referido como el lugar de atención donde el paciente se encontraba al realizar la resonancia cardíaca	Consulta externa Hospitalización

COMORBILIDADES Y ANTECEDENTES

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional	Valores posibles/medida
Hipertensión arterial	Cualitativa	Dicotómica	Corresponde al antecedente patológico de esta enfermedad que se confirma al verificar el uso crónico de medicamentos para dicha entidad (o al menos la indicación médica).	Si No
Diabetes mellitus tipo	Cualitativa	Dicotómica	Definida como la historia previa a la RMNC de diabetes mellitus tipo 2 o registros de laboratorio previo a la RMNC que cumplan criterios para	Si No

			su diagnóstico de acuerdo a guías de práctica clínica aceptadas.	
Fibrilación/flutter auricular	Cualitativa	Dicotómica	Definida como el diagnóstico previo a la RMNC de fibrilación auricular o flutter auricular referido por paciente o registrado en la historia clínica	Si No
Enfermedad cerebrovascular	Cualitativa	Dicotómica	Definida como el diagnóstico previo a la RMNC de enfermedad cerebrovascular isquémica o accidente isquémico transitorio previo a la RMNC	Si No
Tasa de filtración glomerular	Cuantitativa	Continua	Definida como la tasa de filtración glomerular estimada reportada en el informe de RMNC.	mL/min/1.73 m ²
Enfermedad renal crónica	Cualitativa	Dicotómica	Definida como la presencia de una tasa de filtración glomerular (TFG) menor a 60 ml/min/1,73 m ² de acuerdo a creatinina de ingreso.	Si No

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional	Unidad de medición.
Peso	Cuantitativa	Continua	Cantidad de masa que posee un individuo	Kilogramos
Talla	Cuantitativa	Continua	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo.	Centímetros

Superficie corporal	Cuantitativa	Continua	Corresponde a la estimación de la superficie de un cuerpo humano basado en su talla y peso con la fórmula de Dubois y Dubois.	Metros ²
----------------------------	--------------	----------	---	---------------------

Hallazgos de resonancia

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional	Unidad de medición.
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	Continua	Relación entre el volumen de sangre eyectada por el ventrículo izquierdo durante cada sístole en relación con el volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo	Porcentaje
Volumen de eyección del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	Continua	Cantidad de sangre eyectada por el ventrículo izquierdo durante cada sístole	Mililitros
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	Continua	Corresponde al volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo	Mililitros
Volumen telediastólico indexado del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	Continua	Corresponde al volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo ajustado al área de superficie corporal	Mililitros/metro ²
Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	Continua	Corresponde al volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo	Mililitros
Volumen telesistólico indexado del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	Continua	Corresponde al volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo ajustado al área de superficie corporal	Mililitros/metro ²

Fracción de eyección del ventrículo derecho	Cuantitativa	Continua	Relación entre el volumen de sangre eyectada por el ventrículo derecho durante cada sístole en relación con el volumen de fin de diástole del ventrículo derecho	Porcentaje
Volumen de eyección del ventrículo derecho	Cuantitativa	Continua	Cantidad de sangre eyectada por el ventrículo derecho durante cada sístole	Mililitros
Volumen telediastólico del ventrículo derecho	Cuantitativa	Continua	Corresponde al volumen de fin de diástole del ventrículo derecho	Mililitros
Volumen telediastólico indexado del ventrículo derecho:	Cuantitativa	Continua	Corresponde al volumen de fin de diástole del ventrículo derecho ajustado al área de superficie corporal	Mililitros/metro ²
Volumen telesistólico del ventrículo derecho	Cuantitativa	Continua	Corresponde al volumen de fin de sístole del ventrículo derecho	Mililitros
Volumen telesistólico indexado del ventrículo derecho	Cuantitativa	Continua	Corresponde al volumen de fin de sístole del ventrículo derecho ajustado al área de superficie corporal	Mililitros/metro ²
Acortamiento ventricular derecho (TAPSE)	Cuantitativa	Continua	Corresponde al desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo	Milímetros
Diámetro de la aurícula izquierda	Cuantitativa	Continua	Diámetro de la aurícula izquierda medida en milímetros en el plano del tracto de salida del ventrículo izquierdo	Milímetros
Área de la aurícula derecha	Cuantitativa	Continua	Área de la aurícula derecha medida en milímetro centímetros	Milímetros ²

			cuadrados en el plano del tracto de salida del ventrículo izquierdo	
Realce tardío	Cualitativa	Dicotómica	Presencia o ausencia de realce tardío con gadolinio en al menos una de las paredes miocárdicas.	Si No
Distribución de realce tardío	Cualitativa	Nominal	En relación con el compromiso que tiene la cicatriz sobre la pared miocárdica	Transmural Subendocárdico Subepicárdico Mesocárdico
Edema miocárdico	Cualitativa	Dicotómica	Presencia o ausencia edema en el ventrículo izquierdo	Si No
T1 mapping	Cuantitativa	Continua	Medición del T1 (retorno de los <i>spins</i> de una orientación antiparalela a una paralela) del ventrículo izquierdo	Milisegundos
T2 mapping	Cuantitativa	Continua	Medición del T2 (retorno de los <i>spins</i> de una orientación antiparalela a una paralela) del ventrículo izquierdo	Milisegundos
Trombo intraventricular	Cualitativa	Dicotómica	Definida como la presencia de trombo en la cavidad ventricular izquierda	Si No
Aneurisma ventricular	Cualitativa	Dicotómica	Definida como la presencia de aneurisma en la cavidad ventricular izquierda	Si No
Microaneurisma ventricular	Cualitativa	Dicotómica	Definida como la presencia de aneurisma que sólo compromete un	Si No

segmento miocárdico del
ventrículo izquierdo

Desenlaces clínicos

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional	Unidad de medición.
Primario compuesto	Cualitativa	Dicotómica	Evento definido por cualquiera de los siguientes: muerte por cualquier causa, hospitalización cardiovascular, enfermedad cerebrovascular o trasplante cardíaco	Si No
Muerte por cualquier causa	Cualitativa	Dicotómica	Definida como fallecimiento por cualquier causa, reportada y extraída del sistema electrónico de registro del ADRES (Administradora de Recursos del Sistema General) y en caso de fallecer en la institución de la historia clínica.	Si No
Hospitalización por causa cardiovascular	Cualitativa	Dicotómica	Hospitalización por causa cardiovascular (falla cardíaca, arritmias, dolor torácico)	Si No
Enfermedad cerebrovascular	Cualitativa	Dicotómica	Evento de enfermedad cerebrovascular isquémica o accidente isquémico transitorio	Si No
Trasplante cardíaco	Cualitativa	Dicotómica	Paciente quien recibe un trasplante cardíaco	Si No
Implantación de dispositivo	Cualitativa	Nominal	Implantación de un dispositivo en el seguimiento	Marcapasos Cardiodesfibrilador

Los desenlaces se determinaron a través de llamadas telefónicas, la revisión de la historia clínica de LaCardio-Fundación Cardioinfantil y la consulta en el registro nacional de muertes, utilizando la página de la Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud (ADRES). Se evaluarán los siguientes eventos:

- Mortalidad por todas las causas
- Hospitalización por causa cardiovascular: hospitalización por causa cardiovascular (falla cardíaca, arritmias, dolor torácico)
- Evento cerebrovascular: evento de ECV isquémica o accidente isquémico transitorio
- Trasplante cardíaco: recibir un trasplante cardíaco durante el seguimiento.

Se registró el tiempo al evento tomando como momento cero la fecha en la que se realizó la resonancia y como período de observación/seguimiento, el momento en el que se realiza la llamada telefónica para conocer la presencia o no de los desenlaces clínicos descritos. El tiempo desde la resonancia a la llamada será variable, pero en su mayoría los participantes tendrán al menos un año de seguimiento.

7.7. Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

La recolección de datos estuvo a cargo de los investigadores y partió de una revisión del registro institucional de RMNC en laCardio-Fundación Cardioinfantil dentro de los años objetivo del presente trabajo. Este listado incluye la sospecha diagnóstica previo al estudio de imagen y el diagnóstico final (posterior a su análisis por el equipo de médicos expertos en imágenes cardiovasculares), identificando a los pacientes clasificados como CCC o enfermedad de Chagas.

Se procedió a revisar la historia clínica con el objetivo de evaluar los criterios de elegibilidad descritos con anterioridad. Lo anterior se realiza tras la aprobación solicitada al momento de realizar su estudio de RMNC a cada paciente donde se indaga la posibilidad de hacer parte de investigaciones por parte de la laCardio-Fundación Cardioinfantil, entendida bajo el marco de la ley nacional de Colombia de transferencia de datos. Se extrajeron los datos de la historia clínica en cuanto a variables demográficas y clínicas siendo identificado con un código consecutivo (conocido sólo por el investigador recolector de datos), entendiendo como línea de base la fecha de realización del estudio de imagen en La Fundación Cardioinfantil-laCardio.

Posteriormente, se revisaron los estudios de resonancia cardíaca y los reportes institucionales cada paciente. Todas las RMNC fueron realizadas en un resonador de 1,5 Tesla (Philips Ingenia,

Amsterdam, Países Bajos) bajo un protocolo de escaneo sistemático incluyendo el uso de gadolinio intravenoso como gadobutrol (Gadovist, Bayer AG, Leverkusen, Alemania) con dosis entre 0,1 – 0,15 mmol/kg y realización 10-15 minutos después de las imágenes en secuencias de PSIR (Phase-Sensitive Inversion Recovery) y 2D IR (Inversion Recovery) para la evaluación del RTG. Los estudios de resonancia fueron analizados por el grupo de trabajo de Imágenes Cardiovasculares de la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología obteniendo la información que ingresó a una base de datos custodiada para posteriormente ser unida a la base de datos de variables demográficas y clínicas.

Finalmente, usando los datos de contacto registrados en el historial médico se realizó una llamada telefónica a los pacientes (o familiares según corresponda) para corroborar información demográfica, verificar su estado vital y los desenlaces de interés clínico registrados hasta el momento de la llamada (considerando esa fecha, el último día de seguimiento). Esta información fue obtenida posterior al consentimiento informado del paciente (o familiar) y orientado a través de un guion preestablecido destacando en todo momento el carácter voluntario, confidencial y sin riesgo del estudio. En aquellos pacientes en los cuales no fue posible la comunicación se realizó verificación de desenlaces en la historia clínica laCardio-Fundación Cardioinfantil y/o a través del registro nacional en la página de la Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud, ADRES (anterior Fondo de Solidaridad y Garantía, FOSYGA).

7.8. Plan análisis de datos

Las variables continuas se presentarán como media \pm desviación estándar si son paramétricas y como mediana (rango intercuartílico) si no son paramétricas. Los datos categóricos se resumirán como frecuencias y porcentajes. Se utilizarán las pruebas de χ^2 o Test de Fisher para las variables cualitativas y T student o Wilcoxon para las variables cuantitativas.

Se realizará un análisis bivariado entre los principales marcadores de RNMC y la presencia de los eventos clínicos de interés, teniendo en cuenta posibles hallazgos concomitantes (como disfunción ventricular derecha e izquierda, aneurismas apicales, remodelación del ventrículo izquierdo). Se aplicará un análisis de regresión logística multivariado de asociación con la variable de resultado de todas las variables potencialmente predictivas ($p < 0,200$ en análisis bivariado) con plausibilidad biológica y clínicamente relevantes. Finalmente, se realizará un análisis de tiempo libre del evento compuesto primario usando el método de Kaplan-Meier y

las diferencias en la tasa de eventos a lo largo del tiempo según la presencia o ausencia de los diferentes marcadores de RMNC. Para lo anterior, se usará el programa Stata versión 14.0.

8. Aspectos éticos

Este trabajo se realizó teniendo en cuenta las normas vigentes sobre investigación en seres humanos descritas en la declaración de Helsinki, las Pautas Éticas Internacionales del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y la resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud de Colombia. De acuerdo a la normativa colombiana establecida en la resolución 8430 de 1993, el literal b del artículo 11, en el Título II (De las investigaciones en seres humanos), del Capítulo I (De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos), establece que este estudio sería una investigación sin riesgo debido a que es un estudio que emplea métodos de investigación documental retrospectivos, en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

Cualquier información obtenida a través de este estudio es de carácter confidencial, toda vez que la información recolectada fue utilizada únicamente para fines de este estudio, la información está bajo la protección exclusiva de los investigadores, los cuales tendrán la responsabilidad de su almacenamiento y custodia. Durante la realización del trabajo, se recolectó la información manteniendo los lineamientos establecidos en la ley Estatutaria 1581 de 2012 para el manejo de datos personales, los cuales no serán revelados en ningún momento. No se utilizó información que pudiera identificar a los participantes personalmente, de manera que todos los registros fueron codificados para maximizar la protección de la identidad.

Primó el respeto al individuo, garantizándose la confidencialidad de los participantes al mantener la privacidad durante y después del estudio a través de la anonimización de los datos y los estudios de imagen. No se tuvo ninguna preferencia o parámetro adicional para elegir los sujetos participantes más allá de los criterios de inclusión y exclusión. De igual forma, no se generaron a la institución o algún paciente señalamientos o discriminación de sus aportes resaltando la no existencia de conflicto de interés por parte de los investigadores, garantizando el manejo imparcial, científico y técnico de la información obtenida.

8.1. Manejo de información personal

La información obtenida fue custodiada y preservada a través de un usuario institucional de la Fundación Cardioinfantil en el software REDCap (Research Electronic Data Capture). Al finalizar dicha recolección y realizarse la exportación de la base de datos desde el servidor institucional se conserva una copia digital en el computador institucional del investigador principal para el análisis de los datos y la escritura de los resultados. Esta base de datos no puede ser accedida por personal ajeno a la investigación y es custodiada por el investigador principal hasta por 5 años luego de realizar la publicación respectiva de los resultados. Posteriormente, se realizará eliminación de todos los archivos digitales del computador personal junto con los datos almacenados en REDCap.

8.2.Contacto telefónico

Dado que además de la recolección de datos de historia clínica y revisión de las RMNC se requería conocer el desenlace de muerte, hospitalización por causa cardiovascular, evento cerebrovascular y trasplante cardíaco, se realizó un contacto telefónico con los pacientes. En esta llamada se solicitó el consentimiento para invitarlos a hacer parte de este proyecto, respondiendo las preguntas sobre su estado de salud actual y eventos clínicos presentados. Para esto se usó un Guion telefónico (Anexo 1) de consentimiento informado para participación en el estudio.

Esta llamada tenía como objetivo único obtener la información descrita en el párrafo anterior, pero se consideró la posibilidad que durante el contacto telefónico se identificarán situaciones que pusieran en peligro la salud del paciente o condiciones que a juicio del investigador requerían atención médica. En este caso, se recomendó asistir de forma oportuna con su médico tratante o al servicio de urgencias de su aseguradora verificando que está indicación había quedado clara para el paciente y/o su familiar.

8.3.Consideraciones adicionales

El investigador principal procuró durante todo el desarrollo del trabajo por la implementación de las buenas prácticas en investigación y la puesta en marcha de las correcciones que sean necesarias para garantizar un adecuado cumplimiento del marco ético descrito. Durante todo el protocolo y el desarrollo del trabajo, los investigadores han estado y estarán atentos para la entrega de información y avances solicitados por los comités y entes pertinentes.

9. Administración del proyecto

9.1.Presupuesto

Nombre	Función	Unidad	Costo por unidad	Unidades	Total
Investigador principal	Elaboración protocolo, recolección información	Hora	\$ 20.000	250	\$ 5'000.000
Tutor temático	Especialista en el área de investigación	Hora	\$ 50.000	30	\$ 1'500.000
Tutor epidemiológico	Especialista en epidemiología	Hora	\$ 25.000	24	\$ 600.000
Consultor redacción	Brindar apoyo en redacción de productos	Cuartilla	\$ 50.000	10	\$ 500.000
Computadores	Dispositivos para recolección de información	Equipo	\$ 1'500.000	2	\$ 3'000.000
Dispositivo de almacenamiento externo	Dispositivo para custodiar la información	Dispositivo	\$ 250.000	1	\$ 250.000
Divulgación de productos	Gastos para publicación	Sometimiento	\$ 2'000.000	1	\$ 2'000.000
Total					\$ 12'850.000

Los gastos del estudio fueron asumidos por el investigador principal.

10. Resultados

10.1. Flujograma general del estudio

Se revisó el registro institucional de RMNC en la Cardio-Fundación Cardioinfantil dentro de los años objetivo del presente trabajo documentando 407 pacientes que correspondían a sospecha de CCC. Al aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo un total de 153 pacientes. Al realizar el seguimiento en la base nacional de defunciones, se documentaron un total de 20 fallecidos (15%). Se pudo contactar de forma telefónica a 78 personas mientras que el resto tenían historia clínica institucional, por lo cual pudo verificarse el estado al final del estudio. Con una mediana de seguimiento de 554 días (IQR: 960), se documentaron 63 pacientes (47,4%) con el desenlace compuesto (mortalidad por todas las causas, hospitalización cardiovascular, ECV o trasplante cardíaco). Se eliminaron 20 pacientes al tener datos incompletos de resonancia y/o de seguimiento (Figura 1).

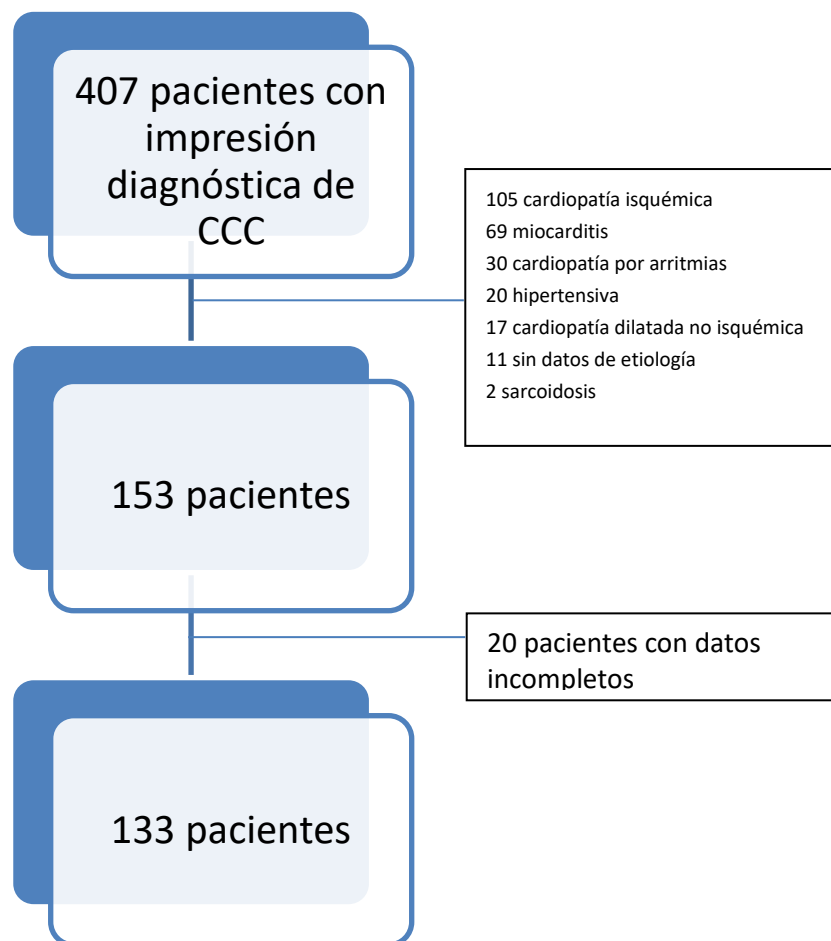


Figura 1. Flujograma general del estudio.

10.2. Características de la población

La mediana general de la edad de los pacientes fue de 64 años (IQR: 12) siendo la mayoría mujeres (53,4%). Más de la mitad de los pacientes tenían como lugar de nacimiento a los departamentos de Boyacá (39,1%) y Santander (24,8%). La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (40,6%) seguida por fibrilación auricular/flutter auricular (22,3%). Por otra, el 26,3% de los pacientes tenían una tasa de filtración glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m². Otras características pueden verse en la tabla 1.

Al realizar una comparación entre las características basales según la presencia o no del desenlace compuesto, no se encontraron diferencias clínicamente relevantes a excepción de una mediana de tasa de filtración glomerular siendo menor en el grupo con desenlace compuesto.

Se encontró que los pacientes con el desenlace compuesto primario de interés tenían ventrículos de mayor tamaño y con mayor disfunción (ver tabla 1). De esta manera, más del 50% de los pacientes con el desenlace en el seguimiento tenían una FEVI \leq 40% frente a un 25% en los que no desarrollaron este evento ($p=0,001$). Asimismo, la disfunción ventricular derecha fue más frecuente en los pacientes con el desenlace compuesto (58,7% vs 37,1%; $p=0,012$). Hubo una tendencia a mayor prevalencia de RTG en más de 1 segmento (84,1 vs 74,3%; $p=0,161$), más de 2 segmentos (66,7% vs 58,6%; $p=0,335$) y más 3 segmentos (52,4% vs 37,1%; $p=0,076$) en los pacientes con el desenlace clínico de interés, pero no fue estadísticamente significativa. Tampoco se encontraron diferencias en la frecuencia de trombo, aneurisma o edema ventricular.

En la tabla 2 se encuentran las características de la RMNC. La media de FEVI fue de 43,3% ($\pm 15,0$) con la siguiente distribución según el rango: reducida (menor a \leq 40%): 39,8%; levemente reducida (FEVI 41-49%): 19,5%; y, preservada (FEVI \geq 50%): 40,6%. Las dimensiones del ventrículo izquierdo se encontraban dentro de normalidad según el volumen diastólico absoluto (178,5 mL, IQR: 72) y en el límite superior de normalidad para el volumen indexado (101 mL, IQR: 45). Por otro lado, la mediana del volumen sistólico absoluto e indexado del ventrículo izquierdo eran severamente anormales.

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de pacientes con CCC, según el desenlace compuesto.

Característica	Total n=133 (IQR)	Desenlace compuesto primario		Valor p
		No (n = 70)	Si (n = 63)	
Edad — años	64 (12)	64 (16)	63 (13)	0,574
Género masculino — no (%)	62 (46,6)	29 (41,3)	33 (52,4)	0,205
Antropometría				
Altura-cm (DE)	161,1 (±0,7)*	160,1 (7,8)	162,2 (8,5)	0,132
Peso — kg (DE)	66,4 (±0,8)*	65,4 (9,5)	67,5 (9,6)	0,222
Superficie corporal-m2 (DE)	1,7 (±0,1)*	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)	0,201
Hipertensión (%)	54 (40,6)	27 (38,6)	27 (42,9)	0,615
Diabetes mellitus (%)	15 (11,3)	7 (10,0)	8 (12,7)	0,623
Enfermedad cerebrovascular (%)	15 (11,3)	11 (15,7)	4 (6,4)	0,081
Historia de Chagas	123 (92,5)	64 (91,4)	59 (93,7)	0,743
Historia de fibrilación auricular/flutter auricular (%)	30 (22,3)	15 (21,4)	15 (23,8)	0,626
Tasa de filtración glomerular				
Mediana— ml/min/1,73 m2	77 (31)	80 (29)	73 (28)	0,039
<60 ml/min/1,73 m2 — no. (%)	35 (26,3)	14 (20,0)	21 (33,3)	0,081
Medicamentos				
Warfarina (%)	16 (12,1)	7 (10,0)	9 (14,2)	0,448
DOAC (%)	33 (24,8)	19 (27,1)	14 (22,2)	0,511
Aspirina (%)	29 (21,8)	15 (21,4)	14 (22,2)	0,911
ARA-II (%)	35 (26,3)	23 (32,9)	12 (19,1)	0,068
IECAS (%)	35 (26,3)	17 (24,3)	18 (28,6)	0,575
ARNI (%)	32 (24,1)	17 (24,3)	15 (23,8)	0,948
Betabloqueador (%)	110 (82,7)	55 (78,6)	55 (87,3)	0,182
ISGLT-2 (%)	32 (24,1)	16 (22,9)	16 (25,4)	0,732
Antag. mineralocorticoides (%)	62 (46,6)	29 (41,4)	33 (52,4)	0,205
Furosemida (%)	29 (21,8)	12 (17,1)	17 (27,0)	0,169
Estatina (%)	55 (41,4)	31 (44,3)	24 (38,1)	0,468

*: corresponde a desviación estándar. IQR: rango intercuartílico. DE: desviación estándar.

Tabla 2. Características de resonancia cardíaca en pacientes con CCC, según el desenlace compuesto.

Característica	Total n=133 (IQR)	Desenlace compuesto primario		Valor p
		No n = 70 (IQR)	Si n = 63 (IQR)	
Fracción de eyección ventrículo izquierdo				
Media — %	43,3±15,0*	48,4 (14,3)*	37,7 (13,8)*	0,001
≤40% — no, (%)	53 (39,8)	18 (25,7)	35 (55,6)	0,001
40-49% — no, (%)	26 (19,5)	15 (21,4)	11 (17,5)	0,563
≥ 50% — no, (%)	54 (40,6)	36 (51,4)	17 (27,0)	0,003
Ventrículo izquierdo				
VFDVI — ml	178,5 (72)	169 (73)	198 (82)	0,002
VFDiVI — ml/m2	101 (45)	98 (32)	107 (57)	0,005
VFSVI — ml	98,5 (79)	81,5 (53)	122 (89)	0,001
VFSiVI — ml/m2	57 (44)	48,5 (28)	69 (61)	0,001
Ventrículo derecho				
Fracción de eyección VD	52 (17,5)	53 (13)	46 (22)	0,009
FEVD ≤ 51% (%)	63 (47,4)	26 (37,1)	37 (58,7)	0,012
VFDVD — ml	151 (50)	147 (53)	156 (55)	0,196
VFDiVD — ml/m2	89 (23)	89 (25)	87 (28)	0,331
VFSVD — ml	73 (45)	70 (43)	80 (61)	0,035
VFSiVD — ml/m2	44 (24)	41 (20)	46 (29)	0,034
Realce tardío con gadolinio (%)	129 (97,0)	67 (95,7)	62 (98,4)	0,651
Número de segmento por paciente.	3	3	4	0,045
Más de 1 segmento	105 (79,0)	52 (74,3)	53 (84,1)	0,161
Más de 2 segmentos	83 (62,4)	41 (58,6)	42 (66,7)	0,335
Más de 3 segmentos	59 (44,4)	26 (37,1)	33 (52,4)	0,076
Tipo de realce (%)				
Subendocárdico	24 (18,1)	9 (12,9)	15 (23,8)	0,012
Mesocárdico	71 (53,4)	36 (51,4)	35 (55,6)	0,633
Subepicárdico	31 (23,3)	15 (21,4)	16 (25,4)	0,589
Transmural	95 (72,0)	51 (73,9)	44 (69,8)	0,603
Edema ventricular izquierdo (%)	28 (21,1)	14 (20,0)	14 (22,2)	0,753
Aneurisma VI — no, (%)	28 (21,1)	14 (20,0)	14 (22,2)	0,753
Microaneurisma VI — no, (%)	13 (9,8)	11 (15,7)	2 (3,1)	0,011
Trombo VI — no, (%)	17 (12,8)	9 (12,9)	8 (12,7)	0,978

*: corresponde a desviación estándar. IQR: rango intercuartílico. VI= ventrículo izquierdo; VFDVI= volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo; VFDiVI= volumen de fin de diástole indexado del ventrículo izquierdo; VFSVI= volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo; VFSiVI= volumen de fin de sístole indexado del ventrículo izquierdo; VD= ventrículo derecho; VFDVD= volumen de fin de diástole del

ventrículo derecho; VFDiVD= volumen de fin de diástole indexado del ventrículo derecho; VFSVI= volumen de fin de sístole del ventrículo derecho; VFSiVI= volumen de fin de sístole indexado del ventrículo derecho.

El 47,4% de los pacientes tenían una fracción de eyección del ventrículo derecho por debajo del rango de referencia. Sin embargo, los valores de mediana del volumen diastólico y sistólico de esta cavidad se encontraban dentro de normalidad.

El 97,0% de los pacientes tenían RTG en al menos un segmento miocárdico (Ver Figura 2). La prevalencia más alta de realce correspondió al segmento 5 (basal inferolateral) en el 75,2%, el segmento 17 (ápex) en el 50,4% y el segmento 11 (medio inferolateral) en el 41,7% (Figura 2). La prevalencia del tipo de RTG fue la siguiente: transmural (71,4%), mesocárdico (53,4%), subepicárdico (23,3%) y subendocárdico (18,0%). Se pueden ver otros datos con respecto a la distribución y prevalencia del RTG en el anexo 2.

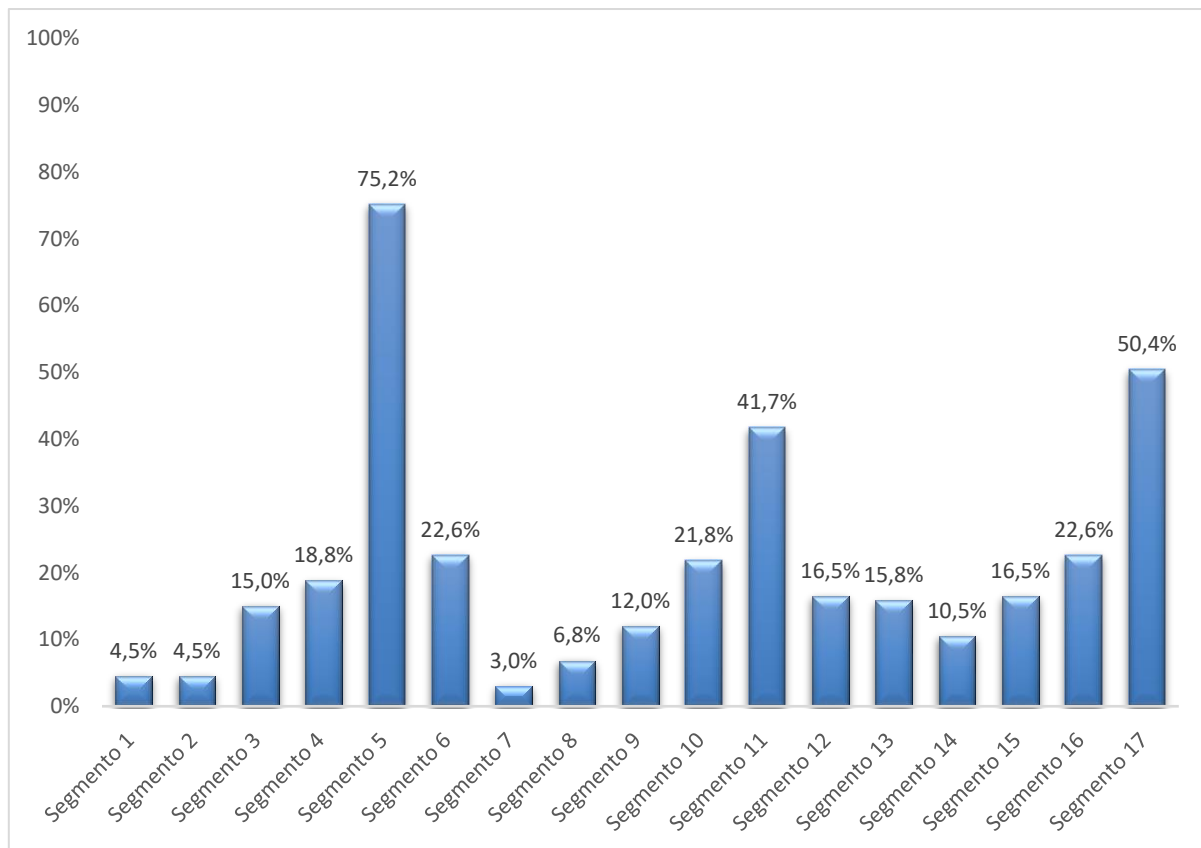


Figura 2. Prevalencia de realce tardío con gadolinio según la distribución por segmentos miocárdicos de la American Heart Association, AHA.

10.3. Desenlace clínico de interés según el número de segmentos con RTG

Al evaluar el desenlace compuesto de interés, se presentaron 50 eventos (42,0%) en los pacientes con ≤ 2 segmentos con RTG frente a 42 eventos (50,6%) en los pacientes con > 2 de segmentos. Esto generó una asociación positiva con el desenlace (HR: 1,41; IC: 0,83-2,39, $p=0,191$), pero que no fue precisa ni estadísticamente significativa. En la tabla 3 se pueden observar cada uno de los desenlaces clínicos de manera individual, observando una mayor frecuencia en los pacientes con RTG en >2 segmentos, pero sin diferencia estadísticamente significativa, a excepción del implante de dispositivo, encontrando un aumento de casi dos veces el riesgo en este subgrupo de población (HR: 1,89, IC 95: 1,03-3,47; $p=0,031$). Llamativamente, se documentaron 7 eventos de ECV (8,4%) en los pacientes con más de 2 RTG frente a ningún caso en el otro grupo. Se puede observar el comportamiento en el tiempo según el número de RTG de los diferentes desenlaces en las figuras 3A-D.

Al realizar un análisis exploratorio de algunos desenlaces compuestos adicionales, también hubo una mayor incidencia de algunos eventos en el grupo con más de 2 segmentos de RTG, pero nuevamente no fue estadísticamente significativo. No obstante, se encontró que el mayor número de segmentos de RTG aumentó casi dos veces el riesgo de requerir un implante de dispositivo en el tiempo (HR: 1,89, IC 95: 1,03-3,47; $p=0,031$).

Tabla 3. Eventos documentados en el seguimiento según el número de RTG.

Eventos	Total de eventos	Número de segmentos con realce		HR (IC 95%)	Valor p
		≤ 2 segmentos (n= 50)	> 2 segmentos (n = 83)		
Primario (%)	63 (47,3)	21 (42,0)	42 (50,6)	1,41 (0,83-2,39)	0,191
Mortalidad por todas las causas (%)	20 (15,0)	6 (12,0)	14 (16,9)	1,42 (0,54-3,68)	0,471
Enfermedad cerebrovascular (%)	7 (5,3)	0	7 (8,4)	-	-
Hospitalización cardiovascular (%)	51 (38,4)	18 (36,0)	33 (39,8)	1,23 (0,69-2,20)	0,466
Trasplante cardíaco (%)	1 (0,8)	0	1 (1,2)	-	-
Mortalidad y enfermedad cerebrovascular (%)	25 (18,8)	6 (12)	19 (22,9)	1,96 (0,78-4,92)	0,132
Hospitalización cardiovascular y enfermedad cerebrovascular (%)	53 (39,9)	18 (36,0)	35 (42,2)	1,31 (0,74-2,33)	0,335
Mortalidad, hospitalización y stroke (%)	63 (47,3)	21 (42,0)	42 (50,6)	1,45 (0,86-2,47)	0,152
Implante de dispositivo (%)	56 (42,1)	15 (30,0)	41 (49,4)	1,89 (1,03-3,47)	0,031

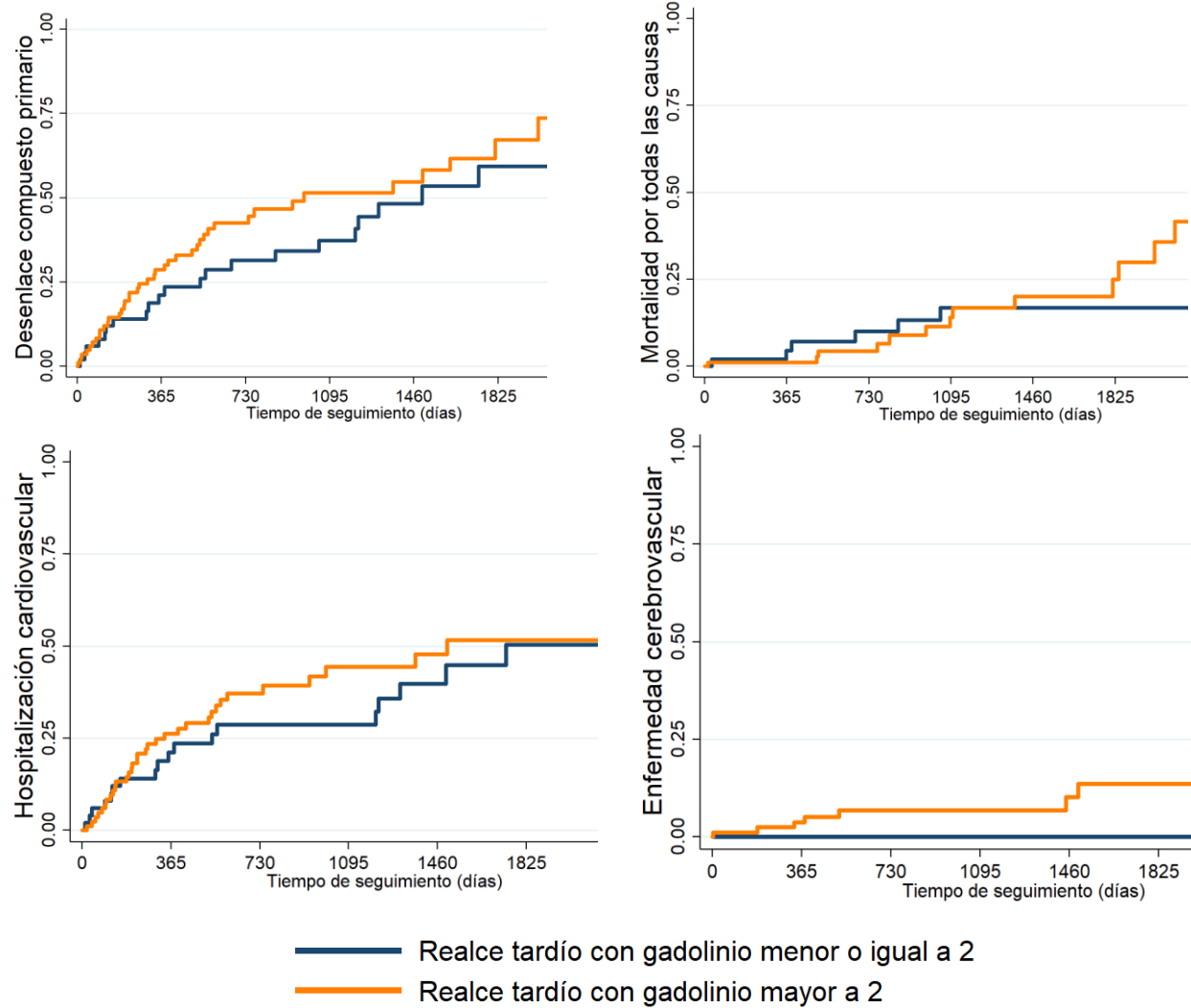


Figura 3. Kaplan Meier para: A) Desenlace compuesto primario; B) mortalidad por todas las causas, C) Hospitalización cardiovascular; D) Enfermedad cerebrovascular.

10.4. Análisis multivariado

Para el análisis multivariado se decidió usar todas aquellas variables que habían mostrado una asociación con el desenlace primario, junto con un valor $p \leq 0,100$ y tenían plausibilidad biológica. Tomando en cuenta que variables como el volumen del ventrículo izquierdo y derecho se utilizan para el cálculo de la fracción de eyección, se usó esta última variable en el análisis final. Se encontró que el antecedente de ECV redujo la probabilidad de desarrollar el evento clínico de interés en el seguimiento (OR: 0,22; $p=0,031$) mientras que una FEVI \leq a 40% aumento el riesgo del primario casi 3 veces (OR: 2,81; $p=0,028$). Otros factores como la disfunción ventricular derecha, el RTG en más de 3 segmentos y el realce subendocárdico no tuvieron asociación estadística.

Tabla 4. Análisis multivariado para el desarrollo del desenlace compuesto primario (mortalidad por cualquier causa, enfermedad cerebrovascular, hospitalización cardiovascular o trasplante cardíaco).

Característica	OR (IC 95%)	Valor p
Antecedente de enfermedad cerebrovascular	0,22 (0,05-0,87)	0,031
Uso de ARA II	0,64 (0,26-1,56)	0,338
Tasa de filtración glomerular menor a 60 ml/min/1,73 m ²	1,49 (0,61-3,64)	0,377
Fracción de eyección del VI \leq a 40%	2,81 (1,11-7,08)	0,028
Fracción de eyección del VD \leq 51%	1,40 (0,60-3,26)	0,434
RTG en más de 3 segmentos	1,16 (0,52-2,58)	0,706
Realce subendocárdico	1,91 (0,69-5,00)	0,220

ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II. VI= ventrículo izquierdo; VD= ventrículo derecho; RTG: realce tardío con gadolinio.

11. Discusión

En este estudio de un centro de referencia de cardiología, los pacientes con CCC tuvieron una alta tasa de un desenlace compuesto (mortalidad por todas las causas, hospitalización cardiovascular, trasplante cardíaco y ECV) con un valor de 22,3 eventos por cada 100 pacientes/año. El RTG estuvo presente en casi todos los pacientes en al menos un segmento de miocardio, siendo la mayoría de tipo transmural y con localización a nivel inferolateral basal y medio ventricular. La presencia de más de 2 segmentos con RTG no tuvo asociación significativa con el desenlace compuesto (frente a un valor ≤ 2 de segmentos) pero sí estuvo asociado a un aumento en las tasas de ECV y la necesidad de un implante de dispositivo cardíaco.

Las características de la población estudiada tienen algunas diferencias con estudios previamente publicados. Cuando realizamos la comparación con trabajos enfocados en variables clínicas y ecocardiográficas realizados en Latinoamérica, nuestros pacientes tienen una edad comparable y una distribución similar en cuanto al sexo⁽⁶⁰⁾. Sin embargo, al revisar estudios realizados en países de otro continente como España, encontramos que éstos reportan una edad promedio 20 años menor junto con un predominio del género femenino⁽⁶¹⁾.

En nuestro conocimiento, no se han publicado grandes series con las características de RMNC de pacientes colombianos, es así como al comparar con pacientes de países latinoamericanos (Brasil) como lo reportado por *Senra et al.* y *Volpe et al.*, los pacientes reportados por nosotros son 10 y 7 años mayores, respectivamente^(48,49). La distribución de sexo de los pacientes es similar a lo reportado por estos mismos autores.

Dentro de las características basales, la comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial, presente en el 40% de los sujetos y mucho mayor a lo reportado por *Acosta et al.*⁽⁶¹⁾ pero similar a lo reportado por *Volpe et al.*⁽⁴⁹⁾. Se destaca también que nuestros pacientes tuvieron prevalencias más altas de diabetes mellitus tipo 2 y de fibrilación auricular que lo reportado por esos autores^(49,61). De la mano con una mediana de edad mayor, nuestros pacientes tuvieron una mayor frecuencia de comorbilidades, especialmente patologías con una íntima relación con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y lo que podría contribuir a tasa de desenlaces clínicos superior a la esperada.

El tamaño del ventrículo izquierdo de nuestro estudio es más pequeños al realizar una comparación con los pacientes estudiados por *Senra et al.* y *Volpe et al.*^(48,49). Sin embargo, la media de FEVI fue igual y menor, respectivamente, a lo reportado por estos autores 5 años atrás. Los datos del ventrículo derecho fueron diferentes al comparar con esos trabajos, mostrando que nuestros pacientes tienen un volumen indexado diastólico y fracción de eyección mayor que los pacientes de *Senra et al.* pero menor a lo reportado por *Volpe et al.*

Al revisar estudios de RMNC en pacientes con otras cardiopatías como la insuficiencia aórtica, nuestros pacientes tienen volúmenes ventriculares izquierdos y derechos mayores junto con FEVI y FEVD más bajas⁽⁶²⁾. Mientras que si se revisan pacientes con miocardiopatía isquémica, los volúmenes ventriculares de pacientes con Chagas son menores, como lo reportado⁽⁶³⁾. *Gulati et al.* realizaron un estudio de pacientes con falla cardíaca de novo atendidos en el Reino Unido, incluyendo múltiples etiologías, mostrando que las dimensiones ventriculares izquierdas fueron mayores pero las ventriculares derechas menores en comparación con los pacientes de nuestro estudio⁽⁶⁴⁾. Las diferencias mencionadas pueden corresponder a un patrón de síntomas más temprano frente a enfermedades como la insuficiencia aórtica, un acceso limitado a por los servicios de salud para el diagnóstico de CCC o al comportamiento fisiopatológico distinto entre las enfermedades comparadas, especialmente la cardiopatía isquémica.

La frecuencia del RTG en CCC es variable de acuerdo con diferentes estudios, abarcando una prevalencia que oscila entre el 24% hasta el 100%⁽⁸⁾. Este intervalo abarca a pacientes desde estadios asintomáticos hasta falla cardíaca avanzada. El trabajo realizado por *Serna et al.* describe una prevalencia de 76% de RTG (siendo predominante el patrón transmural)⁽⁴⁸⁾ mientras que *Volpe et al.* reportó una prevalencia de RTG similar, correspondiente al 71%. El valor mayor de RTG (97%) de nuestros pacientes ser explicado por mayores cargas tisulares del parásito, un proceso inflamatorio local diferente o la mayor presencia de disfunción microvascular cardíaca^(50,65).

La distribución del RTG en pacientes con CCC tiene predilección por ciertas áreas del miocardio. Como en nuestro estudio, lo más frecuente y típico reportado ha sido el compromiso a nivel inferolateral⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾. A diferencia de otros trabajos, una de las localizaciones más frecuentes de RTG en nuestros pacientes fue el compromiso en el ápex,

en el 50% de las RMNC. Este valor está por encima de estudios como el de *Santos et al.* (30%), *Lee-Felker et al.* (5,9%) y *Volpe et al.* (3,6%)^(49,67,68).

El RTG por RMNC ha sido descrito como un factor pronóstico en CCC. Así, la presencia de RTG se ha relacionado con dilatación y disfunción biventricular, como se observó en nuestra cohorte donde casi el 40% de los pacientes tenían una FEVI \leq 40%⁽⁵²⁻⁵⁵⁾. También, se ha determinado la utilidad de RTG para eventos de mortalidad, trasplante cardíaco y hospitalización por falla cardíaca^(48,49,55). Nosotros decidimos sumar el evento ECV a los anteriores para constituir el desenlace clínico de interés dado que la enfermedad de Chagas es un factor de riesgo descrito y también, puede ser la manifestación inicial de la enfermedad^(69,70).

Sin embargo, al evaluar la utilidad de la presencia de más de 2 segmentos con RTG en la predicción éste, no fue estadísticamente significativo (HR: 1,41; IC 95%: (0,83-2,39); p=0,191). De igual forma, la presencia de un RTG en más de 2 segmentos miocárdicos tuvo una asociación positiva con la mortalidad por todas las causas, pero no fue estadísticamente significativa (HR: 1,42; IC 95%: 0,54-3,68; p=0,471). Se debe aclarar en primer lugar que el estudio no fue diseñado para este último desenlace e igualmente, la incidencia de mortalidad en ambos grupos fue alta (12,0% vs 16,9%) pese a que no hubo diferencias en la tasa general de mortalidad por cualquier causa de 5,2%/año de nuestro trabajo frente a la reportada por *Senra et al.* (5,0%/año)⁽⁴⁸⁾. Por otro lado, las tasas de hospitalización cardiovascular en nuestros pacientes son más altas en comparación con lo reportado por *Volpe et al.* (20% vs 38,4%), donde reportó una media de seguimiento de 34 meses. Se resalta entonces que la tasa de eventos en los pacientes con \leq 2 RTG fue más alta de lo estimado y existió una prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos alta similar entre los grupos según el número de RTG.

Pese a lo anterior, se observó una tendencia numérica de mayor incidencia de cada uno de los desenlaces individuales del compuesto por lo cual no se descarta que un cálculo de muestra ajustada a la tasa de eventos descrita podría arrojar resultados distintos al reportado por nuestro estudio. De hecho, el desenlace ECV tuvo una incidencia diferente según el número de segmentos con RTG observado, con 7 eventos en el grupo de más de 2 segmentos con RTG frente a 0 pacientes en los sujetos con \leq 2 segmentos.

La ECV isquémica es un tema relevante en pacientes con enfermedad de Chagas⁽⁷¹⁾. En los últimos años, se han descrito diferentes mecanismos fisiopatológicos asociados incluyendo el aneurisma ventricular, trastornos de la motilidad apical, fibrilación auricular y trombo ventricular⁽⁷¹⁾. De forma previa, se ha descrito que la tasa anual de ECV es tan alta como 13,9 casos por 100 personas/año en pacientes con CCC con FEVI reducida y estos pacientes tienen casi 2,5 veces mayor riesgo de eventos isquémicos cerebrales junto con un mayor riesgo de recurrencia frente a otros tipos de cardiopatía^(70,72). Como en nuestro estudio, *Moreira et al.* reportaron que existe un riesgo diferencial de eventos vasculares cerebrales según las características de RMNC, demostrando que la presencia de RTG (vs no tenerlo) aumenta aproximadamente cinco veces el riesgo de un ECV⁽⁷²⁾. Este hallazgo debe ser tenido en cuenta para estudios dirigidos a responder la pregunta de la utilidad de RMNC en la estratificación de riesgo de este tipo de eventos neurológicos.

Otro evento que presentó una incidencia estadísticamente diferente correspondió a la necesidad de un implante de dispositivo cardíaco, dado que el grupo con RTG en más de 2 segmentos aumentó casi 2 veces la necesidad de esta terapia en el tiempo. Si bien va más allá de lo evaluado en nuestro trabajo, esta asociación puede ser explicada por el mayor riesgo de arritmias ventriculares asociado a la mayor cantidad de RTG que se ha reportado en otros estudios⁽⁷³⁻⁷⁵⁾. *Tassi et al.* publicaron un trabajo en donde se encontró que aquellos pacientes con algún tipo de arritmia ventricular compleja documentada en Holter ECG de 24 horas tenían un porcentaje mayor de fibrosis del ventrículo izquierdo (11% vs 3%)⁽⁷⁴⁾. Asimismo, se ha reportado que la presencia de 2 segmentos con RTG de tipo transmural contiguos están asociados a un aumento de 4 veces el riesgo de taquicardia ventricular⁽⁷⁵⁾. La anterior información sugiere que el hallazgo de una mayor cantidad de RTG en la RMNC de pacientes con CCC puede identificar a los pacientes con mayor riesgo de eventos arrítmicos y terapias avanzadas para su manejo, incluyendo el implante de un dispositivo.

El análisis multivariado mostró el antecedente de ECV estuvo asociado de forma significativa con una reducción del riesgo del desenlace principal de interés. Se considera que la asociación negativa e inesperada con la historia previa de ECV puede ser explicada por un mayor uso de terapias de prevención secundaria (como se observó en la tendencia de mayor uso de anticoagulantes directos y estatinas) junto con unas metas más estrictas de control

glucémico, presión arterial, colesterol LDL, modificación de estilos de vida y seguimiento clínico más frecuente, datos que no fueron evaluados en nuestro trabajo. Mientras que por otro lado, se documentó que un corte de FEVI $\leq 40\%$ aumento el riesgo del compuesto primario, mostrando que una peor función ventricular documentada por RMNC está vinculada a peores desenlaces clínicos, como sucede en varias etiologías de falla cardíaca, incluyendo la enfermedad de Chagas^(32,48,49,63).

Este estudio muestra que los pacientes con CCC cursan con diversos grados de compromiso de la función y estructura ventricular asociados a un alto riesgo de diferentes desenlaces clínicos de importancia que obligan a realizar un seguimiento estricto y a la optimización del manejo médico para las diferentes comorbilidades asociadas. El resultado negativo de la capacidad predictiva de un solo parámetro de RMNC de este estudio resalta la importancia de la creación de herramientas con múltiples variables (clínicas, imagenológicas, de laboratorios) que permitan clasificar los pacientes de acuerdo con el riesgo. Asimismo, identifica la necesidad de evaluar la utilidad de otras variables de RMNC (no usadas en este trabajo por su no disponibilidad de rutina al momento del estudio) como T1 mapping, volumen extracelular, la cuantificación del RTG (gramos), entre otras.

12. Alcances y limitaciones del estudio

La realización de este estudio de investigación contribuye a ampliar el conocimiento sobre la enfermedad de Chagas y su comportamiento en la población colombiana. El número calculado de muestra representa la población atendida en un centro de referencia de cardiología y funciona como un estudio base que fortalece el conocimiento actual sobre la enfermedad y la formulación de nuevas preguntas de investigación. Sin embargo, dadas las características propias de los estudios observacionales se deben mencionar algunos sesgos.

En primer lugar, el sesgo de información dado que se incluyó la información registrada en la historia clínica o registrada previamente por profesional en salud especialista. Como estrategias para reducir su aparición se usó la llamada telefónica para corroborar la información diligenciada y se excluyeron a los pacientes con más de 20% de pérdida de datos. Dado que se requería evocar información que fue interpretada como desenlace, se realizaron preguntas estructuradas sobre síntomas o motivos de consulta típicos de los eventos a evaluar que finalmente se reforzaron al indagar sobre un diagnóstico en específico y se contrastaron con el registro institucional de la historia clínica. En particular, para el desenlace ECV se utilizaron algunas preguntas basados en la estrategia FAST (fase, arm, speech, time)⁽⁷⁶⁾.

Finalmente, el riesgo de sesgo de confusión dado que se trata de un estudio observacional con pacientes con múltiples antecedentes, las diferentes variables propias del paciente pueden influenciar en el análisis de los resultados para la cual se trató de mitigar con el uso estricto de los criterios de inclusión y exclusión junto con una estrategia del análisis de datos basado en un modelo de regresión multivariado.

Conclusiones

- El uso de la RMNC dentro de la evaluación de los pacientes con CCC atendidos en un centro de referencia de cardiología refleja que alrededor de la mitad de los sujetos presenta disfunción ventricular izquierda mientras que el RTG en 1 segmento miocárdico estuvo presente en más del 95% de los pacientes. Igualmente, se documentó una mayor prevalencia de RTG en el ápex en comparación con otros estudios de pacientes con CCC.
- Se demostró una prevalencia no despreciable de enfermedades cardiovasculares, incluyendo la historia previa de un evento isquémico cerebral.
- Nuestro estudio muestra que la tasa anual de un desenlace compuesto de mortalidad cardiovascular, hospitalización cardiovascular, trasplante cardíaco y enfermedad cerebrovascular es alta (especialmente dada por los dos primeros eventos) y es mayor a lo reportado por otros autores previamente.
- La estratificación de riesgo usando un sólo un marcador de RMNC para predecir el riesgo de estos eventos es limitada y la única variable independiente encontrada fue la disfunción sistólica. Sin embargo, nuestro cálculo de muestra para este propósito fue realizada con base en tasas más bajas de eventos y es posible que la inclusión de más pacientes pueda ofrecer datos diferentes en este aspecto.
- Nuestros resultados sugieren que el uso de RMNC documentando más de 2 segmentos miocárdicos con RTG permite identificar a pacientes con mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular isquémica e implante del dispositivo, por lo cual se recomendaría un seguimiento más estrecho o metas más estrictas de manejo en estos pacientes. Sin embargo, estos hallazgos deben considerarse exploratorios y requieren estudios dirigidos para su confirmación.

Referencias

1. Bonney KM, Luthringer DJ, Kim SA, Garg NJ, Engman DM. Pathology and Pathogenesis of Chagas Heart Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2019;14(1):421–47.
2. Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas Disease: an Overview of Clinical and Epidemiological Aspects. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(9):767–76.
3. Olivera MJ, Buitrago G. Economic costs of Chagas disease in Colombia in 2017: A social perspective. *Int J Infect Dis.* 2020;91:196–201.
4. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VMC, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, et al. Ten-Year Incidence of Chagas Cardiomyopathy Among Asymptomatic *Trypanosoma cruzi* –Seropositive Former Blood Donors. *Circulation.* 2013;127(10):1105–15.
5. Manne-Goehler J, Umeh CA, Montgomery SP, Wirtz VJ. Estimating the burden of Chagas disease in the United States. Dumonteil E, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(11):e0005033.
6. Echavarría NG, Echeverría LE, Stewart M, Gallego C, Saldarriaga C. Chagas Disease: Chronic Chagas Cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3):100507.
7. Arnold JR, McCann GP. Cardiovascular magnetic resonance: applications and practical considerations for the general cardiologist. *Heart.* 2020;106(3):174–81.
8. Duran-Crane A, Rojas CA, Cooper LT, Medina HM. Cardiac magnetic resonance imaging in Chagas' disease: a parallel with electrophysiologic studies. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;36(11):2209–19.
9. Shen L, Ramires F, Martinez F, Bodanese LC, Echeverría LE, Gómez EA, et al. Contemporary Characteristics and Outcomes in Chagasic Heart Failure Compared With Other Nonischemic and Ischemic Cardiomyopathy. *Circ Hear Fail.* 2017;10(11).
10. Silvestre De Sousa A, Salles Xavier S, Rodriguez De Freitas G, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(5):306–11.
11. Ribeiro ALP, Cavalvanti PS, Lombardi F, Nunes MDCP, Barros MVL, Rocha MODC. Prognostic value of signal-averaged electrocardiogram in Chagas disease. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(5):502–9.
12. Rassi 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(8):799–808.

13. Bern C. Chagas' Disease. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2015;373(5):456–66.
14. Lewinsohn R. Carlos Chagas and the Discovery of Chagas's Disease (American Trypanosomiasis). *J R Soc Med.* 1981;74(6):451–5.
15. Araujo-Jorge T, Telleria J, Dalenz JR. History of the discovery of the American Trypanosomiasis (Chagas disease). In: *American Trypanosomiasis Chagas Disease.* Elsevier; 2017. p. 1–22.
16. Pino-Marín A, Medina-Rincón GJ, Gallo-Bernal S, Duran-Crane A, Arango Duque ÁI, Rodríguez MJ, et al. Chagas Cardiomyopathy: From Romana Sign to Heart Failure and Sudden Cardiac Death. *Pathogens.* 2021;10(5):505.
17. Matsuda NM, Miller SM, Evora PRB. The Chronic Gastrointestinal Manifestations of Chagas Disease. *Clinics.* 2009;64(12):1219–24.
18. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet.* 2018;391(10115):82–94.
19. de Fuentes-Vicente JA, Gutiérrez-Cabrera AE, Flores-Villegas AL, Lowenberger C, Benelli G, Salazar-Schettino PM, et al. What makes an effective Chagas disease vector? Factors underlying Trypanosoma cruzi-triatomine interactions. *Acta Trop.* 2018;183:23–31.
20. Samuels AM, Clark EH, Galdos-Cardenas G, Wiegand RE, Ferrufino L, Menacho S, et al. Epidemiology of and impact of insecticide spraying on Chagas disease in communities in the Bolivian Chaco. McCall PJ, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(8):e2358.
21. Requena-Méndez A, Aldasoro E, de Lazzari E, Sicuri E, Brown M, Moore DAJ, et al. Prevalence of Chagas Disease in Latin-American Migrants Living in Europe: A Systematic Review and Meta-analysis. Rodrigues MM, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(2):e0003540.
22. Chao C, Leone JL, Vigliano CA. Chagas disease: Historic perspective. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2020;1866(5):165689.
23. Liu Q, Zhou XN. Preventing the transmission of American trypanosomiasis and its spread into non-endemic countries. *Infect Dis Poverty.* 2015;4(1):60.
24. Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease: What is known and what should be improved: a systemic review. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45(3):286–96.
25. Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI, Cunha Neto E, Issa VS. Chronic Chagas Heart Disease Management. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(12):1510–24.

26. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(12).
27. Stanaway JD, Roth G. The Burden of Chagas Disease Estimates and Challenges. *Glob Heart*. 2015;10(3):139–44.
28. Bestetti RB, Restini CBA. Precordial chest pain in patients with chronic Chagas disease. Vol. 176, *International Journal of Cardiology*. 2014.
29. de Andrade JP, Neto JAM, de Paola AA V, Vilas-Boas F, Oliveira GMM, Bacal F, et al. I Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of chagas' heart disease. Executive summary. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(6):434–42.
30. Rojas LZ, Glisic M, Pletsch-Borba L, Echeverría LE, Bramer WM, Bano A, et al. Electrocardiographic abnormalities in Chagas disease in the general population: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(6).
31. Nunes MCP, Badano LP, Marin-Neto JA, Edvardsen T, Fernández-Golfín C, Bucciarelli-Ducci C, et al. Multimodality imaging evaluation of Chagas disease: an expert consensus of Brazilian Cardiovascular Imaging Department (DIC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(4).
32. Acquatella H. Echocardiography in Chagas Heart Disease. *Circulation*. 2007;115(9):1124–31.
33. 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(6).
34. Nunes MCP, Barbosa MM, Ribeiro ALP, Barbosa FBL, Rocha MOC. Ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas cardiomyopathy: A prospective follow-up study. *J Neurol Sci*. 2009;278(1–2):96–101.
35. Nunes MCP, Kreuser LJ, Ribeiro AL, Sousa GR, Costa HS, Botoni FA, et al. Prevalence and Risk Factors of Embolic Cerebrovascular Events Associated with Chagas Heart Disease. *Glob Heart*. 2015;10(3):151–7.
36. Chadalawada S, Rassi A, Samara O, Monzon A, Gudapati D, Vargas Barahona L, et al. Mortality risk in chronic Chagas cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *ESC Hear Fail*. 2021;8(6).
37. Rassi A, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(1):86–96.
38. Martins-Melo FR, Alencar CH, Ramos AN, Heukelbach J. Epidemiology of

mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999-2007. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2).

39. Rassi 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(8):799–808.
40. Umezawa ES, Bastos SF, Camargo ME, Yamauchi LM, Santos MR, Gonzalez A, et al. Evaluation of recombinant antigens for serodiagnosis of Chagas' disease in South and Central America. *J Clin Microbiol*. 1999;37(5):1554–60.
41. Cançado JR. Criteria of Chagas Disease Cure. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999;94(SUPPL. 1).
42. Schijman AG, Altcheh J, Burgos JM, Biancardi M, Bisio M, Levin MJ, et al. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(3).
43. Russomando G, De Tomassone MMC, De Guillen I, Acosta N, Vera N, Almiron M, et al. Treatment of congenital chagas' disease diagnosed and followed up by the polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59(3).
44. Wegner DH, Rohwedder RW. The effect of nifurtimox in acute Chagas' infection. *Arzneimittelforschung*. 1972;22(9):1624–35.
45. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1295–306.
46. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, et al. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy. *JACC Hear Fail*. 2017;5(1):28–38.
47. Li S, Duan X, Feng G, Sirajuddin A, Yin G, Zhuang B, et al. Multiparametric Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: Comparison of 2009 and 2018 Lake Louise Criteria With Endomyocardial Biopsy Confirmation. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8.
48. Senra T, Ianni BM, Costa ACP, Mady C, Martinelli-Filho M, Kalil-Filho R, et al. Long-term prognostic value of myocardial fibrosis in patients with Chagas cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2577–87.
49. Volpe GJ, Moreira HT, Trad HS, Wu KC, Braggion-Santos MF, Santos MK, et al. Left Ventricular Scar and Prognosis in Chronic Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2567–76.
50. Belloti G, Bocchi EA, Moraes AV de, Higuchi M de L, Barbero-Marcial M, Sosa E, et al. In vivo detection of *Trypanosoma cruzi* antigens in hearts of patients with

chronic Chagas' heart disease. *Am Heart J.* 1996;131(2):301–7.

51. Moll-Bernardes RJ, Rosado-de-Castro PH, Camargo GC, Mendes FSNS, Brito ASX, Sousa AS. New Imaging Parameters to Predict Sudden Cardiac Death in Chagas Disease. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5(2):74.
52. Noya-Rabelo MM, Macedo CT, Larocca T, Machado A, Pacheco T, Torreão J, et al. The presence and extension of myocardial fibrosis in the undetermined form of chagas' disease: A study using magnetic resonance. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(2).
53. Torreão JA, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C, et al. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17(1).
54. Regueiro A, García-Álvarez A, Sitges M, Ortiz-Pérez JT, De Caralt MT, Pinazo MJ, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: Insights from cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol.* 2013;165(1).
55. Volpe GJ, Moreira HT, Trad HS, Wu K, Braggion-Santos MF, Santos MK, et al. Presence of scar by late gadolinium enhancement is a strong predictor of events in Chagas Heart Disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16(S1).
56. Moreira HT, Volpe GJ, Marin-Neto JA, Ambale-Venkatesh B, Nwabuo CC, Trad HS, et al. Evaluation of Right Ventricular Systolic Function in Chagas Disease Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(3).
57. Pinheiro MVT, Moll-Bernardes RJ, Camargo GC, Siqueira FP, de Azevedo CF, de Holanda MT, et al. Associations between cardiac magnetic resonance T1 mapping parameters and ventricular arrhythmia in patients with chagas disease. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(2).
58. Nardi Gemme C, Silva TQAC, Martins LC, da Silva LM, Paim LR, Sposito A, et al. Diffuse Myocardial Fibrosis and Cardiomyocyte Diameter Are Associated With Heart Failure Symptoms in Chagas Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9(June):1–12.
59. Mello RP de, Szarf G, Schwartzman PR, Nakano EM, Espinosa MM, Szejnfeld D, et al. Delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging can identify the risk for ventricular tachycardia in chronic Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(5):421–30.
60. Mansur AP, Pereira-Barretto AC, del Carlo CH, Ianni BM, Avakian SD, Gonçalves GHF, et al. Sex Differences in Prognosis of Heart Failure Due to Chronic Chagas Cardiomyopathy. *JACC Hear Fail.* 2023;11(9):1284–6.
61. Acosta IC, Pérez-Tanoira R, Prieto-Pérez L, Úbeda AC, Álvarez Álvarez B, Antoranz PA, et al. Chagas' heart disease: Descriptive analysis of 141 patients in a hospital of Madrid, Spain. *Travel Med Infect Dis.* 2020;37:101690.

62. Kammerlander AA, Wiesinger M, Duca F, Aschauer S, Binder C, Zotter Tufaro C, et al. Diagnostic and Prognostic Utility of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Aortic Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8):1474–83.
63. Yokota H, Heidary S, Katikireddy CK, Nguyen P, Pauly JM, McConnell M V., et al. Quantitative characterization of myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance predicts future cardiovascular events in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10(1):17.
64. Gulati A, Japp AG, Raza S, Halliday BP, Jones DA, Newsome S, et al. Absence of Myocardial Fibrosis Predicts Favorable Long-Term Survival in New-Onset Heart Failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(9).
65. Marin-Neto JA, Simões M V., Ayres-Neto EM, Attab-Santos JL, Gallo Jr. L, Amorim DS, et al. Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J*. 1995;113(2):826–34.
66. Gomes VAM, Alves GF, Hadlich M, Azevedo CF, Pereira IM, Santos CRF, et al. Analysis of Regional Left Ventricular Strain in Patients with Chagas Disease and Normal Left Ventricular Systolic Function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(7).
67. Lee-Felker SA, Thomas M, Felker ER, Traina M, Salih M, Hernandez S, et al. Value of cardiac MRI for evaluation of chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Clin Radiol*. 2016;71(6):618.e1-618.e7.
68. Santos JB de F, Gottlieb I, Tassi EM, Camargo GC, Atié J, Xavier SS, et al. Fibrose Cardíaca e Mudanças Evolutivas na Função Ventricular Esquerda em Pacientes com Cardiopatia Chagásica Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(6).
69. Matta JAM da, Aras R, Macedo CRB de, Cruz CG da, Netto EM. Stroke Correlates in Chagasic and Non-Chagasic Cardiomyopathies. Saks V, editor. *PLoS One*. 2012;7(4):e35116.
70. Cerqueira-Silva T, Gonçalves BMM, Pereira CB, Porto LM, Marques MEL, Santos LSB, et al. Chagas disease is an independent predictor of stroke and death in a cohort of heart failure patients. *Int J Stroke*. 2022;17(2):180–8.
71. Lage TAR, Tupinambás JT, Pádua LB de, Ferreira M de O, Ferreira AC, Teixeira AL, et al. Stroke in Chagas disease: from pathophysiology to clinical practice. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2022;55.
72. Moreira HT, Volpe GJ, Mesquita GM, Braggion-Santos MF, Pazin-Filho A, Marin-Neto JA, et al. Association of left ventricular abnormalities with incident cerebrovascular events and sources of thromboembolism in patients with chronic Chagas cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2022;24(1).
73. de Brito ASX, Moll-Bernardes RJ, Pinheiro MVT, Camargo GC, Siqueira FPR, Oliveira RS, et al. Autonomic denervation, myocardial hypoperfusion and fibrosis

may predict ventricular arrhythmia in the early stages of Chagas cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol.* 2023;

74. Tassi EM, Continentino MA, Nascimento EM do, Pereira B de B, Pedrosa RC. Relationship between Fibrosis and Ventricular Arrhythmias in Chagas Heart Disease Without Ventricular Dysfunction. *Arq Bras Cardiol.* 2014;
75. Mello RP de, Szarf G, Schwartzman PR, Nakano EM, Espinosa MM, Szejnfeld D, et al. Realce Tardio miocárdico por Ressonância Magnética Cardíaca pode identificar risco para Taquicardia Ventricular na Cardiopatia Chagásica Crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(5):421–30.
76. Flynn D, Ford GA, Rodgers H, Price C, Steen N, Thomson RG. A time series evaluation of the FAST national stroke awareness campaign in England. *PLoS One.* 2014;9(8).

Anexos

Anexo 1. Guion telefónico para consentimiento informado.

Cordial saludo, mi nombre es _____, médico investigador de laCardio. Nos encontramos realizando una investigación en pacientes con enfermedad de Chagas que fueron atendidos en nuestra institución, a quienes se les realizó un examen de resonancia magnética de corazón entre los años 2015 y 2022. Este estudio incluye un cuestionario con una serie de preguntas sobre su historial médico (o de su familiar), por lo cual, es importante conocer si usted estaría dispuesto a continuar con la llamada, y si acepta participar, responder una encuesta al final de la llamada.

A continuación, me permito informar de qué trata el estudio y la forma en la que usted podría participar. En caso de tener alguna duda por favor pregúnteme para poder aclararla. Haga todas las preguntas que usted crea convenientes durante cualquier momento antes de informarnos su decisión. Nosotros responderemos todas las preguntas con información verdadera y clara.

¿De qué trata el estudio?: Queremos realizar una investigación que nos permita analizar su examen de resonancia realizada en laCardio, conocer su estado de salud actual y saber si algunas características de ese examen pueden estar relacionadas con su estado de salud. Esto nos ayudará a conocer más sobre la enfermedad de Chagas.

Procedimientos del estudio: Si usted quiere participar voluntariamente en este estudio, durante esta llamada debe responderme unas preguntas muy sencillas sobre su estado de salud actual y en caso de haber asistido a laCardio para hospitalizarse, nos autorizaría a revisar su historia clínica para confirmar datos en caso de requerirse. Toda la información que se envíe a este laboratorio estará anonimizada, es decir, no tendrá ningún dato que pueda identificarlo. Después analizaremos esa información junto con las preguntas que usted responda. Las únicas personas que sabrán que usted participó en el estudio somos los miembros del equipo de investigación. Nosotros no divulgaremos ninguna información sobre usted. Su nombre no aparecerá ni en los resultados ni en bases de datos.

Usted no recibirá ninguna remuneración económica ni de ningún tipo por participar en este estudio y tampoco tendrá que pagar ningún dinero por el análisis que se haga a su examen de resonancia. Tampoco se le realizarán otros procedimientos médicos adicionales con base en sus respuestas.

¿Usted desearía participar en este estudio?. Si la respuesta es si, continuar con las siguientes preguntas:

1. ¿Fue usted (o su familiar) hospitalizado a causa de su corazón (arritmias, dolor torácico, edemas, ahogo) luego de la fecha de realización de la resonancia cardíaca?
 - a. No ___.
 - b. Si ___. ¿Recuerda la fecha? _____
 - c. En caso de responder si, ¿recibió un diagnóstico de falla cardíaca descompensada, fibrilación auricular, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular?

2. ¿Fue usted (o su familiar) hospitalizado por síntomas como adormecimiento, entumecimiento, hormigueo o debilidad en una mitad de la cara, brazo o pierna (especialmente en un lado del cuerpo) o por problemas para hablar luego de la fecha de realización de la resonancia cardíaca?
 - a. No ___.
 - b. Si ___. ¿Recuerda la fecha? _____
 - c. En caso de responder si, ¿recibió un diagnóstico de ataque cerebrovascular o accidente isquémico transitorio cerebral?

3. ¿Ha recibido usted (o su familiar) un trasplante cardíaco?
 - a. No ___.
 - b. Si ___. ¿Recuerda la fecha? _____

4. ¿Le ha sido implantado a usted (o su familiar) un dispositivo cardíaco de estimulación como marcapasos, cardiodesfibrilador o resincronizador?
 - a. No ___.
 - b. Si ___. ¿Recuerda la fecha? _____

En caso de dudas, podría comunicarse conmigo como Investigador principal del estudio: Diego Alejandro Rangel Rivera. Médico, especialista en medicina interna. Fellow de cardiología de la Universidad del Rosario. Teléfono: 3132052091. Correo electrónico: diego.rangel@urosario.edu.co

ANEXO 2

Segmento	Tipo de realce				
	Subendocárdico (%)	Mesocárdico (%)	Subepicárdico (%)	Transmural (%)	Sin realce (%)
Segmento 1 (basal anterior)	2 (1,5)	3 (2,3)	1 (0,8)	0	127 (95,5)
Segmento 2 (basal anteroseptal)	1 (0,8)	29 (21,8)	0	3 (2,3)	100 (75,2)
Segmento 3 (basal inferoseptal)	0	17 (12,8)	1 (0,8)	2 (1,5)	113 (85,0)
Segmento 4 (basal inferior)	2 (1,5)	10 (7,5)	2 (1,5)	11 (8,3)	108 (81,2)
Segmento 5 (basal inferolateral)	11 (8,3)	17 (12,8)	14 (10,5)	58 (43,6)	33 (24,8)
Segmento 6 (basal anterolateral)	4 (3,0)	5 (3,8)	6 (4,5)	15 (11,3)	103 (77,4)
Segmento 7 (medio basal anterior)	2 (1,5)	2 (1,5)	0	0	129 (97,0)
Segmento 8 (medio anteroseptal)	1 (0,9)	6 (4,5)	0	2 (1,5)	124 (93,2)
Segmento 9 (medio inferoseptal)	2 (1,5)	13 (9,8)	0	1 (0,8)	117 (88,0)
Segmento 10 (medio inferior)	1 (0,8)	10 (7,5)	7 (5,3)	11 (8,3)	104 (78,2)
Segmento 11 (medio inferolateral)	2 (1,5)	17 (12,3)	5 (3,8)	31 (23,5)	77 (58,3)
Segmento 12 (medio anterolateral)	1 (0,8)	5 (3,8)	1 (0,8)	15 (11,3)	111 (83,5)
Segmento 13 (apical anterior)	2 (1,5)	1 (0,8)	2 (1,5)	16 (12,0)	112 (84,2)
Segmento 14 (apical septal)	1 (0,8)	0	0	13 (9,8)	119 (89,5)
Segmento 15 (apical inferior)	1 (0,8)	3 (2,3)	1 (0,8)	17 (12,8)	111 (83,5)
Segmento 16 (apical lateral)	2 (1,5)	1 (0,8)	3 (2,3)	23 (18,1)	103 (77,4)
Segmento 17 (ápex)	3 (2,3)	0	0	64 (48,1)	66 (49,6)

Anexo 2. Prevalencia y tipo de realce tardío con gadolinio por segmentos miocárdicos de la AHA

