

CARDIOLOGÍA NUCLEAR

Evaluación de la función y sincronía de la contracción ventricular en pacientes con enfermedad de Chagas en estadio de latencia

Ayax Nivardo Sobrino,^{1,2} Luis Jiménez-Ángeles,¹ David Bialostozky,¹ Clara Vázquez,³ Irma Martínez,¹ Paz Maria Salazar-Schettino,⁴ Martha Bucio-Torres,⁴ Adela Ruiz-Hernández,⁴ Margarita Cabrera-Bravo.⁴

¹Departamento de Cardiología Nuclear. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México, D.F.

²División Académica de Ciencias de la Salud. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Tabasco, México.

³Departamento de Ecocardiografía. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México. D.F.

⁴Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina. UNAM. México, D.F.

Recibido el 14 de enero de 2009; aceptado el 8 de septiembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Función ventricular;
Sincronía de la
contracción ventricular;
Enfermedad de
Chagas; México.

Resumen

Objetivo: Comparar la función ventricular izquierda y la sincronía de la contracción ventricular en un grupo de sujetos con enfermedad de Chagas en estadio de latencia respecto a un grupo de individuos control. **Método:** Se realizó un estudio prospectivo, transversal, comparativo y no aleatorio de la función ventricular izquierda (FVI) y la sincronía de la contracción ventricular (SCV) en 36 personas con serología positiva de enfermedad de Chagas (18 varones y 18 mujeres) cuya edad promedio fue de 15 ± 5 años. Los hallazgos se compararon respecto a un grupo de 23 voluntarios considerados normales (11 varones y 12 mujeres) con edad promedio de 28 ± 5 años. La FVI y la SCV fueron evaluadas mediante la modalidad de imagen denominada ventriculografía radioisotópica en equilibrio (VRIE). Para comparar las poblaciones se utilizó la prueba estadística *t* de Student para muestras independientes, y se consideró un valor de significancia de $p < 0.05$. **Resultados:** Los parámetros utilizados para evaluar la FVI y la SCV en los sujetos con serología positiva para enfermedad de Chagas no fueron diferentes desde el punto de vista estadístico a los calculados para los sujetos control. Sin embargo, aunque la contracción es homogénea, el tiempo promedio en que se realiza la contracción del ventrículo derecho (VD) y del ventrículo izquierdo (VI) sí es menor estadísticamente respecto al grupo de sujetos control. **Conclusiones:** En estadios clínicamente incipientes de la enfermedad de Chagas no se detectaron anomalías en la FVI ni signos de asincronía interventricular o intraventricular. Es necesario realizar el seguimiento de la población estudiada con índices que permitan identificar anomalías en el sistema nervioso autónomo.

Correspondencia: Dr. Luis Jiménez Ángeles. Departamento de Cardiología Nuclear. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Juan Badiano No. 1. Colonia Sección XVI. Delegación Tlalpan. México, D.F. C.P. 14080. Teléfono: (55) 5573-2911, extensión 1138. Correo electrónico: luis.jimenez@ieeee.org.

KEY WORDS

Ventricular function;
Ventricular synchrony;
Chagas disease; Mexico.

Evaluation of the function and ventricular synchrony in patients with latency stage of Chagas' disease

Abstract

Objective: To compare the left ventricular function and the ventricular synchrony in patients with Chagas disease in latency stage respect to a control group. **Methods:** We analyze a prospective, comparative, transversal and non randomized study of the left ventricular function (LVF) and the ventricular contraction synchronicity (VCS) in 36 subjects with positive serology for Chagas disease (18 males and 18 females), with mean of 15 ± 5 years old. The findings were compared with respect to 23 control volunteers (11 males and 12 females) with mean of 28 ± 5 years old. LVF and VCS were evaluated using equilibrium radionuclide angiography images (ERNA). The comparison of both Chagas and control populations was carried out by t Student test for independent samples, considering a statistically significant value of $p < 0.05$. **Results:** The parameters of the ventricular function and the ventricular synchronicity in subjects with positive serology for Chagas disease were not statistically different with respect to the parameters of the control group. However, although they have a homogeneous contraction, the mean time of contraction for the right and the left ventricle is statistically smaller with respect to the control group. **Conclusions:** In clinically incipient stages of Chagas disease we do not found abnormalities in the ventricular function and the ventricular synchronicity. It's necessary to consider the follow up of the studied populations using indices for the identification of abnormalities of the autonomic nervous system.

Introducción

El deterioro en la función ventricular izquierda (FVI) es un predictor independiente para establecer el pronóstico de muerte en pacientes con enfermedad de Chagas.¹ Sin embargo, en la etapa incipiente de la enfermedad la FVI es normal² y no existen informes sobre el estudio de la sincronía de la contracción ventricular (SCV) debido a que, por lo general, los enfermos no manifiestan síntomas.^{3,4}

El objetivo general de este estudio fue evaluar los parámetros de la FVI (fracción de expulsión, tasa de llenado diastólico pico y tiempo de llenado diastólico pico), y de la SCV (promedio, moda, desviación estándar y sincronía), calculados a partir de las imágenes de ventriculografía radioisotópica en equilibrio (VRIE) en un grupo de pacientes con enfermedad de Chagas en estadio de latencia. Los parámetros de la población estudiada se compararon con los calculados para la población de sujetos control.

Material y métodos

Población de estudio: Se realizó un estudio prospectivo, transversal, comparativo, no aleatorio de la FVI y de la SCV en 36 personas (18 varones y 18 mujeres) cuya edad promedio fue de 15 ± 5 años, diagnosticadas con enfermedad de Chagas y en quienes se confirmó la exposición al antígeno del parásito *Trypanosoma cruzi* mediante el método de detección indirecta de anticuerpos con inmunofluorescencia y estudio de inmunoadsorción ligado a enzima.^{4,5} Los parámetros de la FVI y la SCV de los sujetos de estudio se compararon con los calculados para una población de 23 voluntarios considerados normales (11 varones y 12 mujeres) con edad promedio 28 ± 5 años. La FVI y la SCV se evaluaron mediante el proceso de imágenes de VRIE.

Imágenes de VRIE

Existen diversas modalidades de imágenes que permiten evaluar la función ventricular, pero la modalidad de imagen clínicamente establecida para evaluar secuencialmente la FVI

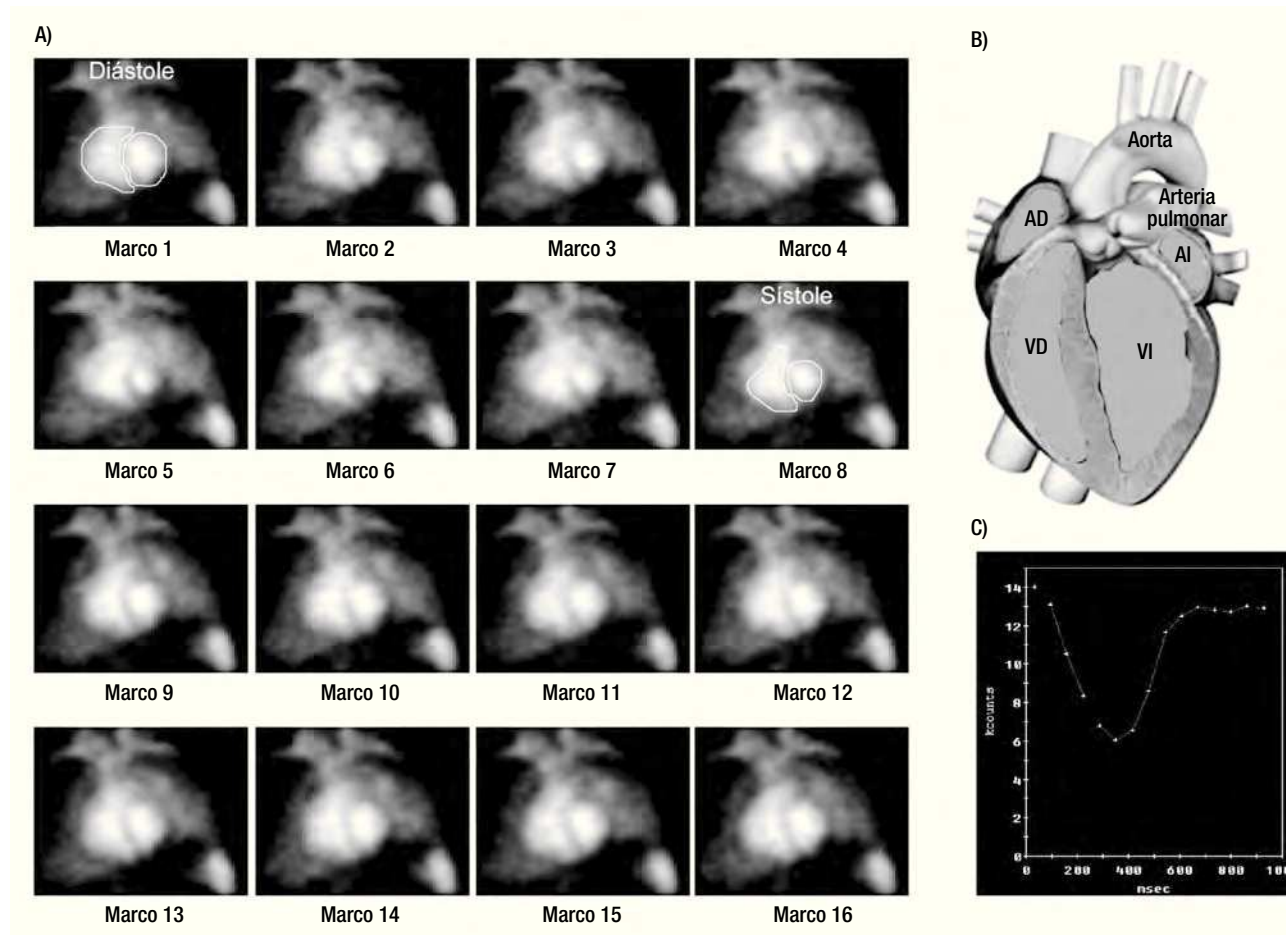
en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica es la VRIE.⁵ Además, la VRIE fue considerada como el estándar de oro para realizar evaluaciones secuenciales de la función ventricular.⁶⁻⁹ El estudio de VRIE está constituido por una serie de 16 imágenes, cada una de ellas representa 1/16 del ciclo cardiaco. La gráfica de la intensidad de los píxeles de una región de interés para cada una de las 16 imágenes es una curva representativa del comportamiento temporal de dicha región, y se denomina curva de actividad-tiempo (CAT). En la **Figura 1.A** se ilustran los 16 cuadros o *frames* que constituyen la serie de imágenes de la VRIE; en la **Figura 1.B** se muestra una representación esquemática de la anatomía cardiaca normal y la **Figura 1.C** representa la CAT para la región ventricular izquierda. Dicha curva se asocia con la curva del volumen del ventrículo izquierdo de la cual se derivan los parámetros de la función diastólica.

Para lograr obtener imágenes de VRIE, los eritrocitos extraídos de los sujetos de estudio se marcaron con la técnica modificada "semi in vivo/in vitro" con 740 a 925 MBq de Tc99m, mediante el equipo *UltraTag*.¹⁰ Se monitoreó la señal electrocardiográfica del paciente en forma continua para tener la seguridad de eliminar extrasístoles y una baja variabilidad en el tiempo entre ondas R durante la adquisición. Las imágenes fueron logradas en la proyección oblicua anterior izquierda (45°), con una inclinación del detector que aseguró la mejor definición de las cavidades ventriculares. Para la toma de las imágenes se utilizó una gammacámara de un detector, con colimador de baja energía y alta resolución, de 64×64 píxeles y 16 cuadros representativos del ciclo cardiaco.

Parámetros de evaluación

Para evaluar la FVI se consideró la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI), calculada como $FEVI (\%) = (\text{Vol. fin de diástole} - \text{Vol. fin de sístole}) \times 100 / \text{Vol. fin de diástole}$. Se determinó la tasa de llenado diastólico pico (PFR), que se obtiene al encontrar el punto máximo del cambio de la curva de volumen del VI respecto del tiempo (punto máximo de la primera derivada de la CAT del VI), y el tiempo que existe entre el fin de sístole y el llenado

Figura 1. A Ejemplo de un estudio de VRIE planar con 16 frames por ciclo cardiaco en la proyección oblicua anterior izquierda. B Esquema de la anatomía cardiaca normal (AD = aurícula derecha, AI = aurícula izquierda, VD = ventrículo derecho y VI= ventrículo izquierdo). C Curva de actividad-tiempo para la región ventricular izquierda que se asocia con la curva de volumen de dicha cavidad.



diastólico pico (TPFR).¹¹ La **Figura 2.A** ilustra la curva de volumen del VI y la **Figura 2.B** muestra la curva de la tasa de llenado del VI, de la cual se extraen los parámetros de la función diastólica.

El método para cuantificar la SCV, denominado análisis de fase (AF),¹² se basa en la determinación del ángulo que describen todas las CAT de una determinada región de interés (VI y VD) al ser ajustadas a la primera armónica de la transformada de Fourier. Los valores de dichos ángulos van de 0 a 360°, y se relacionan con la duración del ciclo cardiaco. En la **Figura 3** se ilustran las imágenes derivadas del AF, denominadas imágenes de fase, de un individuo con patrón de contracción normal y una persona con anomalías en el patrón de contracción.

Como puede observarse en la misma **Figura 3**, la imagen de fase de un patrón de contracción normal se caracteriza por una codificación homogénea de colores tanto en el VI como en el VD. Por lo tanto, la distribución de los datos del histograma de fase manifiesta una mínima dispersión con respecto al valor modal. Cuando el patrón de contracción es anormal, la imagen de fase se caracteriza por una distribución heterogénea de los colores en las cavidades ventriculares, lo que indica que distintos segmentos se contraen

Figura 2.A Curva de volumen del VI donde se muestra el tiempo en que se alcanza el fin de la sístole y el fin de la fase de llenado rápido. B Curva de la tasa de llenado del VI de la cual se calculan la tasa de llenado pico (PFR) y el tiempo que existe entre el fin de sístole y el llenado pico (TPFR).

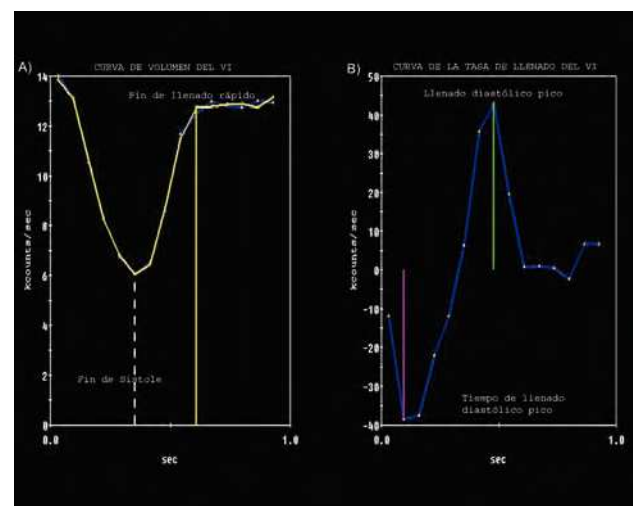
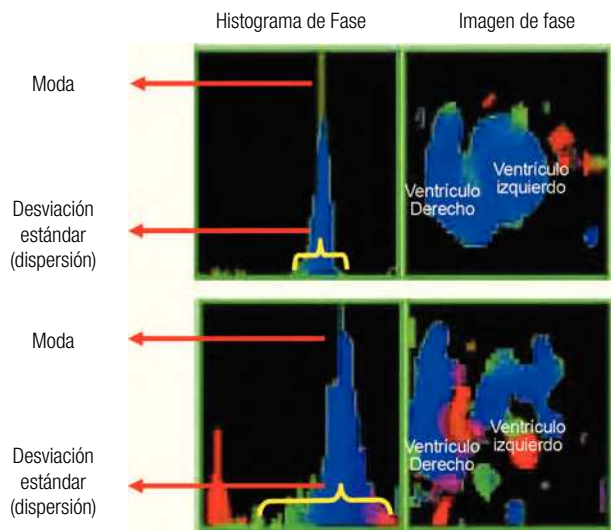


Figura 3. Imágenes e histogramas derivados del análisis de fase para un sujeto con patrón de contracción normal y un sujeto con anomalías en el patrón de contracción. Se puede observar que una anomalía en el patrón de contracción se traduce como una codificación de colores heterogénea en las cavidades ventriculares y una amplia dispersión de los datos en el histograma de fase. VI = ventrículo izquierdo, VD = ventrículo derecho.



en diferentes tiempos. Por lo tanto, la característica de la distribución de los datos es una elevada dispersión alrededor del valor modal. Para analizar los patrones de contracción se utilizan los índices derivados de la distribución estadística de los ángulos de fase, como son el promedio, la desviación estándar, la moda y el índice de sincronía. Los índices de la desviación estándar y la sincronía se relacionan con el orden en el patrón de contracción.^{13,14}

Análisis estadístico

Los valores de los parámetros calculados se proporcionan como promedio \pm desviación estándar. Las unidades de los índices promedio, desviación estándar y moda son grados. Para comparar las muestras se utilizó la prueba *t* de Student para muestras independientes, y se consideró un valor de significancia de $p < 0.05$. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS® versión 13.0 con el sistema operativo Windows®.

Resultados

En la **Tabla 1** se presentan los valores calculados de la función ventricular comparados con los de los sujetos control. Como se puede observar, los valores de la FVI para los sujetos de estudio no difieren respecto a los calculados para la población de sujetos control.

Respecto al análisis de la SCV, en la **Figura 4** se ilustran las imágenes del AF para un sujeto control y para una persona con enfermedad de Chagas. Se observa que las imágenes están codificadas con colores homogéneos, lo que indica un patrón de contracción normal. Sin embargo, la contracción en el individuo con enfermedad de Chagas ocurre de manera más temprana que en el sujeto

Figura 4. Imágenes de fase para un sujeto control y para un individuo con enfermedad de Chagas. Nótese que las imágenes están codificadas con colores homogéneos, lo que indica un patrón de contracción normal.

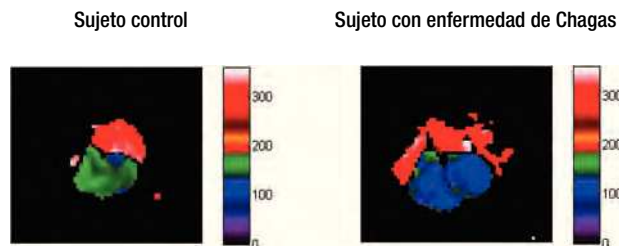


Tabla 1. Comparación de los índices de la función ventricular izquierda calculados para los sujetos con diagnóstico de enfermedad de Chagas y la población de sujetos control.

Índice	Sujetos con Chagas (n = 36)	Controles (n = 23)
FEVI	62 \pm 4.7	60 \pm 5.7
PFR (EDC/s)	3.4 \pm 0.55	3.22 \pm 0.48
TPFR (ms)	130.4 \pm 26.39	121.3 \pm 22.16

FEVI = Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, PFR= tasa de llenado diastólico pico, TPFR = tiempo que existe entre el fin de sístole y el llenado pico (TPFR). EDC = Cuentas al final de la diástole.

control. Este resultado fue consistente en todas las personas estudiadas.

En la **Tabla 2** se presentan los valores de los parámetros extraídos del análisis de las imágenes de fase para el VI y el VD de las poblaciones de sujetos estudiadas. Se puede ver que no existen diferencias estadísticamente significativas en la desviación estándar de las distribuciones, ni en el valor de sincronía, lo que indica que no existe asincronía en la contracción de ambas cavidades. Sin embargo, los índices promedio y moda de los sujetos con enfermedad de Chagas son significativamente menores respecto a los calculados para la población testigo. Estos resultados apuntan a que la contracción en los enfermos de Chagas es homogénea, pero se lleva a cabo de forma más temprana respecto a los controles.

Discusión

En lo que respecta a la función ventricular es interesante remitirse a los resultados que publicaron Kuschner y colaboradores,³ quienes dan a conocer el estudio de la función ventricular con imágenes de VRIE en una amplia gama de pacientes con enfermedad de Chagas. En la población estudiada se incluía desde individuos seropositivos, asintomáticos y sin alteraciones electrocardiográficas, hasta sujetos con franca disfunción ventricular izquierda. Estudiaron a un grupo de 19 personas con características clínicas similares a las presentadas en este trabajo (seropositivos para enfermedad de Chagas y asintomáticos). Sus resultados concuerdan con lo que se determinó en el

Tabla 2. Comparación de los índices de la sincronía de contracción ventricular calculados para los sujetos con diagnóstico de enfermedad de Chagas y la población de sujetos control.

Región	Índice	Enfermedad de Chagas (N = 36)	Controles (N = 23)
VD	Promedio	93.44 ± 18.07 *	113.34 ± 12.05
	Desviación estándar	12.83 ± 4.8	11.53 ± 2.99
	Moda	88.3 ± 16.64 *	109.04 ± 13.61
	Sincronía	0.98 ± 0.002	0.98 ± 0.006
VI	Promedio	95.72 ± 17.46 *	113.20 ± 12.44
	Desviación estándar	8.55 ± 2.29	8.86 ± 1.79
	Moda	92.16 ± 17.04 *	110.08 ± 11.66
	Sincronía	0.99 ± 0.005	0.99 ± 0.003

*Indica diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$) mediante la prueba *t* de Student para muestras independientes.

presente estudio, ya que en estos pacientes no se han detectado alteraciones de la FVI. Es probable que en este grupo particular de pacientes asintomáticos y seropositivos, las alteraciones ocasionadas por la enfermedad de Chagas sean aún tan incipientes que no tengan una manifestación clínica evidente. Para poder confirmar esta aseveración es necesario estudiar varios años después a estos mismos individuos una vez que hayan desarrollado la miocardiopatía de la enfermedad de Chagas.

Un aporte adicional de este trabajo es el análisis de la SCV, que proporciona resultados interesantes. El índice de sincronía del ventrículo izquierdo y derecho para ambas poblaciones de estudio fue muy cercana a uno (que representa sincronía total del patrón de contracción), por lo que se concluye que los sujetos estudiados no presentan asincronía de la contracción interventricular o intraventricular. Estos resultados confirman que portar anticuerpos positivos no quiere decir que los pacientes vayan a tener una historia natural de la enfermedad similar y, por lo tanto, las complicaciones cardíacas. Además se observó, consistentemente en todos los sujetos con enfermedad de Chagas, que los índices del valor promedio y la moda indican que existe una activación "temprana" tanto del VD como del VI. Las alteraciones del sistema nervioso autónomo o la diferencia de edades que existe entre las poblaciones estudiadas podrían ser las explicaciones de dicha activación "temprana".

Conclusiones

Los parámetros de la FVI y de la SCV en individuos jóvenes con serología positiva para enfermedad de Chagas en estado de latencia no difieren respecto a los calculados para un grupo de sujetos control. Sin embargo, en este trabajo se plantea la necesidad de estudiar la SCV en una población mayor y analizar las potenciales anomalías que se pueden presentar en el sistema nervioso autónomo.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración del Dr. Salvador Hernández, Dr. César Martínez, TMN Guillermo San Vicente, TMN Teresa

Bustamante, TMN René Vásquez, Enf. Jacqueline Ortiz, TMN Gabriel Osorio y de todo el personal médico y técnico del Departamento de Cardiología Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Bibliografía

- Rassi A Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of Mortality in Chronic Chagas Disease: A Systematic Review of Observational Studies. *Circulation* 2007;115:1101-1108.
- Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. *N Engl J Med* 2006;355:799-808.
- Kuschnir E, Sgammini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R, Brunetto J. Evaluation of cardiac function by radioisotopic angiography in patients with chronic Chagas cardiopathy. *Arq Bras Cardiol* 1985;45:249-256.
- Gomes M, Galvao L, Macedo A, Pena SD, Chiari E. Chagas' disease diagnosis: comparative analysis of parasitologic, molecular, and serologic methods. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:205-210.
- Bucio MI, Cabrera M, Segura EL, Zenteno E, Salazar-Schettino PM. Identification of Immunodominant Antigens in Mexican Strains of *Trypanosoma cruzi*. *Immunological Investigations* 1999;28(4):257-268.
- Radford MJ, Arnold JM, Bennett SJ, Cinquegrani MP, Cleland JGF, Havranek EP, et al. ACC/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;112:1888-1916.
- Wackers FJTh, Berger H, Johnstone D, Goldman L, Reduto LA, Lango RA, et al. Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction: validation of the technique and assessment of variability. *Am J Cardiol* 1979;43:1159-1166.
- Márquez MF, Alexanderson E, Roldán FJ. Valoración de la función ventricular mediante cardiología nuclear. Parte II: aplicaciones clínicas. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000;70(5):499-512.
- Alexanderson E, Márquez MF. Valoración de la función ventricular mediante cardiología nuclear. Parte I: métodos y técnicas de estudio. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000;70(4):417-423.
- Hesse B, Lindhardt TB, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bax JJ, et al. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. *European Journal of Medical and Molecular Imaging* 2009. DOI 10.1007/s00259-007-0694-9.

11. Mancini GB, Slutsky RA, Norris SL, Bhargava V, Ashburn WL, Higgins CB. Radionuclide analysis of peak filling rate, filling fraction, and time to peak filling rate. Response to supine bicycle exercise in normal subjects and patients with coronary disease. *Am J Cardiol* 1983;51(1):43-51.
12. Botvinick E, Frais M, Shosa D, O'Connell J, Pacheco-Alvarez J, Scheinman M, et al. An accurate means of detecting and characterizing abnormal patterns of ventricular activation by phase image analysis. *Am J Cardiol* 1982;50:289-297.
13. Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy. A prognosis study with fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2022-2030.
14. O'Connell JW, Schreck C, Moles M, Badwar N, DeMarco T, Olgin J, et al. A unique method by which to quantitate synchrony with equilibrium radionuclide angiography. *J Nucl Cardiol* 2005;4:441-50.