

## Artículo original

## Revisión sistemática y metanálisis de la mortalidad en la miocardiopatía chagásica crónica frente a otras miocardiopatías: ¿mayor riesgo o ficción?

Sergio A. Gómez-Ochoa<sup>a,b,\*</sup>, Angie Yarlady Serrano-García<sup>a</sup>, Alexandra Hurtado-Ortiz<sup>c</sup>, Andrea Aceros<sup>d</sup>, Lyda Z. Rojas<sup>e</sup> y Luis E. Echeverría<sup>a</sup><sup>a</sup> Clínica de Falla Cardíaca y Trasplante Cardíaco, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia<sup>b</sup> Department of General Internal Medicine and Psychosomatics, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Alemania<sup>c</sup> Unidad de Epidemiología, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia<sup>d</sup> Departamento de Administración en Salud, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia<sup>e</sup> Grupo de Investigación y Desarrollo de Conocimiento en Enfermería (GIDCEN-FCV), Research Center, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia

## Historia del artículo:

Recibido el 21 de diciembre de 2023

Aceptado el 28 de febrero de 2024

On-line el 11 de mayo de 2024

## Palabras clave:

Enfermedad de Chagas  
Miocardiopatía chagásica  
Insuficiencia cardíaca  
Mortalidad

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Aunque múltiples estudios indican una mayor mortalidad en la miocardiopatía de Chagas crónica (MCC) en comparación con otras miocardiopatías, la ausencia de metanálisis que respalden esta perspectiva limita la posibilidad de generar conclusiones robustas respecto a este fenómeno. El objetivo de este estudio es evaluar de manera sistemática la evidencia actual respecto al riesgo de mortalidad en la MCC respecto a otras miocardiopatías.

**Métodos:** Se realizaron búsquedas en PubMed/Medline y EMBASE de estudios que compararan el riesgo de mortalidad entre pacientes con MCC y con otras miocardiopatías, como la miocardiopatía no isquémica (MNI), la miocardiopatía isquémica y la miocardiopatía no chagásica (MNC). Se realizó un metanálisis de efectos aleatorios para combinar los efectos de los estudios evaluados.

**Resultados:** Se incluyeron 37 estudios que evaluaron a 17.949 pacientes. Los pacientes con MCC presentaron un riesgo de mortalidad significativamente mayor en comparación con los pacientes con MNI (HR = 2,04; IC95%, 1,60-2,60; I<sup>2</sup>, 47%; 8 estudios) y MNC (HR = 2,26; IC95%, 1,65-3,10; I<sup>2</sup>, 71%; 11 estudios). Sin embargo, no se observó ningún efecto significativo entre los grupos con MCC y con miocardiopatía isquémica (HR = 1,72; IC95%, 0,80-3,66; I<sup>2</sup>, 69%; 4 estudios) en el metanálisis de efectos ajustados.

**Conclusiones:** Los pacientes con MCC se enfrentan a un riesgo de mortalidad casi 2 veces mayor en comparación con los individuos con otras etiologías de miocardiopatía isquémica. Este resultado pone de relieve la necesidad de políticas públicas eficaces e iniciativas de investigación centradas en abordar de manera óptima los retos de la MCC.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**A systematic review and meta-analysis of mortality in chronic Chagas cardiomyopathy versus other cardiomyopathies: higher risk or fiction?**

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Although multiple studies suggest that chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) has higher mortality than other cardiomyopathies, the absence of meta-analyses supporting this perspective limits the possibility of generating robust conclusions. The aim of this study was to systematically evaluate the current evidence on mortality risk in CCC compared with that of other cardiomyopathies.

**Methods:** PubMed/Medline and EMBASE were searched for studies comparing mortality risk between patients with CCC and those with other cardiomyopathies, including in the latter nonischemic cardiomyopathy (NICM), ischemic cardiomyopathy, and non-Chagas cardiomyopathy (nonCC). A random-effects meta-analysis was performed to combine the effects of the evaluated studies.

**Results:** A total of 37 studies evaluating 17 949 patients were included. Patients with CCC had a significantly higher mortality risk compared with patients with NICM (HR, 2.04; 95%CI, 1.60-2.60; I<sup>2</sup>, 47%; 8 studies) and non-CC (HR, 2.26; 95%CI, 1.65-3.10; I<sup>2</sup>, 71%; 11 studies), while no significant association was observed compared with patients with ischemic cardiomyopathy (HR, 1.72; 95%CI, 0.80-3.66; I<sup>2</sup>, 69%; 4 studies) in the adjusted-measures meta-analysis.

## Keywords:

Chagas disease  
Chagas cardiomyopathy  
Heart failure  
Mortality

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: SergioAlejandro.GomezOchoa@med.uni-heidelberg.de (S.A. Gómez-Ochoa).

✉ @SergioAGomezO

**Conclusions:** Patients with CCC have an almost 2-fold increased mortality risk compared with individuals with heart failure secondary to other etiologies. This finding highlights the need for effective public policies and targeted research initiatives to optimally address the challenges of CCC.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Abreviaturas

IC: Insuficiencia cardíaca  
 IC95%: Intervalo de confianza del 95%  
 MCC: Miocardiopatía chagásica crónica  
 OM: Otras miocardiopatías

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas, causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, afecta actualmente a unos 6-8 millones de personas, principalmente en áreas endémicas de América Latina<sup>1</sup>. Sin embargo, la emigración ha convertido la enfermedad de Chagas en un problema de salud pública mundial, con una estimación de casi 300.000 casos en EE. UU. y 50.000 en Europa<sup>1</sup>. Durante la evolución de la enfermedad, el 30% de los pacientes presentarán miocardiopatía chagásica crónica (MCC), caracterizada por una rápida progresión de la insuficiencia cardíaca (IC), y una elevada incidencia de accidentes cerebrovasculares y arritmias ventriculares mortales<sup>2</sup>. Aunque el pronóstico de los pacientes con IC ha mejorado considerablemente con la aparición de los tratamientos de bloqueo neurohormonal durante las últimas 4 décadas, numerosos estudios indican mayor riesgo continuo de resultados cardiovasculares adversos en la población con MCC que en otras cardiomiopatías (OM)<sup>3</sup>. No obstante, la evidencia que respalda esta asociación proviene principalmente de estudios y revisiones originales individuales no centrados en pacientes con IC, por lo que existe una brecha de conocimiento importante en esta área<sup>4,5</sup>. Por tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar sistemáticamente la evidencia que compara el riesgo de mortalidad en la MCC con el de OM.

## MÉTODOS

### Fuentes de datos y estrategia de búsqueda

Este estudio se ajustó a la Declaración PRISMA (tabla 1 del material adicional). Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed/Medline (*National Library of Medicine*, EE. UU.) y EMBASE (Elsevier, Países Bajos) desde su inicio hasta el 3 de octubre de 2023 para identificar estudios longitudinales que compararan la incidencia de mortalidad en pacientes adultos ambulatorios con MCC y OM. No se aplicó ninguna restricción de idioma. Se utilizaron, entre otros, los siguientes términos de búsqueda: *miocardiopatía de Chagas, enfermedad de Chagas, Trypanosoma cruzi, tripanosomiasis americana, mortalidad y resultados*. La estrategia de búsqueda completa se describe en el material adicional.

### Selección del estudio y criterios de inclusión

Se incluyeron ensayos clínicos y todos los estudios observacionales (transversales, de cohortes, y de casos y controles), salvo casos clínicos y series de casos. También se excluyeron las revisiones sistemáticas y los metanálisis. Se tuvieron en cuenta aquellos estudios que evaluaban pacientes adultos con MCC y

comparaban el riesgo de mortalidad con el de aquellos con OM. El seguimiento de los estudios incluidos también tenía que realizarse en un entorno ambulatorio. Se excluyeron los estudios sobre población pediátrica o con animales.

### Selección y extracción de datos

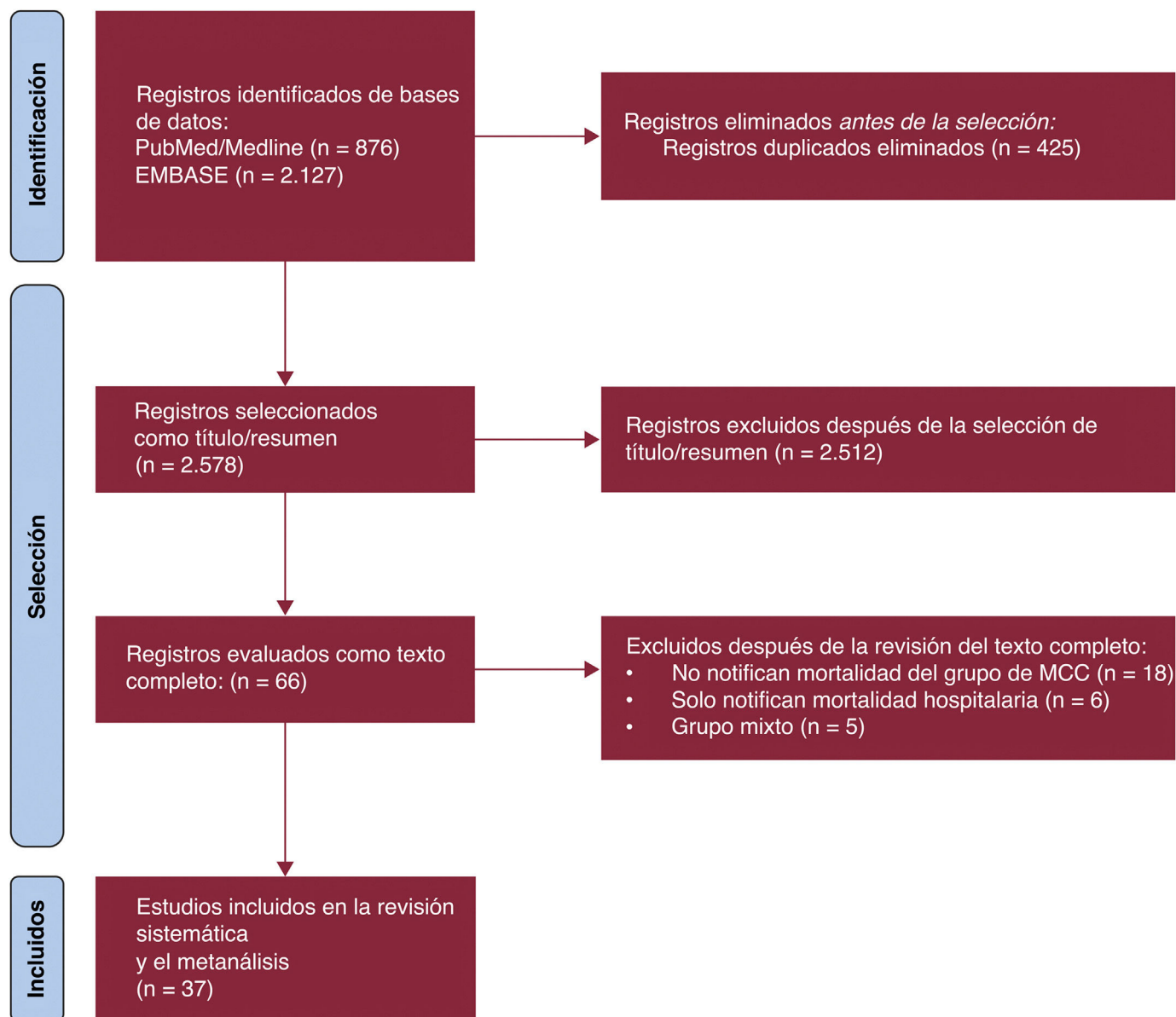
El proceso de selección se llevó a cabo mediante Rayyan<sup>6</sup>. Dos revisores independientes examinaron los títulos y resúmenes, teniendo en cuenta los criterios de selección. Cualquier desacuerdo fue resuelto por un tercer revisor. Después de esta etapa, se revisaron los textos completos para determinar si todos los estudios cumplían con los criterios de selección. Se extrajeron los datos relevantes de los estudios incluidos con un formulario de Excel. En cuanto a los estudios que comunicaban solo medianas e intervalos (intervalo intercuartílico, intervalo y valores máximo-mínimo), estos valores se convirtieron en medias y desviaciones estándar con el método explicado por Hozo et al.<sup>7</sup>.

### Valoración del riesgo de sesgo

La calidad del estudio se evaluó de forma independiente por 2 autores con la escala de Newcastle-Ottawa. En los casos en los que resultaba difícil llegar a un consenso, medió un tercer autor para obtener una resolución. La calidad de cada uno de los estudios se analizó en una escala de 10 puntos, estratificada en «bajo riesgo de sesgo» con 9-10 puntos, «riesgo medio de sesgo» con 6-8 puntos y «alto riesgo de sesgo» para puntuaciones inferiores a 6.

### Síntesis y análisis de datos

Las medidas de síntesis de las variables continuas se expresan en media  $\pm$  desviación estándar, mientras que las variables cualitativas lo hacen en proporciones. Se clasificó inicialmente a los participantes en 4 grupos: a) MCC; b) miocardiopatía no isquémica (MNI), y c) miocardiopatía isquémica (MCI). Además, se incluyó un cuarto grupo de miocardiopatía no chagásica (MNC) para aquellos estudios que no clasificaron a los individuos de la población de referencia (sin miocardiopatía chagásica) en relación con su etiología. La síntesis de datos se hizo con modelos de efectos aleatorios según el método de la variancia inversa para estimar los efectos agrupados por tamaño, mientras que el estimador de Paule-Mandel se utilizó para tener en cuenta el error aleatorizado. Además, se aplicó la corrección de Hartung-Knapp. Los riesgos relativos (RR) no corregidos agrupados se calcularon a partir de la información de mortalidad comunicada, mientras que las *hazard ratios* (HR) corregidas se extrajeron directamente de los modelos multivariante de los estudios. La heterogeneidad se evaluó utilizando el valor muestral  $I^2$ . Se consideró que los valores superiores al 75% indicaban una alta heterogeneidad; los comprendidos entre el 25 y el 75%, moderada, y los inferiores al 25%, baja. El análisis de metarregresión se realizó en contraste con más de 10 estudios para evaluar variables que podrían explicar la heterogeneidad en las asociaciones observadas, mientras que se llevó a cabo un análisis de sensibilidad que comparaba los estudios publicados antes y después de 2016 para analizar la posible influencia del uso de los inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina introducidos más recientemente. Por último, el sesgo de



**Figura 1.** Figura central. Diagrama de los estudios incluidos. MCC: miocardiopatía chagásica crónica.

publicación se evaluó mediante gráficos en embudo y la prueba de Egger. Si se identificaba un posible sesgo de publicación, se empleaba el método *trim-and-fill* (de ajuste y relleno) utilizando el paquete metafor para calcular un tamaño de efecto ajustado, teniendo en cuenta la presencia de este sesgo. La significación estadística se fijó en  $p < 0,05$ . Todos los análisis se realizaron con el software estadístico R (v4.2.3; R Core Team 2023), y los paquetes meta y metafor.

## RESULTADOS

### Características del estudio y de los pacientes

De los 2.134 estudios seleccionados, 37 cumplían los criterios de selección y se incluyeron en el metanálisis (figura 1 y tabla 1)<sup>3,8-43</sup>. Estos estudios proceden sobre todo de Brasil ( $n = 32$ ; 86,5%) y fueron principalmente cohortes prospectivas (64,9%). Se analizó a 17.949 pacientes (4.258 con MCC y 13.691 con OM). Los pacientes con MCC eran más jóvenes (diferencia media,  $-2,35$  años; intervalo

de confianza del 95% [IC95%],  $-4,05$  a  $-0,65$  años;  $I^2 = 93\%$ ) y con menos frecuencia varones (*odds ratio* [OR] = 0,74; IC95%, 0,63-0,87;  $I^2 = 40\%$ ) en comparación con los pacientes con OM, sin diferencias importantes en la proporción de pacientes en estado de la clase III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA) (OR = 0,88; IC95%, 0,70-1,09;  $I^2 = 44,3\%$ ) o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (diferencia media, 0,77%; IC95%,  $-0,79$ -2,33%;  $I^2 = 90\%$ ). Los tiempos medios de seguimiento en los estudios evaluados oscilaron entre 100 y 1.970 días (mediana, 758 días). Por último, la mayoría de los estudios (86,5%) se clasificaron como de bajo riesgo de sesgo (figura 2 A,B).

### Metanálisis de riesgo de mortalidad

En los análisis no ajustados, los pacientes con MCC presentaron un riesgo de mortalidad significativamente mayor durante el seguimiento que aquellos con MNI (RR = 1,44; IC95%, 1,21-1,71;  $I^2 = 65\%$ ; 12 estudios), MCI (RR = 1,34; IC95%, 1,11-1,63;  $I^2 = 65\%$ ;

**Tabla 1**  
Características generales de los estudios incluidos y de la población evaluada

Primer autor	Año	País/región	Calidad (ENO)	Tipo de estudio	Número total de pacientes	Número total de pacientes con MCC	Número total de pacientes con OM	Seguimiento medio	Análisis multivariante de la mortalidad*
Areosa CMN, et al. <sup>8</sup>	2007	Brasil	5	Estudio de cohortes retrospectivo	330	94	236	1.780	Sí
Ayub-Ferreira SM, et al. <sup>9</sup>	2013	Brasil	7	Análisis de ensayos <i>a posteriori</i>	342	55	287	1.284	Sí
Barbosa AP, et al. <sup>11</sup>	2011	Brasil	6	Estudio de cohortes prospectivo	352	246	106	851	Sí
Barbosa MPT, et al. <sup>10</sup>	2013	Brasil	7	Estudio de cohortes retrospectivo	135	65	70	266	No
Bertolino ND, et al. <sup>12</sup>	2010	Brasil	4	Estudio de cohortes retrospectivo	103	46	57	100	Sí
Bestetti RB, et al. <sup>13</sup>	1997	Brasil	6	Estudio de cohortes prospectivo	125	75	50	NC	No
Bestetti RB, et al. <sup>14</sup>	2013	Brasil	6	Estudio de cohortes prospectivo	374	244	130	1.003	Sí
Bradfield J, et al. <sup>15</sup>	2014	EE. UU.	6	Estudio de cohortes prospectivo	36	18	18	1.970	No
Braga JCV, et al. <sup>16</sup>	2008	Brasil	7	Estudio de cohortes prospectivo	191	89	102	365	Sí
Cardoso J, et al. <sup>17</sup>	2010	Brasil	7	Estudio de cohortes prospectivo	110	33	77	760	No
Cerqueira-Silva T, et al. <sup>18</sup>	2021	Brasil	7	Estudio de cohortes retrospectivo	404	210	194	1.305	Sí
de Albuquerque DC, et al. <sup>19</sup>	2023	Brasil	7	Estudio de cohortes prospectivo	3.013	262	2.751	346	No
De Campos Lopes CB, et al. <sup>20</sup>	2006	Brasil	7	Estudio de cohortes prospectivo	458	98	360	730	Sí
de Melo RMV, et al. <sup>21</sup>	2019	Brasil	6	Estudio de cohortes retrospectivo	108	52	56	478	Sí
Oliveira Jr. MT, et al. <sup>22</sup>	2005	Brasil	6	Estudio de cohortes prospectivo	126	56	70	NC	No
Dubner S, et al. <sup>23</sup>	2005	Latinoamérica	7	Estudio de cohortes prospectivo	507	201	306	213	Sí
Echeverría LE, et al. <sup>24</sup>	2023	Colombia	7	Estudio de cohortes prospectivo	2.514	86	2.428	215	Sí
Femenía F, et al. <sup>25</sup>	2012	Argentina	6	Estudio de cohortes retrospectivo	179	72	107	NC	No
Freitas HFG, et al. <sup>26</sup>	2005	Brasil	8	Estudio de cohortes prospectivo	866	242	624	170	Sí
Freitas HFG, et al. <sup>27</sup>	2009	Brasil	7	Estudio de cohortes retrospectivo	280	144	136	1.043	Sí
Heringer-Walther S, et al. <sup>28</sup>	2006	Brasil	7	Estudio de cohortes prospectivo	82	32	50	955	No
Issa VS et, al. <sup>3</sup>	2009	Brasil	7	Análisis de ensayos <i>a posteriori</i>	456	68	388	1.326	No
Martinelli M, et al. <sup>29</sup>	2017	Brasil	6	Estudio de cohortes prospectivo	426	115	311	365	Sí
Nadruz W, et al. <sup>30</sup>	2018	Brasil	7	Estudio de cohortes prospectivo	944	159	785	730	No
Nakazone MA, et al. <sup>31</sup>	2020	Brasil	7	Estudio de cohortes prospectivo	677	368	309	1.459	Sí
Nunes MC, et al. <sup>32</sup>	2010	Brasil	7	Estudio de cohortes prospectivo	287	224	63	1.201	Sí
Nunes VL, et al. <sup>33</sup>	2006	Brasil	4	Estudio de cohortes prospectivo	45	26	19	1.825	No
Ochiai ME, et al. <sup>34</sup>	2011	Brasil	6	Estudio de cohortes retrospectivo	350	92	258	523	Sí
Olivera MJ, et al. <sup>35</sup>	2022	Colombia	6	Estudio de cohortes prospectivo	80	40	40	365	No
Passos LCS, et al. <sup>36</sup>	2019	Brasil	6	Estudio de cohortes retrospectivo	54	13	41	456	No
Pereira FTM, et al. <sup>37</sup>	2016	Brasil	8	Estudio de cohortes prospectivo	153	65	88	821	No
Rassi S, et al. <sup>38</sup>	2005	Brasil	8	Estudio de cohortes prospectivo	204	57	147	1.399	No
Shen L, et al. <sup>39</sup>	2017	Latinoamérica	7	Análisis de ensayos <i>a posteriori</i>	2.552	195	2.357	973	Sí
Silva CP, et al. <sup>40</sup>	2008	Brasil	5	Estudio de cohortes prospectivo	354	122	232	365	No
Traina MI, et al. <sup>41</sup>	2015	EE. UU.	6	Estudio de cohortes prospectivo	135	25	110	1.307	No
Vilas-Boas LGC, et al. <sup>42</sup>	2013	Brasil	7	Estudio de cohortes prospectivo	301	222	79	638	Sí
Ferreira SMA, et al. <sup>43</sup>	2010	Brasil	5	Análisis de ensayos <i>a posteriori</i>	296	47	249	758	Sí

ENO: escala de Newcastle-Ottawa; MCC: miocardiopatía chagásica crónica; NC: no comunicado; OM: otras miocardiopatías.

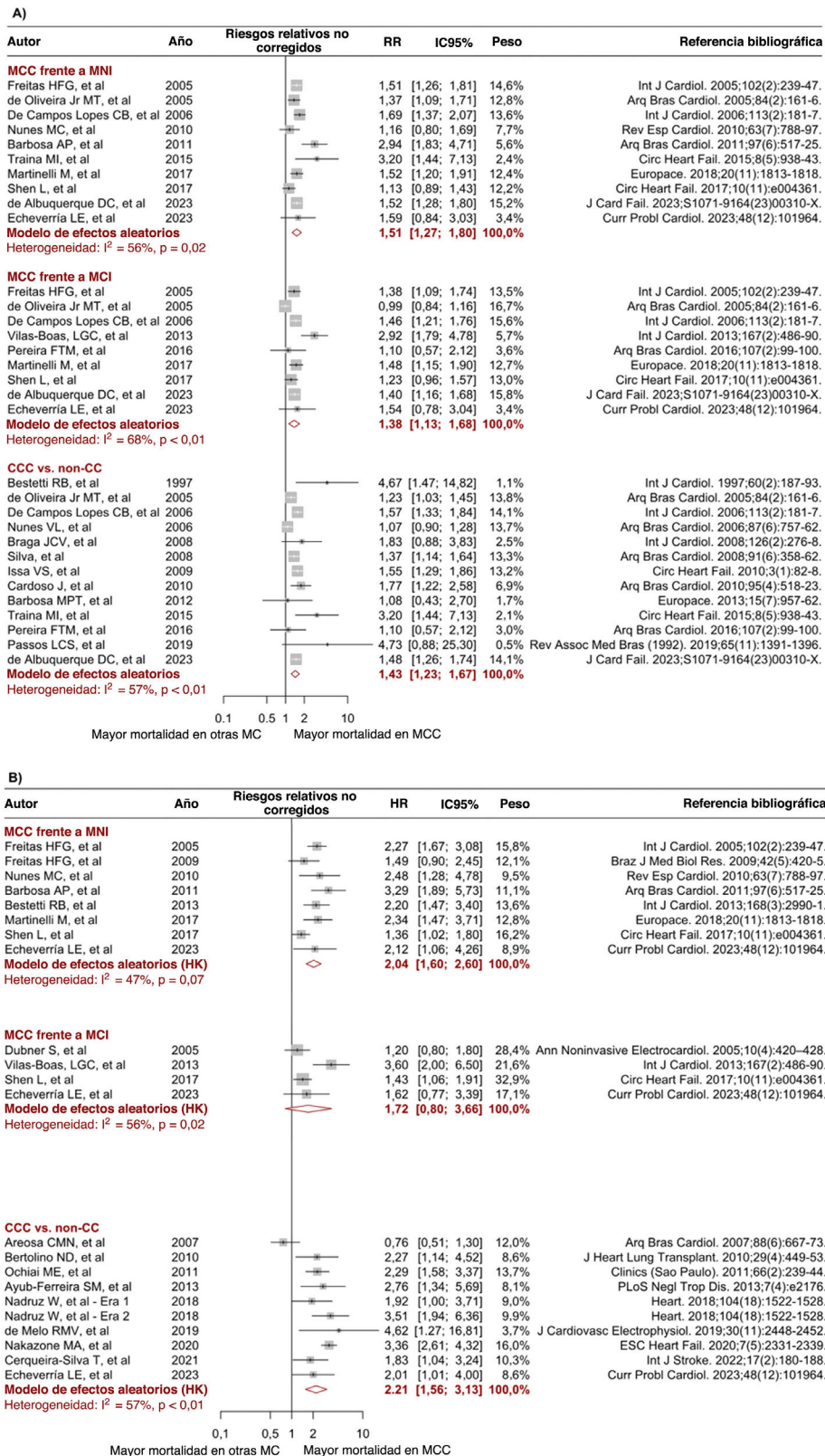
\* Estudios que comunican medidas de efecto ajustadas derivadas de modelos multivariante de riesgos proporcionales de Cox que evalúan la mortalidad como variable dependiente y la MCC como variable independiente.

10 estudios) y MNC (RR = 1,42; IC95%, 1,30-1,55;  $I^2 = 37\%$ ; 22 estudios) (figura 2 A). Veinte estudios proporcionaron medidas de efecto ajustadas del riesgo de mortalidad, que incluyen principalmente la edad, el sexo, la clase de la NYHA, la FEVI y los medicamentos para la IC como covariables de ajuste. El metanálisis de las medidas ajustadas informó de un riesgo de mortalidad significativamente mayor en el grupo de MCC que en los grupos de MNI (HR = 2,04; IC95%, 1,60-2,60;  $I^2 = 47\%$ ; 8 estudios) y de MNC (HR = 2,26; IC95%, 1,65-3,10;  $I^2 = 71\%$ ; 11 estudios), mientras que no se observó ningún efecto significativo cuando se comparó a los pacientes con MCC con aquellos con MCI (HR = 1,72; IC95%, 0,80-3,66;  $I^2 = 69\%$ ; 4 estudios) (figura 2 B). Es de destacar que algunos estudios ofrecieron información de más

de un grupo de comparación (MCI/MNI/MNC) y, por consiguiente, el número total de contrastes fue mayor que el de artículos incluidos.

### Metarregresión y sesgo de publicación

Los resultados del análisis de metarregresión revelaron que ninguna de las características del estudio evaluadas (edad, sexo, clase de la NYHA, FEVI, año de publicación y tiempo de seguimiento) fue una fuente significativa de heterogeneidad ( $p > 0,05$ ) (tabla 2 del material adicional). Además, un análisis de sensibilidad por año de publicación (antes de 2016 y después de



**Figura 2.** Gráficos de bosque que comparan el riesgo de mortalidad entre la MCC y la insuficiencia cardiaca de otras etiologías. **A:** RR no ajustado para MCC frente a MNI, MCI y MNC. **B:** HR ajustada procedente de modelos multivariable de riesgos proporcionales de Cox para MCC frente a MNI, MCI y MNC. HK: corrección de Hartung-Knapp; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; MC: miocardiopatía; MCC: miocardiopatía chagásica crónica; MCI: miocardiopatía isquémica; MNC: miocardiopatía no chagásica; MNI: miocardiopatía no isquémica; RR: riesgo relativo. Las referencias bibliográficas citadas en la figura corresponden a: Issa et al.<sup>3</sup>, Areosa et al.<sup>8</sup>, Ayub-Ferreira et al.<sup>9</sup>, Barbosa et al.<sup>11</sup>, Barbosa et al.<sup>10</sup>, Bertolino et al.<sup>12</sup>, Bestetti et al.<sup>13</sup>, Bestetti et al.<sup>14</sup>, Bradfield et al.<sup>15</sup>, Braga et al.<sup>16</sup>, Cardoso et al.<sup>17</sup>, Cerqueira-Silva et al.<sup>18</sup>, de Albuquerque et al.<sup>19</sup>, De Campos Lopes et al.<sup>20</sup>, de Melo et al.<sup>21</sup>, Oliveira Jr. et al.<sup>22</sup>, Dubner et al.<sup>23</sup>, Echeverría et al.<sup>24</sup>, Femenía et al.<sup>25</sup>, Freitas et al.<sup>26</sup>, Freitas et al.<sup>27</sup>, Heringer-Walther et al.<sup>28</sup>, Martinelli et al.<sup>29</sup>, Nadruz et al.<sup>30</sup>, Nakazone et al.<sup>31</sup>, Nunes et al.<sup>32</sup>, Nunes et al.<sup>33</sup>, Ochiai et al.<sup>34</sup>, Olivera et al.<sup>35</sup>, Passos et al.<sup>36</sup>, Pereira et al.<sup>37</sup>, Rassi et al.<sup>38</sup>, Shen et al.<sup>39</sup>, Silva et al.<sup>40</sup>, Traina et al.<sup>41</sup>, Vilas-Boas et al.<sup>42</sup> y Ferreira et al.<sup>43</sup>.

2016) no mostró diferencias significativas en los efectos entre grupos de los diferentes contrastes (tabla 3 del material adicional). Al mismo tiempo, la prueba de Egger no sugirió sesgo de publicación en la mayoría de los análisis realizados ( $p > 0,05$ ), salvo por el contraste no ajustado entre pacientes con MCC y pacientes con MNC, que mostró un sesgo potencial hacia el informe de efectos mayores ( $p = 0,024$ ) (figura 1 del material adicional). No obstante, después de implementar el método de *trim-and-fill* para este contraste, las estimaciones ajustadas mostraron un riesgo de mortalidad sistemáticamente mayor en el grupo de MCC (RR = 1,39; IC95%, 1,26-1,52;  $I^2 = 44\%$ ) (figura 2 del material adicional).

## DISCUSIÓN

En este metanálisis, en el que se evaluó a más de 17.000 pacientes con IC, se observó que la IC secundaria a MCC se asociaba con un riesgo de mortalidad significativamente mayor que la IC derivada de otras causas. Este resultado fue evidente tanto en los modelos no ajustados como en los ajustados. En particular, se encontró un riesgo de mortalidad similar en el metanálisis de efectos ajustados al comparar MCC e MCI. Sin embargo, este hallazgo se vio limitado por un menor número de estudios ( $n = 4$ ) que en las otras comparaciones ajustadas (MCC frente a MNI [ $n = 8$ ] y MCC frente a MNC [ $n = 10$ ]). En general, estos hallazgos confirman la tendencia registrada anteriormente en estudios individuales, y ofrecen una información valiosa sobre las estimaciones en cada grupo etiológico y la importancia del riesgo de mortalidad asociado con el diagnóstico de MCC en pacientes con IC. Curiosamente, se observó una menor prevalencia del sexo masculino en el grupo de MCC que en el de OM. La evidencia actual sugiere que el sexo masculino se asocia con una mayor progresión de la forma indeterminada de la enfermedad de Chagas a MCC<sup>44</sup>; sin embargo, también hay evidencia que sugiere que el sexo masculino se asocia significativamente con el desarrollo de OM, y el efecto de esta variable es potencialmente mayor en otras etiologías de IC que en la MCC<sup>45–48</sup>.

La MCC es una forma rápidamente progresiva de afección cardíaca con una fisiopatología peculiar, caracterizada por una infiltración grave de células inmunitarias en el miocardio, que provoca una extensa remodelación miocárdica, afección fibrótica intensa y un fenotipo de miocardiopatía dilatada<sup>49</sup>. Además, la sustitución transmural del miocardio por tejido cicatricial es frecuente en la MCC y se ha asociado con el desarrollo de arritmias mortales, lo que convierte la muerte súbita cardíaca en la segunda causa de mortalidad en esta población después de empeorar la IC<sup>50</sup>. Además, las embolias sistémicas tienen una gran incidencia en la MCC por la elevada prevalencia de anomalías estructurales, como aneurismas ventriculares y fibrilación auricular, así como la existencia de trastornos de la coagulación intrínsecos a la infección crónica por *Trypanosoma cruzi*<sup>49,51</sup>. Por último, la afección neuroendocrina observada durante la evolución de la enfermedad, marcada por la función comprometida de las glándulas suprarrenales y del timo junto con una denervación parasimpática más pronunciada, posiblemente pueda explicar el perfil clínico más grave de esta miocardiopatía en comparación con otras etiologías<sup>52,53</sup>. A pesar de estas reflexiones, las soluciones terapéuticas dirigidas que tienen en cuenta la fisiopatología complicada de la MCC continúan siendo esquivas. Del mismo modo, no ha habido ensayos controlados aleatorizados específicos que evalúen el beneficio del bloqueo neurohormonal en esta población de pacientes. Por consiguiente, se desconoce si los pacientes con MCC se benefician de manera similar de estos tratamientos, o continúan teniendo un mayor riesgo de mortalidad y resultados cardiovasculares adversos a pesar de recibir un tratamiento óptimo

para la IC<sup>54,55</sup>. Por tanto, se esperan los resultados del ensayo PARACHUTE con impaciencia, ya que compararán el sacubitrilovalsartán con el enalapril en pacientes con MCC, centrándose en el riesgo de mortalidad y otros resultados cardiovasculares. Los resultados de este ensayo clínico pueden definir el futuro del tratamiento farmacológico de la MCC y tienen el potencial de establecer una nueva tendencia respecto a la mortalidad en esta población vulnerable<sup>56</sup>.

## Limitaciones

A pesar de su exhaustividad, este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, la moderada o elevada heterogeneidad de los estudios de algunas comparaciones, incluidas diversas poblaciones, metodologías y entornos clínicos, podría haber introducido posibles sesgos. Aunque es difícil de determinar, la heterogeneidad observada en los estudios puede deberse a numerosos factores. Estos incluyen el año de publicación del estudio. Aunque el año de publicación no se asoció significativamente con el impacto del diagnóstico de MCC en la mortalidad en los análisis de metarregresión, la sensibilidad relativamente baja de este enfoque no nos permite descartar la existencia de un efecto significativo. Esto se debe a que los enfoques diagnósticos y terapéuticos de la IC variaron considerablemente entre la publicación del primer (1997) y el último estudio (2023) incluido. Otros factores importantes incluyen el tipo y la etapa de afección cardíaca, ya que algunos estudios no aclararon las etiologías de los grupos de comparación o si los individuos tenían un diagnóstico de IC o estaban en etapas más tempranas de miocardiopatía, así como el tiempo medio de seguimiento, que, aunque no era importante en el análisis de metarregresión, también podría haber influido en las diferencias observadas. Por último, aunque la mayoría de los estudios se llevaron a cabo en poblaciones brasileñas, 7 (19%) se realizaron en otros países, principalmente Colombia y EE. UU. Las diferencias en la distribución de las distintas unidades de tipificación de *Trypanosoma cruzi* y otras variables también podrían haber influido en los resultados observados.

En segundo lugar, se identificó un posible sesgo de publicación en los estudios que comunicaban riesgos no ajustados para los grupos de MCC frente a los que no los son. Sin embargo, todavía se observó un efecto significativo después de que se ajustara este tipo de sesgo utilizando un método de *trim-and-fill*. Además, los posibles factores de confusión incluidos en los modelos multivariante ajustados variaron considerablemente entre los estudios, ya que se utilizaron diferentes enfoques de selección de covariables. No obstante, la ausencia de resultados significativos en los análisis de metarregresión respalda la precisión de estos resultados. Asimismo, la ausencia de datos sobre los pacientes restringió nuestra capacidad para elaborar análisis de subgrupos más refinados o evaluar la influencia de las características individuales de los pacientes en los resultados.

Es de destacar que los pacientes con MCC son una población vulnerable, con acceso limitado a los servicios sanitarios y, por tanto, a medicamentos y tratamientos para la IC que reducen la mortalidad, como el bloqueo neurohormonal y los desfibriladores automáticos implantables, que pueden influir en su supervivencia. A pesar de ello, no se pudo incluir en estos análisis datos sobre el nivel socioeconómico, el acceso a tratamientos para la IC o el cumplimiento terapéutico, lo que es una limitación importante.

Finalmente, la evaluación de la mortalidad por cualquier causa permitió la inclusión de un mayor número de estudios, sin discriminar entre las diferentes causas de mortalidad (IC, muerte súbita cardíaca o ictus, entre otras).

## CONCLUSIONES

Este metanálisis indica que los pacientes con MCC tienen un aumento del riesgo de mortalidad de casi el doble durante el seguimiento en comparación con sus equivalentes con IC secundaria a OM. Este hallazgo subraya la acuciante necesidad de aumentar la conciencia del pronóstico de la MCC y fomentar ensayos clínicos aleatorizados grandes que evalúen el beneficio de los tratamientos de la IC en esta población especial. Además, estos resultados invitan a una mayor investigación de los factores posiblemente asociados con el peor pronóstico observado en pacientes con MCC, destacando potencialmente el acceso a los tratamientos de la IC, el cumplimiento terapéutico y el diagnóstico precoz de la miocardiopatía. Estas ideas son fundamentales para dar forma a políticas públicas eficaces, y enfocar las iniciativas de investigación para abordar mejor los retos de la MCC y mejorar los resultados de este grupo de pacientes vulnerables.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La MCC se caracteriza por una fisiopatología peculiar que la diferencia de otras etiologías de la IC, lo que limita potencialmente el beneficio de los enfoques diagnósticos y terapéuticos convencionales para la IC.
- La MCC se ha caracterizado por una rápida progresión y una alta tasa de mortalidad. A pesar de los numerosos estudios que destacan peores resultados clínicos que en otras miocardiopatías, existe una falta de evidencia añadida que analice si el diagnóstico de MCC se asocia con un mayor riesgo de mortalidad.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En este metanálisis de 17.949 pacientes, aquellos con MCC mostraron un riesgo de mortalidad sistemáticamente mayor que los pacientes con otras miocardiopatías, incluso después del ajuste por covariables de confusión relevantes.

## FINANCIACIÓN

El presente estudio no recibió financiación.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este trabajo está exento de aprobación por parte del comité de ética institucional porque corresponde a una revisión sistemática de la bibliografía y metanálisis, que no requirió selección de pacientes ni acceso a información desglosada sobre personas, ya que se basó en publicaciones científicas de la bibliografía médica de libre acceso. Los posibles sesgos de sexo/género no se tuvieron en cuenta en la preparación de este artículo.

## DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se utilizaron herramientas de inteligencia artificial para el diseño o la preparación de este estudio.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

S.A. Gómez-Ochoa participó en el diseño del estudio, la recopilación de datos, la revisión sistemática, la selección de

estudios, la metodología, el análisis estadístico, y la revisión y edición del original. A.Y. Serrano-García supervisó el diseño del estudio, la recopilación de datos, la revisión sistemática, la selección de estudios, la metodología, el análisis estadístico, y la revisión y edición del original. A. Hurtado-Ortiz y A. Aceros estuvieron a cargo de la recopilación de datos, la revisión sistemática, la selección de estudios y la revisión del original. L.Z. Rojas y L.E. Echeverría supervisaron el diseño del estudio, la selección de estudios, y la revisión y edición del original. Todos los autores son responsables de la revisión del original y de la aprobación de la versión final.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.02.022>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-Ochoa SA, Rojas LZ, Echeverría LE, Muka T, Franco OH. Global, Regional, and National Trends of Chagas Disease from 1990 to 2019: Comprehensive Analysis of the Global Burden of Disease Study. *Glob Heart*. 2022;17:59.
2. Echeverría LE, Morillo CA. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:119–134.
3. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, et al. Beta-blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy: a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *Circ Heart Fail*. 2010;3:82–88.
4. Cucunubá ZM, Okuwoga O, Basáñez M-G, Nouvellet P. Increased mortality attributed to Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *Parasit Vectors*. 2016;9:42.
5. Linetzky B, Konfino J, Castellana N, et al. Risk of cardiovascular events associated with positive serology for Chagas: a systematic review. *Int J Epidemiol*. 2012;41:1356–1366.
6. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan. A web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016;5:210.
7. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:13.
8. Areosa CMN, Almeida DR, Carvalho ACCd, de Paola AAV. Evaluation of heart failure prognostic factors in patients referred for heart transplantation. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88:667–673.
9. Ayub-Ferreira SM, Mangini S, Issa VS, et al. Mode of death on Chagas heart disease: comparison with other etiologies. a subanalysis of the REMADHE prospective trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2176.
10. Barbosa AP, Cardinali Neto A, Otaviano AP, Rocha BF, Bestetti RB. Comparison of outcome between Chagas cardiomyopathy and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97:517–525.
11. Barbosa MPT, da Costa Rocha MO, de Oliveira AB, Lombardi F, Ribeiro ALP. Efficacy and safety of implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas disease. *Europace*. 2013;15:957–962.
12. Bertolino ND, Villafanha DF, Cardinali-Neto A, et al. Prognostic impact of Chagas' disease in patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:449–453.
13. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1997;60:187–193.
14. Bestetti RB, Otaviano AP, Fantini JP, Cardinali-Neto A, Nakazone MA, Nogueira PR. Prognosis of patients with chronic systolic heart failure: Chagas disease versus systemic arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2013;168:2990–2991.
15. Bradfield J, Woodbury B, Traina M, et al. Repolarization parameters are associated with mortality in chagas disease patients in the United States. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2014;14:171–180.
16. Braga JCV, Reis F, Aras R, et al. Is Chagas cardiomyopathy an independent risk factor for patients with heart failure? *Int J Cardiol*. 2008;126:276–278.
17. Cardoso J, Novaes M, Ochiai M, et al. [Chagas cardiomyopathy: prognosis in clinical and hemodynamic profile C]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:518–523.
18. Cerqueira-Silva T, Gonçalves BM, Pereira CB, et al. Chagas disease is an independent predictor of stroke and death in a cohort of heart failure patients. *Int J Stroke*. 2022;17:180–188.
19. de Albuquerque DC, de Barros E, Silva PGM, Lopes RD, et al. In-Hospital Management and Long-term Clinical Outcomes and Adherence in Patients With Acute Decompensated Heart Failure: Primary Results of the First Brazilian Registry of

- Heart Failure (BREATHE). *J Card Fail*. 2023 <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.08.014>.
20. de Campos Lopes CB, Yamada AT, Araújo F, Pereira Barreto AC, Mansur AJ. Socioeconomic factors in the prognosis of heart failure in a Brazilian cohort. *Int J Cardiol*. 2006;113:181–187.
  21. Vieira de Melo RM, de Azevedo DFC, Lira YM, Cardoso de Oliveira NF, Passos LCS. Chagas disease is associated with a worse prognosis at 1-year follow-up after implantable cardioverter-defibrillator for secondary prevention in heart failure patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30:2448–2452.
  22. Oliveira MTd., Canesin MF, Munhoz RT, et al. Major clinical characteristics of patients surviving 24 months or more after hospitalization due to decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84:161–166.
  23. Dubner S, Valero E, Pesce R, et al. A Latin American registry of implantable cardioverter defibrillators: the ICD-LABOR study. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10:420–428.
  24. Echeverría LE, Saldarriaga C, Rivera-Toquica AA, et al. Characterization of Patients With Heart Failure of Chagas Etiology in Colombia: An Analysis Based on the Colombian Registry of Heart Failure (RECOLFACA). *Curr Probl Cardiol*. 2023;48:101964.
  25. Femenía F, Arce M, Arrieta M, McIntyre W, Baranchuk A. ICD implant without defibrillation threshold testing: patients with Chagas disease versus patients with ischemic cardiomyopathy. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2012;3:662–667.
  26. Freitas HFG, Chizzola PR, Paes AT, Lima ACP, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 2005;102:239–247.
  27. Freitas HFG, Barbosa EA, Rosa FHFP, Lima ACP, Mansur AJ. Association of HDL cholesterol and triglycerides with mortality in patients with heart failure. *Braz J Med Biol Res*. 2009;42:420–425.
  28. Heringer-Walther S, Moreira M, da CV, Wessel N, et al. Does the C-type natriuretic peptide have prognostic value in chagas disease and other dilated cardiomyopathies? *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;48:293–298.
  29. Martinelli Filho M, de Lima Peixoto G, de Siqueira SF, et al. A cohort study of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy. *Europace*. 2018;20:1813–1818.
  30. Nadruz W, Gioli-Pereira L, Bernardes-Pereira S, et al. Temporal trends in the contribution of Chagas cardiomyopathy to mortality among patients with heart failure. *Heart*. 2018;104:1522–1528.
  31. Nakazone MA, Otaviano AP, Machado MN, Bestetti RB. The use of the CALL Risk Score for predicting mortality in Brazilian heart failure patients. *ESC Heart Fail*. 2020;7:2331–2339.
  32. Pereira Nunes Md, Barbosa MM, Ribeiro ALP, Amorim Fenelon LM, Rocha MOC. Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of chagas disease as an etiological factor. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:788–797.
  33. Nunes VL, Ramires FJA, Pimentel Wd, Fernandes F, Ianni BM, Mady C. The role of storage of interstitial myocardial collagen on the overlife rate of patients with idiopathic and Chagasic dilated cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87:757–762.
  34. Ochiai ME, Cardoso JN, Vieira KRN, Lima MV, Brancalhão ECO, Barretto ACP. Predictors of low cardiac output in decompensated severe heart failure. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66:239–244.
  35. Olivera MJ, Arévalo A, Muñoz L, Duque S, Bedoya J, Parra-Henao G. Comparison of 1-year healthcare resource utilization and related costs for patients with heart failure in the Chagas and non-Chagas matched cohorts. *Ther Adv Infect Dis*. 2022;9:2049936122114270.
  36. Passos LCS, Melo RMVd, Lira YM, et al. Chagas disease is associated with a poor outcome at 1-year follow-up after cardiac resynchronization therapy. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2019;65:1391–1396.
  37. Pereira FTM, Rocha EA, Monteiro Md, Lima Nd, Rodrigues Sobrinho CRM, Pires Neto Rd. Clinical Course After Cardioverter-Defibrillator Implantation: Chagasic Versus Ischemic Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107:99–100.
  38. Rassi S, Barretto ACP, Porto CC, Pereira CR, Calaça BW, Rassi DC. Survival and prognostic factors in systolic heart failure with recent symptom onset. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84:309–313.
  39. Shen L, Ramires F, Martinez F, et al. Contemporary Characteristics and Outcomes in Chagasic Heart Failure Compared With Other Nonischemic and Ischemic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e004361.
  40. Silva CP, Del Carlo CH, de Oliveira Junior MT, et al. Why do patients with chagasic cardiomyopathy have worse outcomes than those with non-chagasic cardiomyopathy? *Arq Bras Cardiol*. 2008;91:358–362.
  41. Traina MI, Sanchez DR, Hernandez S, et al. Prevalence and Impact of Chagas Disease Among Latin American Immigrants With Nonischemic Cardiomyopathy in Los Angeles, California. *Circ Heart Fail*. 2015;8:938–943.
  42. Vilas Boas LGC, Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinali-Neto A, Nogueira PR. Outcome of Chagas cardiomyopathy in comparison to ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013;167:486–490.
  43. Ferreira SMA, Guimarães GV, Cruz FD, et al. Anemia and renal failure as predictors of risk in a mainly non-ischemic heart failure population. *Int J Cardiol*. 2010;141:198–200.
  44. Cutshaw MK, Sciaudone M, Bowman NM. Risk Factors for Progression to Chronic Chagas Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2023;108:791–800.
  45. Chen Y-T, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med*. 1999;106:605–612.
  46. Caponetti AG, Rapezzi C, Gagliardi C, et al. Sex-Related Risk of Cardiac Involvement in Hereditary Transthyretin Amyloidosis: Insights From THAOS. *JACC Heart Fail*. 2021;9:736–746.
  47. Jain A, Norton N, Bruno KA, Cooper LT, Atwal PS, Fairweather D. Sex Differences, Genetic and Environmental Influences on Dilated Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2021;10:2289.
  48. Rastogi T, Ho FK, Rossignol P, et al. Comparing and contrasting risk factors for heart failure in patients with and without history of myocardial infarction: data from HOMAGE and the UK Biobank. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:976–984.
  49. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138:e169–e209.
  50. 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;36:2209–2219.
  51. Echeverría LE, Rojas LZ, Gómez-Ochoa SA. Coagulation disorders in Chagas disease: A pathophysiological systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2021;201:73–83.
  52. González FB, Villar SR, Pacini MF, Bottasso OA, Pérez AR. Immune-neuroendocrine and metabolic disorders in human and experimental T. cruzi infection: New clues for understanding Chagas disease pathology. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866:165642.
  53. Machado CR, Camargos ER, Guerra LB, Moreira MC. Cardiac autonomic denervation in congestive heart failure: comparison of Chagas' heart disease with other dilated cardiomyopathy. *Hum Pathol*. 2000;31:3–10.
  54. Bocchi EA, Rassi S, Guimarães GV; Argentina, Chile, and Brazil SHIFT Investigators. Safety profile and efficacy of ivabradine in heart failure due to Chagas heart disease: a post hoc analysis of the SHIFT trial. *ESC Heart Fail*. 2018;5:249–256.
  55. Ramires FJA, Martinez F, Gómez EA, et al. Post hoc analyses of SHIFT and PARADIGM-HF highlight the importance of chronic Chagas' cardiomyopathy Comment on: "Safety profile and efficacy of ivabradine in heart failure due to Chagas heart disease: a post hoc analysis of the SHIFT trial" by Bocchi et al.. *ESC Heart Fail*. 2018;5:1069–1071.
  56. Lopes RD, Gimpelewicz C, McMurray JJV. Chagas disease: still a neglected emergency? *Lancet*. 2020;395:1113–1114.