

# Influencia de la etiología sobre la mortalidad en la insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada en una población con alta prevalencia de cardiopatía chagásica

## *Influence of Etiology on Heart Failure With Preserved Systolic Function Mortality in a Population With High Prevalence of Chagas Cardiomyopathy*

FRANCISCO BORGES DOS REIS, ANDRÉ M. FERNÁNDES, GUSTAVO M. DE ANDRADE, ALMIR BITENCOURT, FLAVIA NEVES, VÍCTOR H. FRANCA, CRISTIANO MACEDO, CRISTIANO CRUZ, JULIO BRAGA, ROQUE ARAS

Recibido: 25/06/2012

Aceptado: 06/11/2012

### *Dirección para separatas:*

Dr. Gustavo Maltez de Andrade  
Rua das Acacias, 67  
Pituba. 41850-010. Salvador,  
Bahía, Brasil  
Tel. 55 71 81998337  
55 71 96527181  
Fax: 55 71 31171903  
e-mail:  
maltezgustavo@yahoo.com.br

## RESUMEN

### Introducción

La insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada es un síndrome clínico con los mismos signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca clásica. La enfermedad de Chagas es una causa importante de insuficiencia cardíaca en América Latina, que se asocia con miocardiopatía dilatada y deterioro progresivo de la función sistólica. No existen estudios previos que hayan evaluado pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica preservada de una zona endémica en la cual la enfermedad de Chagas es la causa principal de insuficiencia cardíaca.

### Objetivo

Comparar las características clínicas y la evolución de la insuficiencia cardíaca en pacientes con disfunción sistólica y con función sistólica preservada en una población con alta prevalencia de enfermedad de Chagas.

### Material y métodos

Se realizó una evaluación prospectiva de los pacientes con diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca que ingresaron a un centro de referencia en Salvador, Bahía (Brasil). Se consideró función sistólica preservada a una fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor del 45% por ecocardiograma. Se realizó seguimiento al año a través de contacto telefónico o entrevista personal en el consultorio de insuficiencia cardíaca.

### Resultados

Se incluyeron 383 pacientes durante un período de 16 meses; el 52,5% eran hombres y la edad media fue de 54,2 años. La función sistólica estuvo preservada en 138 pacientes (36%). La enfermedad de Chagas fue la principal etiología de ambos tipos de insuficiencia cardíaca (45,3% con disfunción sistólica y 44,2% con función sistólica preservada). El 93,5% (358) de los pacientes completaron un año de seguimiento. Los pacientes con enfermedad de Chagas y función sistólica preservada tuvieron menor mortalidad que los pacientes con disfunción sistólica (10% vs. 23,6%;  $p = 0,039$ ). En los pacientes sin enfermedad de Chagas y función sistólica preservada, la mortalidad fue similar a la de aquellos con disfunción sistólica (10,4% vs. 15,8%;  $p = 0,307$ ).

### Conclusiones

La función sistólica preservada fue muy frecuente en nuestra población. La enfermedad de Chagas es la principal etiología de insuficiencia cardíaca independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Los pacientes con enfermedad de Chagas y función sistólica preservada tienen mejor pronóstico que aquellos con disfunción sistólica, probablemente porque se encuentran en la fase inicial del compromiso cardíaco.

REV ARGENT CARDIOL 2013;81:246-250. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i3.1417>

**Palabras clave** > Insuficiencia cardíaca - Insuficiencia cardíaca diastólica - Enfermedad de Chagas

**Abreviaturas** > FEVI Fracción de eyección del ventrículo izquierdo | ICFSP Insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada (ICFSP), también llamada insuficiencia cardíaca diastólica, es un síndrome clínico con los mismos signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca clásica asociados con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal. Si bien no existe consenso, la mayoría de los estudios consideran normal un valor de FEVI mayor del 40-50%. La prevalencia de este síndrome es de aproximadamente el 50% en los estudios epidemiológicos sobre insuficiencia cardíaca y es más frecuente en las mujeres, en pacientes añosos y en los hipertensos. (1-3)

La mayoría de los estudios encontraron que la tasa de internaciones por ICFSP es similar a la de la insuficiencia cardíaca sistólica, pero difieren en cuanto a la mortalidad. Se ha sugerido que la mortalidad de la ICFSP a mediano y a largo plazos es menor; sin embargo, investigaciones recientes han mostrado que las curvas de supervivencia entre ambos tipos de insuficiencia cardíaca son similares. (4, 5)

La enfermedad de Chagas es una causa importante de insuficiencia cardíaca en América Latina, que se asocia con miocardiopatía dilatada y deterioro progresivo de la función sistólica. (6) No existen estudios previos que hayan evaluado a los pacientes con ICFSP de una zona endémica para la enfermedad de Chagas en la cual esta enfermedad es la causa principal de insuficiencia cardíaca. El objetivo de este estudio es comparar las características clínicas y la evolución de los pacientes provenientes de una zona endémica para la enfermedad de Chagas que presentan insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica con aquellos sin disfunción sistólica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una evaluación prospectiva de los pacientes con insuficiencia cardíaca derivados a un centro de referencia en Salvador, Bahía (Brasil) durante un período de 16 meses. Se incluyeron los pacientes consecutivos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca y evaluación ecocardiográfica de la FEVI y que tenían al menos un número de teléfono de contacto. El estudio fue exclusivamente observacional, no hubo conflictos éticos y todos los pacientes firmaron el consentimiento escrito. El estudio se realizó según las recomendaciones señaladas por la Declaración de Helsinki. (7)

Las principales causas de miocardiopatía se evaluaron según las siguientes recomendaciones: miocardiopatía chagásica en presencia de dos pruebas serológicas positivas; miocardiopatía isquémica en base al antecedente de angina de pecho típica, infarto previo, intervención percutánea coronaria, cirugía de revascularización miocárdica, demostración de isquemia en las pruebas funcionales o presencia de lesiones coronarias obstructivas en la coronariografía; miocardiopatía hipertensiva en presencia de antecedentes de hipertensión mal controlada, tratamiento con varias drogas antihipertensivas o presencia de daño de órgano blanco. En caso de coincidir la etiología isquémica con la hipertensiva, se tomó en cuenta la primera. Las otras etiologías de miocardiopatía (valvular, hipertrófica, restrictiva, alcohólica, periparto y viral) se diagnosticaron en base a datos individuales. El diagnóstico de miocardiopatía dilatada se hizo por exclusión.

Se conformaron dos grupos de pacientes según la FEVI. El primer grupo incluyó pacientes con disfunción sistólica moderada a grave, definida por una FEVI < 45% evaluada por ecocardiograma. El segundo grupo incluyó pacientes con función sistólica preservada, definida por una FEVI del 45% o mayor. El punto de corte de FEVI del 45% es el mismo utilizado por otras publicaciones para definir ICFSP. (8)

Se realizó seguimiento al año a través de contacto telefónico o entrevista personal en el consultorio de insuficiencia cardíaca.

## Análisis estadístico

Las variables con distribución normal se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y aquellas con distribución anormal, como mediana. Para comparar las variables se usaron la prueba de la *t* de Student o la de Mann-Whitney, según correspondiera. Las variables categóricas se expresaron como porcentaje y se compararon con la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se construyeron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, que luego se compararon mediante la prueba de *log rank*. Se escogió un nivel de significación del 5% de dos colas para todas las asociaciones. Para el análisis estadístico se empleó el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versión 9.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL).

## RESULTADOS

Durante los 16 meses de seguimiento ingresaron 533 pacientes nuevos, de los cuales 150 no cumplieron con los criterios de insuficiencia cardíaca, por lo que se excluyeron del estudio. En consecuencia, quedaron incluidos en el análisis 383 pacientes.

El 93,5% (358) de los pacientes completaron el seguimiento a través de una llamada telefónica un año después de ser evaluados en el consultorio externo.

Las características basales de todos los pacientes estudiados se detallan en la Tablas 1 y 2. La función sistólica estuvo preservada en 138 pacientes (36%). La mayoría de estos pacientes eran mujeres y tenían

**Tabla 1.** Características basales de la población

	Pacientes (n=383)
Masculino, %	52,5
Edad al ingreso, años (media $\pm$ DE)	54,2 $\pm$ 13,5
No caucásicos, %	82,6
Años de educación formal (mediana)	4,0
Hipertensión, %	50,9
Diabetes, %	10,7
Accidente cerebrovascular, %	15,8
Clase funcional IV NYHA en la evaluación, %	47,7
Clase funcional III-IV NYHA al ingreso, %	17,0
Etiología, %	
Enfermedad de Chagas	45,1
Hipertensiva	21,3
Idiopática	11,5
Isquémica	10,8
Otras	11,3

DE: Desviación estándar. NYHA: New York Heart Association.

**Tabla 2.** Características de los pacientes de acuerdo con la función sistólica al ingreso (n = 383)

	Deteriorada n = 245 (64%)	Preservada n = 138 (36%)	p
Femenino (%)	42,9	55,8	0,019
Edad al ingreso, años (media ± DE)	54,4 ± 13,0	52,2 ± 15,3	0,156
Caucásicos, %	18,6	15,2	0,482
Años de educación formal ≤ 4, %	65,5	58,9	0,251
Hipertensión, %	47,3	57,4	0,069
Diabetes, %	11,0	10,2	0,865
Accidente cerebrovascular, %	16,0	15,4	1,000
Clase funcional III-IV NYHA al ingreso, %	18,0	15,2	0,571
Etiología, %			
Enfermedad de Chagas	45,3	44,2	0,915
Hipertensiva	17,6	27,5	0,027
Idiopática	15,1	5,1	0,003
Isquémica	12,7	7,2	0,122
Otras	9,3	16,0	
Seguimiento al año, %	93,5	93,5	1,000

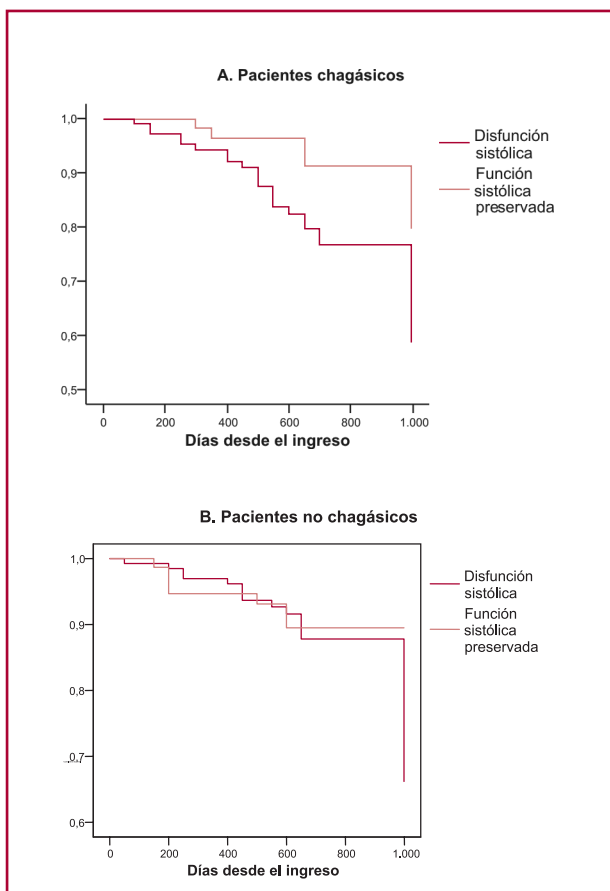
DE: Desviación estándar. NYHA: New York Heart Association.

hipertensión sistólica (véase Tabla 2). La enfermedad de Chagas fue la principal etiología en ambos tipos de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en los pacientes con ICFSP predominó más la hipertensión y menos la etiología idiopática (véase Tabla 2).

La mortalidad global (para ambos grupos) al año fue del 16,1%. La mortalidad fue menor en los pacientes con ICFSP en comparación con los pacientes con disfunción sistólica (10,2% vs. 19,3%; p = 0,020). La mortalidad según la etiología varió en los grupos: fue menor en los pacientes con enfermedad de Chagas e ICFSP que en aquellos con disfunción sistólica (10% vs. 23,6%; p = 0,039). En los pacientes sin enfermedad de Chagas pero con ICFSP, la mortalidad fue similar a la de aquellos con disfunción sistólica (10,4% vs. 15,8%; p = 0,307). En la Figura 1 se grafican las curvas de supervivencia.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio la prevalencia de ICFSP fue alta, del 36%. Las principales características clínicas de estos pacientes coincidieron con las publicadas en otros estudios: sexo femenino, (9-13) hipertensión sistólica (11) y menor tratamiento en dosis moderadas o altas con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o con antagonistas de receptores de la angiotensina II (ARA II). (10, 13) Masoudi y colaboradores demostraron una fuerte asociación en los pacientes añosos con insuficiencia cardíaca y función sistólica preservada con el sexo femenino, indepen-



**Fig. 1.** Curvas de supervivencia de la insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica versus función sistólica preservada en pacientes chagásicos (A) y en pacientes no chagásicos (B).

dientemente de la presencia de otras variables clínicas y demográficas. (12) Probablemente, esta diferencia estaría relacionada con la pérdida del efecto protector de los estrógenos en las mujeres posmenopáusicas, facilitando que el corazón esté más susceptible al estímulo hipertrófico de la hipertensión y la obesidad. (14)

Se ha comunicado que las tasas de reinternación (11, 15) y la calidad de vida (16) de la ICFSP durante el seguimiento a mediano y a largo plazos son similares a las comunicadas para la insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica. Sin embargo, el pronóstico de la ICFSP no está bien definido. Algunos autores han referido que los pacientes con ICFSP tienen mayor mortalidad que la población general pero mejor pronóstico que los pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica. (11, 17-19) Otros han encontrado una supervivencia similar en los dos grupos (10, 15, 20) o incluso una mortalidad mayor en los pacientes con ICFSP. (21) Solomon y colaboradores encontraron que la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular disminuían a medida que aumentaba la FEVI hasta un umbral de 45%; a partir de este valor de FEVI, la mortalidad se mantenía

relativamente estable a pesar del incremento en la FEVI. (17) Owan y colaboradores mostraron que la prevalencia de ICFSP viene en aumento desde 1987, y mientras que la supervivencia de los pacientes con disfunción sistólica ha mejorado con el tiempo, la mortalidad de la ICFSP no se ha modificado. (19) Debido a ello, es importante realizar estudios sobre la fisiopatología de la ICFSP para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a mejorar su pronóstico.

La mortalidad al año en nuestros pacientes sin enfermedad de Chagas con ICFSP y sin ICFSP fue menor que en otros estudios realizados en zonas no endémicas para dicha enfermedad. Bhatia y colaboradores encontraron una mortalidad del 22% al año de seguimiento en pacientes con FEVI > 50% vs. 26% en aquellos en los que la FEVI era < 40%. (20) Varela-Roman y colaboradores comunicaron una mortalidad al año del 17,2% y del 20,3% en pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada y con disfunción sistólica, respectivamente. (10, 22) Es probable que esta diferencia se deba a las características de la población, ya que la mayoría de los estudios incluyeron pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca descompensada mientras que nosotros evaluamos pacientes ambulatorios con enfermedad estable.

Se debe destacar que, en nuestra población, la enfermedad de Chagas fue la principal etiología en ambos tipos de insuficiencia cardíaca. En estudios previos se sugirió que en los pacientes con enfermedad de Chagas la disfunción diastólica puede preceder al compromiso sistólico. (23) Los pacientes con función sistólica preservada pueden tener alteraciones electrocardiográficas y compromiso de la capacidad funcional máxima. (24) Estos resultados sugieren que los pacientes con enfermedad de Chagas sin compromiso de la fracción de eyección están en la fase inicial de la cardiopatía y, de acuerdo con nuestros hallazgos, deberían tener mejor pronóstico que aquellos con disfunción sistólica. Además, otros autores han comprobado que la FEVI es uno de los factores más importantes que disminuyen la supervivencia de los pacientes con miocardiopatía chagásica. (25, 26)

La influencia de la etiología en el pronóstico de los pacientes con ICFSP no es clara. Hernández y colaboradores evaluaron 95 pacientes con ICFSP después de un seguimiento medio de 53 meses y encontraron que las tasas de internación, mortalidad global, mortalidad debida a insuficiencia cardíaca y muerte súbita eran mayores en los pacientes con etiología isquémica *versus* la etiología no isquémica. (27) Para algunos autores, el pronóstico de la insuficiencia cardíaca sistólica y de la insuficiencia cardíaca en general en pacientes con enfermedad de Chagas es peor comparado con otras etiologías. (28, 29) Sin embargo, no existen estudios previos que hayan investigado el efecto de la etiología chagásica sobre el pronóstico de los pacientes con ICFSP.

## CONCLUSIONES

En nuestra población, la función sistólica preservada fue un hallazgo frecuente, especialmente en mujeres y en sujetos hipertensos. La enfermedad de Chagas fue la principal etiología de la insuficiencia cardíaca independientemente de la FEVI. Los pacientes con enfermedad de Chagas e ICFSP tienen mejor pronóstico que aquellos con disfunción sistólica, probablemente porque se encuentran en la fase inicial del compromiso cardíaco. En los pacientes no chagásicos, la mortalidad al año fue similar para ambos tipos de insuficiencia cardíaca. Es necesario realizar investigaciones en el futuro para explorar el efecto de la etiología en el pronóstico de la ICFSP y desarrollar las estrategias terapéuticas para mejorar la curva de supervivencia de estos pacientes.

## ABSTRACT

### Influence of Etiology on Heart Failure With Preserved Systolic Function Mortality in a Population With High Prevalence of Chagas Cardiomyopathy

#### Background

Heart failure with preserved systolic function is a clinical syndrome with the same signs and symptoms of classic heart failure. Chagas disease is a major cause of heart failure in Latin America, associated with dilated cardiomyopathy and progressive deterioration of systolic function. There are no previous assessment studies of patients with heart failure and preserved systolic function in an endemic area in which Chagas disease is the leading cause of heart failure.

#### Objective

The aim of this study was to compare clinical characteristics and evolution of heart failure in patients with systolic dysfunction and with preserved systolic function in a population with high prevalence of Chagas disease.

#### Methods

A prospective assessment was performed in patients with clinical diagnosis of heart failure admitted to a referral center in Salvador, Bahia (Brazil). Left ventricular ejection fraction > 45% by echocardiogram was considered as preserved systolic function. A one year follow-up was conducted through telephone or personal interview at the heart failure clinic.

#### Results

Three hundred and eighty three patients, 52.5% of whom were male, with an average age of 54.2 years, were included in this study over a period of 16 months. Systolic function was preserved in 138 patients (36%). Chagas disease was the main etiology of both types of heart failure (45.3% with systolic dysfunction and 44.2% with preserved systolic function). One year follow-up was completed by 93.5% (358) of patients. Patients with Chagas disease and preserved systolic function had lower mortality than patients with systolic dysfunction (10% vs. 23.6%;  $p=0.039$ ). In patients without Chagas disease and preserved systolic function, mortality was similar to that of those with systolic dysfunction (10.4% vs. 15.8%;  $p=0.307$ ).

## Conclusions

Preserved systolic function was very common in our population. Chagas' disease is the leading cause of heart failure irrespective of left ventricular ejection fraction. Patients with Chagas disease and preserved systolic function have a better prognosis than those with systolic dysfunction, probably because they are in the initial phase of cardiac involvement.

**Key words** > Heart Failure - Diastolic Heart Failure - Chagas Disease

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, Haass M, Little WC, Miller AB, et al. I-Preserve Investigators. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) trial. *Circulation* 2010;121:1393-405. <http://doi.org/fnzkm>
- Mesquita ET, Socrates J, Rassi S, Villacorta H, Mady C. Heart failure with preserved systolic function. *Arq Bras Cardiol* 2004;82:494-500. <http://doi.org/fhb4x9>
- Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317-27. <http://doi.org/dc7t24>
- Aurigemma GP. Diastolic heart failure a common and lethal condition by any name. *N Engl J Med* 2006;355:308-10. <http://doi.org/bbx6vd>
- Shammas RL, Khan NU, Nekkanti R, Movahed A. Diastolic heart failure and left ventricular diastolic dysfunction: what we know, and what we don't know! *Int J Cardiol* 2007;115:284-92. <http://doi.org/c74s7d>
- Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, Navarro VS, Vasavada BC. Clinical aspects of the Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 2007;115:279-83. <http://doi.org/dq2ft6>
- Human Experimentation: Code of Ethics of W.M.A. *Br Med J* 1964;2:177.
- Carson P, Massie BM, McKelvie R, McMurray J, Komajda M, Zile M, et al. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. *J Card Fail* 2005;11:576-85. <http://doi.org/bjk44b>
- Philbin EF, Rocco TA Jr, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000;109:605-13. <http://doi.org/c6x5rq>
- Varela-Roman A, Gonzalez-Juanatey JR, Basante P, Trillo R, Garcia-Seara J, Martinez-Sande JL, et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalised in patients with heart failure and preserved or reduced left ventricular ejection fraction. *Heart* 2002;88:249-54. <http://doi.org/c868zx>
- Ansari M, Alexander M, Tutar A, Massie BM. Incident cases of heart failure in a community cohort: importance and outcomes of patients with preserved systolic function. *Am Heart J* 2003;146:115-20. <http://doi.org/b7dz bq>
- Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordian DL, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:217-23. <http://doi.org/fkbtvc>
- Ilksoy N, Hoffman M, Moore RH, Easley K, Jacobson TA. Comparison of African-American patients with systolic heart failure versus preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2006;98:806-8. <http://doi.org/fpz8gg>
- Regitz-Zagrosek V, Brokat S, Tschöpe C. Role of gender in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;49:241-51. <http://doi.org/brdrr5>
- Badano LP, Albanese MC, De Biaggio P, Rozbowski P, Miani D, Fresco C, et al. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:253-61. <http://doi.org/ffvxwk>
- Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, et al; for the CHARM Investigators. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail* 2007;9:83-91. <http://doi.org/ffmzvp>
- Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, et al. Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 2005;112:3738-44. <http://doi.org/bvdzk9>
- Ahmed A, Perry GJ, Fleg JL, Love TE, Goff DC Jr, Kitzman DW. Outcomes in ambulatory chronic systolic and diastolic heart failure: a propensity score analysis. *Am Heart J* 2006; 152:956-66. <http://doi.org/c3cm7g>
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9. <http://doi.org/b52prg>
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260-9. <http://doi.org/dpg8fd>
- Varadarajan P, Pai RG. Prognosis of congestive heart failure in patients with normal versus reduced ejection fractions: results from a cohort of 2,258 hospitalized patients. *J Card Fail* 2003;9:107-12. <http://doi.org/fw5cc7>
- Varela-Roman A, Grigorian L, Barge E, Bassante P, de la Pena MG, Gonzalez-Juanatey JR. Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction. *Heart* 2005;91:489-94. <http://doi.org/bmcf44>
- Cianciulli TF, Lax JA, Saccheri MC, Papanтониou A, Morita LA, Prado NG, et al. Early detection of left ventricular diastolic dysfunction in Chagas' disease. *Cardiovasc Ultrasound* 2006;4:18. <http://doi.org/c5wj k2>
- Mady C, Ianni BM, Arteaga E, Salemi VM, de Carvalho Frimm C. Maximal functional capacity in patients with Chagas' cardiomyopathy without congestive heart failure. *J Card Fail* 2000;6:220-4. <http://doi.org/ddnhqk>
- Mady C, Cardoso RHA, Pereira-Barretto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation* 1994;90:3098-102. <http://doi.org/kd3>
- 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. <http://doi.org/dkz2g8>
- Hernandez G, Anguita M, Ojeda S, Duran C, Rodriguez A, Ruiz M, et al. Heart failure with preserved ejection fraction. Effect of etiology on prognosis. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:346-51.
- Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, 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;102:239-47. <http://doi.org/fwjd9k>
- de Campos Lopes CB, Yamada AT, Araujo F, Pereira Barreto AC, Mansur AJ. Socioeconomic factors in the prognosis of heart failure in a Brazilian cohort. *Int J Cardiol* 2006;113:181-7. <http://doi.org/c7269n>