

Morbimortalidad de los pacientes con miocardiopatía chagásica y trasplante cardíaco. Experiencia inicial

FERNANDO M. URINOVSKY, OSCAR A. SALOMONE, ROQUE CÓRDOBA, ALAN J. ZAZU, ALEJANDRO MARTÍNEZ COLOMBRES, JUAN C. ZLOCOWSKY, TERESITA ALVARELLOS, ANA DILLER, MARCOS AMUCHÁSTEGUI

RESUMEN

Introducción

La miocardiopatía chagásica durante el período crónico es una causa frecuente de insuficiencia cardíaca avanzada, pero la indicación de trasplante cardíaco aún es controversial en algunos centros.

Objetivos

Evaluar en estos pacientes la mortalidad, las complicaciones postrasplante, la frecuencia de reactivación de *T. cruzi* (TC) y la utilidad de su detección a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Material y métodos

Se evaluaron 27 pacientes trasplantados desde el año 1997: 4 pacientes chagásicos (grupo A) y 23 en el grupo control (grupo B). El análisis de PCR se realizó con empleo de la secuencia de oligonucleótido TCZ1 y TCZ2. El diagnóstico de reactivación de *T. cruzi* se realizó en base a la visualización histopatológica de amastigotas en muestra de tejidos.

Resultados

El seguimiento promedio fue de $28,75 \pm 23,38$ meses en el grupo A y de $28,04 \pm 16,84$ meses en el grupo B. La supervivencia a los 3 años fue del 75% y el 65% respectivamente ($p = 0,59$). La reactivación de TC ocurrió en los 4 pacientes chagásicos. La infección por CMV ($p = 0,05$) fue más frecuente en el grupo A. La PCR positiva precedió en 30-60 días a la aparición de los síntomas en 3 pacientes y se negativizó en todos los pacientes luego del tratamiento.

Conclusiones

Los pacientes trasplantados chagásicos tienen una mortalidad similar a los no chagásicos a pesar de la reactivación de TC. La parasitemia detectada por PCR es de utilidad para el diagnóstico precoz y el monitoreo terapéutico de la reactivación de la tripanosomiasis.

REV ARGENT CARDIOL 2003; 71: 325-331.

Recibido: 03/2003

Aceptado: 07/2003

Dirección para separatas:

Dr. Marcos Amuchástegui -

Naciones Unidas 346.

(5016) Córdoba. Capital.

Hospital Privado de Córdoba

e-mail: dr.ma@onenet.com.ar

Tel. 0351-4688220/221

Fax: 0351-4688818

Palabras clave

> Enfermedad de Chagas - Trasplante cardíaco - PCR - *Trypanosoma cruzi* - Insuficiencia cardíaca - Reactivación - Morbimortalidad

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad que afecta a aproximadamente 5 millones de personas en los Estados Unidos. Existen alrededor de 400.000 nuevos diagnósticos de IC por año, de los cuales 3.600 son incluidos en listas de espera para trasplante cardíaco. Hasta el momento son más de 60.000 los trasplantes cardíacos realizados en el mundo. (1, 2) Las causas principales por las cuales los pacientes requieren trasplante son las miocardiopatías isquémica e idiopática.

La enfermedad de Chagas (EC) constituye uno de los problemas sanitarios más importantes en los países latinoamericanos. Alrededor de 90 millones de

personas están expuestas a *Trypanosoma cruzi* (TC) y se estima que están infectados 24 millones de individuos. (3, 4) En la Argentina existen alrededor de 2,4 millones de infectados con la probabilidad de que estén enfermos 625.000. El 20% a 30% desarrolla algún grado de miocardiopatía chagásica y el 10% evoluciona a miocardiopatía dilatada y se calcula que provoca 45.000 muertes al año. (4) La EC se considera una de las principales causas de IC terminal en las zonas endémicas, pero la opción al trasplante cardíaco es controversial en algunos centros debido a que se ha comunicado un riesgo elevado de reactivación de TC y un número mayor de neoplasias inducidas por la inmunosupresión. (13)

En el presente estudio se analiza la evolución clínica de una población con miocardiopatía chagásica y trasplante cardíaco con el objetivo de evaluar: 1) mortalidad y complicaciones postrasplante: rechazo, infecciones, tumores y hospitalizaciones, 2) la frecuencia de reactivación de TC y su implicación en el curso clínico de la EC y 3) la importancia de la detección de TC a través de métodos parasitológicos más modernos como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

MATERIAL Y MÉTODOS

Población y protocolo de estudio

El Programa de Trasplante Cardíaco de nuestro hospital se inició en el año 1990; desde entonces, se han trasplantado 59 pacientes.

En 1997 se incorporaron pacientes con miocardiopatía chagásica a nuestra lista de espera y desde entonces hasta la actualidad se han trasplantado 27 pacientes, de los cuales 4 eran chagásicos.

En todos los pacientes se realizó trasplante cardíaco ortotópico con anastomosis bicava.

Los criterios de selección y contraindicación para el trasplante cardíaco fueron los internacionalmente aceptados en ambos grupos.

Diagnóstico de enfermedad de Chagas crónica

El diagnóstico de enfermedad de Chagas (EC) crónica al ingreso se realizó de acuerdo con la combinación de datos epidemiológicos y la presencia de 2 de 3 pruebas serológicas positivas contra antígenos específicos de *T. cruzi* (prueba de hemaglutinación con títulos mayores de 1/32, prueba de inmunofluorescencia con títulos superiores a 1/28 o la presencia de anticuerpos específicos detectados por ELISA).

Inmunosupresión y tratamiento postrasplante

En las primeras 48 horas del trasplante se utilizó metilprednisolona en dosis de 125 mg por vía endovenosa cada 8 horas y para la inmunosupresión crónica se usó un triple esquema con ciclosporina A y prednisona asociada con azatioprina o micofenolato mofetil. El tacrolimus (FK-506) sólo se usó en casos de rechazo crónico persistente. La ciclosporina A se inició a razón de 4 mg/kg/día y las dosis posteriores se ajustaron según los rangos de ciclosporina sérica (entre 300 y 400 µg/dl durante 3 meses y luego entre 200 y 300 µg/dl).

Se realizó profilaxis con aciclovir, 800 mg cada 8 horas, durante los 3 primeros meses y con trimetoprima, 80 mg más sulfametoxazol 400 mg cada 48 horas, 6 meses posteriores al trasplante.

Seguimiento

Después del alta, todos los pacientes tuvieron un seguimiento clínico con una frecuencia semanal durante los 3 primeros meses, quincenal hasta el sexto mes y mensual en los meses siguientes en la Clínica de Trasplante Cardíaco realizado por cardiólogos especializados en trasplante. En pacientes con EC periódicamente se tomó una muestra de sangre para la realización de pruebas serológicas y detección de TC mediante PCR.

El rechazo se monitoreó a través de biopsia endomiocárdica (BEM) y se estadió de acuerdo con la clasificación de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón. (5) Se utilizó inmunosupresión endovenosa con metilprednisolona o suero antilinfocítico o se incrementó la inmunosupresión oral, cuando el grado de rechazo era superior a II (sintomático), III o IV.

ABREVIATURAS

BEM	Biopsia endomiocárdica
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad
CMV	Citomegalovirus
EC	Enfermedad de Chagas
IC	Insuficiencia cardíaca
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
TC	<i>Trypanosoma cruzi</i>

Reactivación de tripanosomiasis y tratamiento

Los pacientes no recibieron tratamiento preventivo para la infección por *T. cruzi*. El diagnóstico de reactivación de *T. cruzi* se realizó en base a la visualización histopatológica de amastigotas en muestra de tejidos y el tratamiento se realizó con benznidazol por vía oral en dosis de 5 mg/kg/día repartidos en dos tomas durante 6 meses.

PCR

El análisis de PCR se realizó con empleo de la secuencia de oligonucleótido TCZ1 (5'-CGAGCTCTTGCCACACGGGTGCT-3') y TCZ2 (5'-CCTCCAAGCAG CGGATAGTTCAGG-3'), la cual se amplificó a 180 bp de una secuencia nuclear repetitiva (= 100.000 copias por parásito). Para evaluar la confiabilidad del ensayo se incluyeron controles positivos y negativos. Los controles negativos consistieron en muestras de DNA de pacientes con serología negativa y los controles positivos en muestras de DNA obtenidas de cultivos de tripanomastigotas. Se realizó una prueba seriada con una dilución de 1:10 de DNA de TC, lo cual permitió evaluar la sensibilidad analítica del ensayo de PCR para TC. Se obtuvieron diluciones seriadas que contenían 24×10^5 (5) parásitos/ml hasta llegar a 1 parásito/ml, el cual se preparó en solución salina y se mezcló con un concentrado de 1 ml de muestra del individuo no infectado. Mediante este método fue posible detectar la presencia de DNA por encima de 1 parásito/ml. Para estudiar la especificidad y los posibles falsos positivos, se evaluaron 10 muestras de pacientes trasplantados con serología negativa para EC, 10 muestras de donantes anónimos y 5 pacientes infectados por CMV, *Toxoplasma gondii* y herpes simple tipo 1 y 2. Ninguna de estas muestras mostró amplificación con el primer set de TCZ1-TCZ2.

ESTADÍSTICA

Los datos se expresan como media \pm DE para las variables continuas y como porcentajes para variables categóricas. Se realizaron la prueba de la t de Student no apareada para comparar variables continuas y la prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Se consideró hallazgo significativo un valor de $p < 0,05$ para dos colas. La curva de expectativa de supervivencia para los pacientes chagásicos y del grupo control se generó a través del método de Kaplan-Meier. La supervivencia se comparó con *long-rank test*. Los datos se analizaron mediante el programa Arcus QuickStat (Biomedical), publicado por Research Solutions (división de Addison Wesley Longman Ltd). ISBN 0582 945504. © 1997, Iain E. Buchan.

RESULTADOS

De los 27 pacientes incluidos en el estudio, 4 tuvieron diagnóstico de EC crónica de acuerdo con los criterios establecidos (grupo A) y los 23 restantes tenían miocardiopatía isquémica (6 pacientes), miocardiopatía idiopática (12) y por otras causas (5) (grupo B).

No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en relación con las variables basales pretrasplante (Tabla 1). La edad promedio fue de 53 ± 7 años en el grupo chagásico, y de 51 ± 10 años en el grupo control, el sexo masculino estuvo presente en el 50% y 82%, respectivamente. Tampoco hubo diferencias entre la clase funcional NYHA, la enfermedad de base, el tratamiento farmacológico, la presión arterial y el filtrado glomerular encontrados en la valoración pretrasplante. Los resultados de las variables postrasplante se detallan en la Tabla 2. El seguimiento promedio fue de $28,75 \pm 23,38$ meses en el grupo A y de $28,04 \pm 16,84$ meses en el grupo B.

La sobrevida global fue del 67% (Figura 2). La sobrevida a los 3 años fue del 75% en el grupo A y del 65% en el grupo B ($p = 0,59$) (Figura 1). El riesgo relativo de muerte en el grupo 1 fue de 1,2 y en el grupo 2 de 1,0, lo cual no fue significativo ($p = 0,8$).

No se hallaron diferencias significativas en presión arterial, inmunosupresión, tratamiento, complicaciones como muerte, insuficiencia renal, enfermedad vascular del injerto, cáncer, dislipemia, número de internaciones, número de biopsias y rechazos.

Cuando se analizaron las infecciones, se observó que el citomegalovirus (CMV) estuvo presente en el 50% de los pacientes chagásicos y en el 4,3% del grupo control ($p = 0,05$). No hubo diferencias significativas relacionadas con infecciones por hongos o bacterias. Todos los pacientes con EC tuvieron reactivación de la infección a los 104 ± 61 días posteriores al trasplante. En tres casos la infección se presentó con fiebre y nódulos subcutáneos en los miembros (chagomas hematogénos) (Tabla 3). El paciente restante se pre-

Tabla 1
Datos basales pretrasplante cardíaco

	Grupo A (n = 4)	Grupo B (n = 23)	p
Edad (años)	$53,25 \pm 7,54$	$51 \pm 10,23$	0,67
Sexo masculino	2 (50)	19 (82,6)	0,20
Fración de eyección (%)	$17,5 \pm 6,65$	$20,04 \pm 8,37$	0,57
Miocardiopatía [n (%)]			
Isquémica	-	6 (26,08)	-
Idiopática	-	12 (52,17)	-
Otros	-	5 (21,69)	-
Clase funcional (NYHA)			
II	1 (25)	2 (8,69)	0,39
III	3 (75)	18 (78,26)	0,65
IV	-	3 (13,04)	0,60
Enfermedad de base [n (%)]			
Diabetes	-	2 (8,69)	0,7
Hipertensión arterial	-	9 (39,13)	0,17
Dislipemia	1 (25)	6 (26,08)	0,73
Tabaquismo	-	2 (8,69)	0,72
Antecedentes familiares	-	8 (34,78)	0,22
Tratamiento de base [n (%)]			
IECA	3 (75)	18 (78,26)	0,65
Antagonistas cálcicos	-	-	-
Betabloqueantes	3 (75)	15 (65,21)	0,59
Diuréticos	4 (100)	23 (100)	-
Espironolactona	4 (100)	13 (56,52)	0,13
Anticoagulante	2 (50)	11 (47,82)	0,67
Digoxina	4 (100)	21 (91,30)	0,72
Amiodarona	2 (50)	5 (21,73)	0,26
Nitritos	1 (25)	6 (26,08)	0,73
Estatinas	1 (25)	5 (21,73)	0,65
Presión arterial [media \pm DE (mm Hg)]			
Sistólica	$100 \pm 14,14$	$107,60 \pm 15,36$	0,36
Diastólica	65 ± 10	$71,30 \pm 10,13$	0,26
Filtrado glomerular (ml/min)	$78,31 \pm 26,53$	$80,01 \pm 24,18$	0,89

NYHA: New York Heart Association. IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Tabla 2
Datos de los pacientes luego del trasplante cardíaco

	Grupo A (n = 4)	Grupo B (n = 23)	p
Presión arterial [media ± DE (mm Hg)]			
<i>Sistólica</i>	132,5 ± 27,53	130,90 ± 18,55	0,81
<i>Diastólica</i>	85 ± 12,90	83,40 ± 10,39	0,71
Inmunosupresión [n (%)]			
<i>Ciclosporina</i>	4 (100)	17 (73,91)	0,60
<i>Prednisona</i>	4 (100)	23 (100)	-
<i>Micofenolato mofetil</i>	2 (50)	22 (95,65)	0,48
<i>Azatioprina</i>	2 (50)	2 (8,69)	0,09
<i>FK-506</i>	-	6 (26,09)	0,34
Tratamiento postrasplante [n (%)]			
<i>IECA</i>	3 (75)	9 (39,13)	0,21
<i>Antagonistas cálcicos</i>	1 (25)	15 (65,21)	0,16
<i>Betabloqueantes</i>	1 (25)	2 (8,69)	0,39
<i>Diuréticos</i>	3 (75)	13 (56,52)	0,45
<i>Espironolactona</i>	-	2 (8,69)	0,72
<i>Digoxina</i>	1 (25)	2 (8,69)	0,39
<i>Amiodarona</i>	-	-	-
<i>Estatinas</i>	1 (25)	9 (39,13)	0,52
Seguimiento (meses)	28,75 ± 23,38	28,04 ± 16,84	0,94
Complicaciones [n (%)]			
<i>Muerte</i>	1 (25)	8 (34,78)	0,59
<i>IRC [media ± DE (ml/min)]</i>	51,57 ± 19,08	58,27 ± 19,24	0,64
<i>Enfermedad vascular del injerto</i>	1 (25)	2 (8,69)	0,39
<i>Cáncer</i>	1 (25)	2 (8,69)	0,39
<i>Dislipemia</i>	1 (25)	15 (65,21)	0,16
<i>Hipertensión arterial</i>	2 (50)	17 (73,21)	0,33
<i>Diabetes mellitus</i>	1 (25)	3 (13,04)	0,49
<i>Rechazos</i>	0,5 ± 0,57	1,04 ± 1,10	0,65
<i>Infección</i>			
<i>Hongos</i>	1 (25)	2 (8,69)	0,39
<i>Parásitos</i>	4 (100)	-	0,0006
<i>Virus (CMV)</i>	2 (50)	1 (4,34)	0,048
<i>Bacterias</i>	1 (25)	4 (17,39)	0,49
Nº de internaciones	3 ± 2,16	1,77 ± 1,92	0,16
Nº de biopsias	9,25 ± 2,06	9,13 ± 3,88	0,40

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. CMV: Citomegalovirus. IRC: Insuficiencia renal crónica.

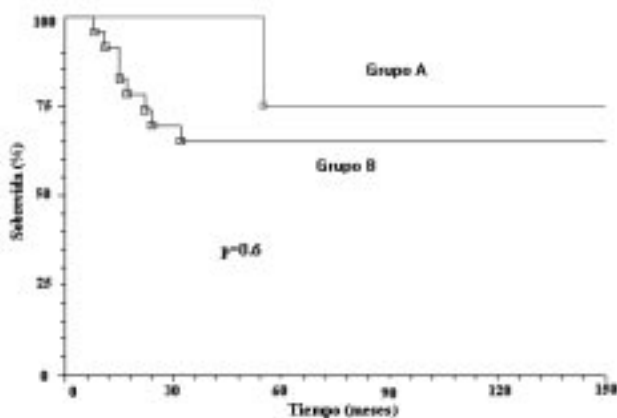


Fig. 1: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de los pacientes trasplantados chagásicos (grupo A) comparada con el grupo control (grupo B).

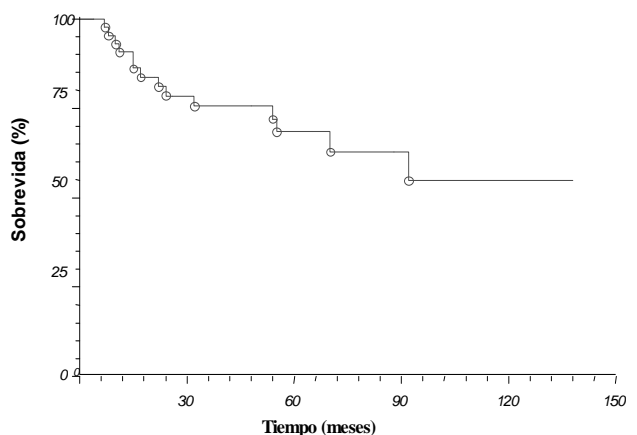


Fig. 2: Curva de supervivencia global. Método de Kaplan-Meier.

Tabla 3
Características de los pacientes trasplantados cardíacos con EC y PCR postrasplante

Paciente N°	Clinica	Laboratorio	Infección concomitante	Positivización PCR postrasplante (días)	Reactivación EC postrasplante (días)	Persistencia PCR (-) postratamiento (días)
1	Miocarditis	PCR + (BEM y serología) Serología + Strout +	CMV	12	132	365
2	Chagoma, fiebre	PCR + (NSC y serología) Serología ND Strout ND	no	15	15	30
3	Mialgias, artralgias, fiebre, chagoma	PCR + (NSC y serología) Serología + Strout -	no	6	52	42
4	Epigastralgia, chagoma, fiebre, mialgias, artralgias	PCR + (serología, NS y MG) Serología + Strout +	CMV en sangre y MG <i>Helicobacter pylori</i>	1	150	30
Media ± DE				8 ± 7	104 ± 61	117 ± 166

BEM: Biopsia endomiocárdica. NSC: Nódulos subcutáneos. MG: Mucosa gástrica. CMV: Citomegalovirus. ND: No disponible. PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

sentó con insuficiencia cardíaca y la BEM reveló la presencia de nidos de amastigotas y miocarditis del injerto. Ninguno de los pacientes del grupo control tuvo infecciones parasitarias ($p = 0,0006$).

En 3 de los 4 pacientes la PCR positiva precedió a la aparición de los síntomas. En el paciente N° 2 no se obtuvo el análisis sino hasta la aparición de la sintomatología. La PCR se mantuvo negativa en todos los pacientes durante el seguimiento luego del tratamiento (117 ± 166 días).

DISCUSIÓN

Durante muchos años, la EC constituyó una contraindicación para la inclusión de pacientes en la lista de espera de trasplante cardíaco debido al desconocimiento de la evolución de estos pacientes con infección crónica e inmunosupresión. Esta recomendación fue revisada por el Comité de Expertos de la Sociedad Argentina de Cardiología en 1997 y desde entonces los pacientes con miocardiopatía chagásica crónica e insuficiencia cardíaca avanzada tuvieron acceso al trasplante cardíaco.

En la corta experiencia analizada en el presente estudio se observa que la sobrevida de los pacientes con EC y trasplante cardíaco no se diferencia de la de los no chagásicos y que la temida reactivación de la tripanosomiasis es una complicación controlable en todos los casos.

Distintos grupos brasileños con mayor experiencia que la nuestra comunicaron resultados similares. En un primer informe, Bocchi y colaboradores observaron una tasa libre de parasitemia al año del 26% y una tasa libre reactivación de la EC del 78% al año. (8)

Informes multicéntricos de reciente publicación mostraron una sobrevida del 71% de los pacientes chagásicos a los 3 años, la cual fue similar a la nuestra. (6, 16)

En pacientes chagásicos con trasplante renal, la reactivación de *T. cruzi* se ha observado en el 21,7% y las manifestaciones clínicas ocurrieron generalmente dentro de los 3 meses postrasplante. (10)

A diferencia de ensayos previos en trasplante cardíaco, en los que la reactivación del parásito fue de aproximadamente el 32%, (6-8) en nuestros pacientes todos tuvieron reactivación de la enfermedad y la mitad de ellos mostraron infección concomitante por CMV. Los hallazgos clínicos principales fueron: astenia, fiebre, mialgias, artralgias, miocarditis y chagomas hematógenos. Las causas por las cuales se reactiva TC no son del todo conocidas, pero es probable que tengan una relación estrecha con las drogas inmunosupresoras y con las infecciones concomitantes. (9, 11)

En nuestro estudio, el 50% de los pacientes trasplantados chagásicos tuvieron infección por CMV junto con reactivación de TC. El CMV es un patógeno que se replica en una amplia variedad de células y activa el DNA celular, el RNA mensajero y la síntesis de proteínas, lo cual lleva a la producción de receptores Fc, moléculas de adhesión celular, oncógenos celulares, glicoproteínas superficiales homólogas a antígenos clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y a una variedad de citocinas proinflamatorias. Estas citocinas aumentan la expresión de antígenos clase II del CMH de las células endoteliales en el aloinjerto. Además, el CMV bloquea el proceso de expresión de antígenos tempranos específicos del CMV, lo cual protege a las células infectadas por este virus de la respuesta inmunológica. Como resultado de este déficit

inmune mediado por CMV, los pacientes son más susceptibles de contraer otras infecciones oportunistas. Se reconoce además que la infección por CMV se asocia con un incremento del riesgo de desarrollar enfermedad linfoproliferativa postrasplante. (12)

La presencia de neoplasia en los pacientes con trasplante chagásico fue del 25% en nuestro grupo (un paciente con linfoma no Hodgkin). Algunos autores han encontrado cierta asociación entre neoplasias, ciclosporina y benznidazol. En un estudio de Bochi y colaboradores, de 5 pacientes que habían recibido benznidazol como profilaxis de reactivación de *T. cruzi*, 3 desarrollaron enfermedad linfoproliferativa y 1 sarcoma. (13) Otros autores informaron una alta tasa de neoplasia, pero en estos casos los pacientes no recibieron profilaxis para TC. (14) También se ha observado una alta prevalencia de tumores malignos (32% a 38%) en conejos infectados por TC que recibían inmunosupresores. (15)

Los pacientes con reactivación de TC fueron tratados exitosamente con benznidazol durante 6 meses y los 2 pacientes que presentaron infección concomitante por CMV recibieron tratamiento con ganciclovir. El tratamiento profiláctico para prevenir la reactivación de TC actualmente es controversial, aunque algunos autores recomiendan el uso del nifurtimox. (25). En nuestro país, y en muchos países de Latinoamérica, el benznidazol es la única droga disponible para tratamiento de la enfermedad de Chagas.

La reactivación de TC se detectó en forma temprana con el análisis de la PCR. Incluso, en 3 de los pacientes, el análisis fue positivo antes de que fuera evidente por otros métodos. Otros estudios han demostrado la presencia del parásito en sangre hasta 30-60 días antes de la aparición de los síntomas sistémicos. (16, 17, 29)

Los métodos parasitológicos directos de detección de TC son de utilidad reconocida en las manifestaciones agudas de la EC y por lo tanto se recomiendan para la búsqueda de parasitemia en la población inmunosuprimida.

En los últimos años, la técnica de reacción en cadena de la polimerasa ha demostrado mayor sensibilidad que los métodos tradicionales directos y su utilidad se ha comunicado en casos aislados de pacientes con trasplante cardíaco. (17, 20, 21, 29) La PCR se descubrió en 1983 y actualmente es de gran valor para comprender y diagnosticar varias enfermedades.

Para el diagnóstico de enfermedades infecciosas, la PCR es superior a las técnicas convencionales en varias circunstancias, particularmente para identificar gérmenes de crecimiento lento, no cultivables o exigentes para el cultivo. (18)

Ciertos ensayos clínicos han demostrado que la PCR es más sensible para la detección de TC en la fase aguda en comparación con el examen con microscopio de sangre fresca. La PCR permanece positiva más frecuentemente en la fase crónica de la enfermedad, a diferen-

cia de la microscopía que demuestra la presencia del parásito en forma intermitente. (19, 27, 28)

En nuestra población, la parasitemia circulante detectada por PCR estuvo presente en la mayoría de los pacientes antes de la reactivación. En un caso, la prueba de la PCR fue positiva, aun en ausencia de Strout positivo en forma simultánea. En nuestra población no hubo pacientes con EC que no reactivaron y, por lo tanto, no es posible determinar la sensibilidad o especificidad del método para el diagnóstico precoz de reactivación. Sin embargo, a pesar de no tener parasitemia en el postrasplante inmediato, los 4 pacientes positivizaron la prueba en sangre, varias semanas antes de la reactivación de la enfermedad con compromiso tisular. En todos los casos, la PCR fue positiva en el momento de la reactivación.

La presencia de la PCR quizá permita una detección temprana del parásito en sangre en los pacientes con trasplante cardíaco y permita un tratamiento más precoz con mejor evolución.

La PCR también es un elemento útil para valorar los resultados del tratamiento. En un ensayo clínico de 76 pacientes se observó que la PCR reveló la erradicación del parásito en el 67%, mientras que el xenodiagnóstico fue negativo en el 84%. (22) En nuestro registro, los cuatro pacientes negativizaron la PCR luego del tratamiento y la mantuvieron negativa en un seguimiento de 117 ± 166 días.

CONCLUSIÓN

En los pacientes con miocardiopatía chagásica terminal, el trasplante cardíaco es una alternativa válida, ya que si bien la tasa de reactivación de TC es elevada, estos pacientes tienen una mortalidad similar a la de los trasplantados no chagásicos. La parasitemia detectada por PCR es de utilidad para el diagnóstico precoz y el monitoreo terapéutico de la reactivación de la tripanosomiasis.

SUMMARY

Morbidity and Mortality in Heart Transplanted Patients with Chagasic Cardiomyopathy. Initial Experience

Background

Chronic cardiomyopathy due to Chagas' disease (ChD) frequently develops into heart failure in South America, but heart transplant in these patients remains controversial.

Objective

The aim of the present study was to determine, in heart transplanted patients with ChD: 1) Mortality and complication rates after cardiac transplant, 2) Reactivation of *Trypanosoma cruzi* (TC) and its effect on the outcome of ChD and 3) Effectiveness of polymerase chain reaction (PCR) in TC detection.

Research design and methods

Twenty seven patients who underwent cardiac transplant since 1997 were evaluated: 4 with ChD (group A) and 23

with other cardiomyopathies as control (group B). PCR analysis was performed through oligonucleotide TCZ1 and TCZ2 sequence. TC reactivation was assessed by means of the investigation of amastigotes in hystopathologic samples.

Results

Average follow up was 28.75 ± 23.28 months in group A and 28.04 ± 16.84 months in group B. Survival rate after 3 years was 75% and 65%, respectively ($p = 0.59$). TC reactivation was observed in all of the ChD patients ($p = 0.0006$). There were no significant differences in morbidity, except for citomegalovirus ($p = 0.05$), which was more common in group A. Positive PCR was detected 30-60 days before symptom appearance in 3 patients and normalized in all patients after treatment with benznidazol.

Conclusions

No significant differences were found in heart transplant mortality rate in ChD patients compared with non ChD patients even when TC reactivation occurred. PCR appears to be a useful tool in the detection of para-sitemia, early diagnosis and monitoring of TC reactivation.

Keywords: Chagas' disease - Cardiac transplantation - PCR, *Trypanosoma cruzi* - Heart failure - Mortality - Outcome.

BIBLIOGRAFÍA

- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldmanmd AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104:2996-3007.
- Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, Boucek MM, Mohacs PJ, Edwards LB, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: nineteenth official report-2002. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:950-70.
- Elizari MV. La miocardiopatía chagásica. *Medicina (Buenos Aires)* 1999;59:25-40.
- Consenso de Enfermedad de Chagas. *Rev Argent Cardiol* 2002; 70:1-87.
- Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant* 1990;9:587-93.
- Bocchi EA, Fiorelli A. First Guideline Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:637-45.
- Bocchi EA. Heart transplants for patients with Chagas' heart disease. *Rev Paul Med* 1995;113:873-9.
- Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin AO, Uip D, Bacal F, Higuchi ML, et al. Heart transplantation for chronic Chagas' heart disease. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1727-33.
- Sartori AM, Shikanai-Yasuda MA, Amato Neto V, Lopes MH. Follow-up of 18 patients with human immunodeficiency virus infection and chronic Chagas' disease, with reactivation of Chagas' disease causing cardiac disease in three patients. *Clin Infect Dis* 1998;26:177-9.
- Riarte A, Luna C, Sabatiello R, Sinagra A, Schiavelli R, De Rissio A, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. *Clin Infect Dis* 1999;29:561-7.
- Sartori AM, Lopes MH, Caramelli B, Duarte MI, Pinto PL, Neto V, et al. Simultaneous occurrence of acute myocarditis and reactivated Chagas' disease in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995;21:1297-9.
- Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-51.
- Bocchi EA, Higuchi ML, Vieira ML, Stolf N, Bellotti G, Fiorelli A, et al. Higher incidence of malignant neoplasms after heart transplantation for treatment of chronic Chagas' heart disease. *Heart Lung Transplant* 1998;17:399-405.
- Stolf NA, Higuchi L, Bocchi E, Bellotti G, Auler JO, Uip D, et al. Heart transplantation in patients with Chagas' disease cardiomyopathy. *J Heart Transplant* 1987;6:307-12.
- Vázquez MC, Sabbatiello R, Schiavelli R, Maiolo E, Jacob N, Pattin M, et al. Chagas disease and transplantation. *Transplant Proc* 1996;28:3301-3.
- Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1833-8.
- Schijman AG, Vigliano C, Burgos J, Favaloro R, Perrone S, Laguens R, et al. Early diagnosis of recurrence of *Trypanosoma cruzi* infection by polymerase chain reaction after heart transplantation of a chronic Chagas' heart disease patient. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:1114-7.
- Post JC, Ehrlich GD. The impact of the polymerase chain reaction in clinical medicine. *JAMA* 2000;283:1544-6.
- Kirchhoff LV, Votava JR, Ochs DE, Moser DR. Comparison of PCR and microscopic methods for detecting *Trypanosoma cruzi*. *J Clin Microbiol* 1996;34:1171-5.
- Avila HA, Pereira JB, Thiemann O, De Paiva E, DeGrave W, Morel CM, et al. Detection of *Trypanosoma cruzi* in blood specimens of chronic chagasic patients by polymerase chain reaction amplification of kinetoplast minicircle DNA: comparison with serology and xenodiagnosis. *J Clin Microbiol* 1993;31:2421-6.
- Wincker P, Bosseno MF, Britto C, Yaksic N, Cardoso MA, Morel CM, et al. High correlation between Chagas' disease serology and PCR-based detection of *Trypanosoma cruzi* kinetoplast DNA in Bolivian children living in an endemic area. *FEMS Microbiol Lett* 1994;124:419-23.
- Britto C, Cardozo A, Silveira C, Macedo V, Fernández O. Polymerase Chain Reaction (PCR) as a laboratory tool for evaluation of the parasitological cure in chagas disease after specific treatment. *Medicina (Buenos Aires)* 1999;59:176-178.
- Rassi A Jr, Rassi A, Little WC. Chagas' heart disease. *Clin Cardiol* 2000;23:883-9.
- de Carvalho VB, Sousa EF, Vila JH, da Silva JP, Caiado MR, Araujo SR, et al. Heart transplantation in Chagas' disease. 10 years after the initial experience. *Circulation* 1996;94:1815-7.
- Blanche C, Aleksic I, Takkenberg JJ, Czer LS, Fishbein MC, Trento A. Heart transplantation for Chagas' cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1406-8.
- Gomes ML, Galvao LM, Macedo AM, Pena SD, Chiari E. Chagas' disease diagnosis: comparative analysis of parasitologic, molecular, and serologic methods. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:205-10.
- Gomes ML, Macedo AM, Vago AR, Pena SD, Galvao LM, Chiari E. *Trypanosoma cruzi*: optimization of polymerase reaction for detection in human blood. *Exp Parasitol* 1998;88:28-33 (abstract).
- Gomes YM. PCR and sero-diagnosis of chronic Chagas' disease. *Biotechnological advances. Appl Biochem Biotechnol* 1997;66:107-19 (abstract).
- Alvarello T, Maldonado C, Salomone OA, Vettorazzi L, Zlocowski JC, Cordoba R, et al. Early diagnosis of reactivated *Trypanosoma cruzi* infection by polymerase chain reaction after heart transplantation. *Transplantation* 2002;74:175 (abstract).