

Trasplante cardíaco en miocardiopatía chagásica: 23 años de experiencia en un centro de referencia

Heart Transplantation in Chagas Cardiomyopathy: 23-Year Follow-Up in a Referral Center

ROSARIO DELLA CELLA FIGUEREDO¹, MARÍA F. RENEDO¹, MTSAC², DANIEL O. ABSI^{1,4}, ELIÁN F. GIORDANINO¹, MTSAC³, ALDANA S. AMERI¹, LILIANA E. FAVALORO¹, ELIZABETH MADSEN², CARLOS A. VIGLIANO³, ROBERTO R. FAVALORO^{1,4}, MTSAC³, ALEJANDRO M. BERTOLLOTTI^{1,4}

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Chagas afecta aproximadamente a 6 millones de personas en América Latina. El 25 a 35% evoluciona hacia la Miocardiopatía Chagásica (MCh). Una opción terapéutica en sus estadios avanzados es el trasplante cardíaco (TxC).

Objetivos: Comparar la supervivencia de pacientes con TxC por MCh frente a otras etiologías. Analizar la incidencia de la reactivación (Ra) de enfermedad de Chagas y su impacto en la supervivencia en este subgrupo de pacientes.

Material y métodos: Se evaluaron retrospectivamente pacientes con TxC entre agosto 1998 y marzo 2021. Se analizó la supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier y log rank test. El diagnóstico de Ra se realizó mediante métodos moleculares, prueba de Strout en sangre periférica, tejido miocárdico y/o cutáneo.

Resultados: De 606 pacientes con TxC, 39 (6,4%) presentaban MCh. Seguimiento medio 4,4 años (Rango Intercuartilo 1,2-8,6). Edad subgrupo MCh 51 años (RIC 45-60). Hombres 28 (72%). Se documentó Ra en el 38,5% de los pacientes. Supervivencia a 1, 5 y 10 años en TxC por MCh con Ra versus no Ra: 85%, 76% y 61% versus 72%, 55% y 44% (p = 0,3). Supervivencia a 1, 5 y 10 años en TxC por MCh versus TxC por otras causas: 79%, 65% y 50% versus 79%, 62% y 47% (p = 0,5).

Conclusión: En nuestra serie no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia de los pacientes trasplantados cardíacos por MCh en comparación con aquellos trasplantados por otras causas; así como tampoco entre los pacientes que reactivaron la enfermedad de Chagas y los que no lo hicieron.

Palabras clave: Miocardiopatía Chagásica - Trasplante Cardíaco - Reactivación - Supervivencia

ABSTRACT

Background: Chagas disease affects about 6 million people in Latin America, and 25 to 35% progress to Chagas cardiomyopathy (ChCM). Heart transplantation (HTx) is a therapeutic option in advanced stages.

Objectives: The aim of this study is to compare survival of patients with HTx due to ChCM versus those transplanted for other etiologies and to analyze the incidence of Chagas disease reactivation (Ra) and its impact on survival in this group of patients.

Methods: Patients undergoing HTx between August 1998 and March 2021 were retrospectively evaluated. Survival was analyzed using Kaplan-Meier curves and the log-rank test. The diagnosis of Ra was performed by molecular methods, Strout's test in peripheral blood, myocardial tissue or skin tissue.

Results: Of 606 patients with Htx, 39(6,4%) presented ChCM. Median follow up was 4.4 years (interquartile range 1.2-8.6). Median age of the subgroup with ChCM was 51 years (IQR 45-60) and 28 were men (72%). Reactivation was documented in 38.5% of the patients. Survival at 1, 5 and 10 years in HTx recipients due to ChCM and Ra versus no Ra was 85%, 76% and 61% versus 72%, 55% and 44%, respectively (p = 0.3). Survival at 1, 5 and 10 years in HTx recipients due to ChCM versus HTx for other causes was 79%, 65% and 50% versus 79%, 62% and 47%, respectively (p = 0.5).

Conclusion: In our series we did not find statistically significant differences in survival of heart transplant recipients due to ChCM versus those transplanted due to other reasons. Survival in patients with Chagas disease reactivation and those without reactivation was also similar.

Key words: Chagas Cardiomyopathy - Heart Transplantation - Reactivation - Survival

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:50-56. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.v90.i1.20472>

Recibido: 21/10/2021 - Aceptado: 03/01/2021

Dirección para separatas: Rosario della Cella Figueredo - Av Belgrano 1782 - 1093 - CABA - E-mail; rochidef@gmail.com; rfiguere@ffavaloro.org

Este trabajo obtuvo el Premio Congreso Argentino de Cardiología 2021

¹ Servicio de Insuficiencia cardíaca, Asistencia Circulatoria Mecánica y Trasplante Cardíaco, Departamento de Trasplante Intratorácico,

² Departamento de Epidemiología e Infectología Clínica,

³ Servicio de Anatomía Patológica, Instituto de Medicina Traslacional, Trasplante y Bioingeniería (CONICET-Universidad Favaloro),

⁴ Departamento de Cirugía Cardiovascular. Hospital Universitario Fundación Favaloro. CABA, Argentina

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas, causada por el protozooario *Trypanosoma Cruzi* (*T. cruzi*) es una patología endémica de América Latina que ha trascendido a nivel mundial a causa de la migración de aquellos infectados en las últimas décadas. Afecta a un número aproximado de 6 millones de personas en la región. Según estimaciones recientes de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), se registran 30 000 casos nuevos anuales, lo que motiva 12 000 muertes cada año, considerándose un notable problema de salud pública que tiene una fuerte asociación con un déficit en aspectos socio-económico-culturales. (1)

Estudios longitudinales revelan que 25 a 35% de los infectados evolucionan hacia la fase crónica de la enfermedad, caracterizada principalmente por la afección gastrointestinal y cardíaca; esta última es la manifestación clínica más frecuente y de mayor impacto en la morbimortalidad. (2) La Miocardiopatía Chagásica (MCh) se caracteriza por la presencia de miocarditis crónica, fibrosis, lesión microvascular y remodelación cardíaca que causan lesiones del sistema de conducción, aparición de eventos embólicos, formación de aneurismas ventriculares apicales o posterobasales, y progresión hacia la forma dilatada en un 10% de los casos (3,4) Años atrás, la MCh era considerada una potencial contraindicación para un trasplante cardíaco (TxC) debido a la alta incidencia de reactivación (Ra) de la enfermedad, asociada al tratamiento inmunosupresor y al tratamiento del rechazo agudo del injerto. En la actualidad, el TxC está establecido como una opción terapéutica eficaz y segura en aquellos pacientes que evolucionan con insuficiencia cardíaca avanzada. (5,6)

El diagnóstico de Ra de Chagas se realiza mediante la detección del parásito en sangre o en tejidos. Resulta imprescindible una estrategia de seguimiento con métodos diagnósticos específicos que se anticipen a la aparición de síntomas, ya que si la Ra es tratada de forma precoz y adecuada, raramente evoluciona de manera tórpida. Los episodios de Ra pueden ser asintomáticos o tener gran variabilidad en la presentación clínica: síntomas inespecíficos, afección cutánea, miocarditis, y con menor frecuencia afección del sistema nervioso central. (7,8)

El principal objetivo de este trabajo es comparar la supervivencia de pacientes trasplantados cardíacos por MCh frente a aquellos trasplantados por otras causas, así como analizar el impacto en la supervivencia a corto y mediano plazo en aquellos que reactivaron la enfermedad de Chagas en un centro de alta complejidad en América Latina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población y definición de variables

Se evaluaron retrospectivamente pacientes con TxC en el Hospital Universitario Fundación Favaloro entre agosto de 1998 y marzo de 2021. Se analizó la supervivencia de pacientes

con TxC por MCh en comparación con aquellos trasplantados por otras causas.

En todos los pacientes se realizó seguimiento clínico y biopsias de vigilancia según el protocolo institucional. El diagnóstico de Ra se realizó mediante PCR-ADNk (*minicircle sequences Polymerase Chain Reaction*) y PCR SL-ADN (*spliced leader*) (9,10), prueba de *Strout* en sangre periférica, tejido miocárdico y/o cutáneo. El tratamiento utilizado en casos de Ra fue benznidazol (5 mg/kg/día) durante 60 días. Como terapia alternativa en caso de presentarse intolerancia se planteó el uso de nifurtimox. En el postoperatorio inmediato se inició tratamiento inmunosupresor con esteroides, inhibidores de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), y antiproliferativos (azatioprina en TxC MCh y micofenolato en TxC no chagásicos).

El diagnóstico de rechazo del injerto se realizó a partir de la sospecha clínica y ecocardiográfica y se confirmó mediante biopsia endomiocárdica (BEM) considerándose positivos aquellos con grado $\geq 2R$ (clasificación ISHLT 2004) o $\geq 3A$ (clasificación ISHLT 1990) en caso de los rechazos celulares y $pAMR \geq 1$ (*Immunopathologic or Histologic pathologic Antibody Mediated Rejection* - clasificación ISHLT 2011). (11,12)

El tratamiento instaurado fue metilprednisolona en rechazo celular aislado y asociado a plasmáfesis, anticuerpos policlonales e inmunoglobulina en los rechazos mediados por anticuerpos o mixtos. La presencia de enfermedad vascular del injerto (EVI) fue evaluada mediante cinecoronariografía y ecografía intravascular. (13)

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron expresadas como media \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartilo (RIC 25%-75%) según fuera su distribución Gaussiana o no, y las categóricas como porcentajes y valores absolutos. Se utilizó test de t o Mann Whitney para la comparación de variables continuas según la distribución normal o no, y test de Fisher para comparación de las variables nominales. Se analizó la supervivencia a 1, 5 y 10 años en un modelo de Mantel-Cox, se graficaron las curvas correspondientes mediante Kaplan-Meier y se compararon con log rank test. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características basales de la población

Se incluyeron 606 pacientes con TxC desde agosto de 1998 a marzo de 2021. Las etiologías más frecuentes fueron la miocardiopatía no isquémica (41%) e isquémica (31%). El programa de TxC para pacientes con enfermedad de Chagas en nuestro centro se inició hace 23 años. Desde entonces se realizaron 39 (6,4%) TxC en pacientes con MCh en estadio avanzado (Figura 1). La mediana de seguimiento de la población fue de 4,4 años (RIC 1,2-8,6).

Las características basales de los pacientes con MCh sometidos a TxC se muestran en la Tabla 1. La mediana de edad fue 51 años (RIC 41-59), hombres 28 pacientes (72%). Se empleó VA ECMO (*Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation*) en 17 pacientes, balón de contrapulsación intraaórtico en 1 paciente, *Berlin Excor Univentricular* en 1 paciente; se operaron en situación de emergencia 19 pacientes (48,7%), urgencia 14 pacientes (35,9%) y en forma electiva 6 pacientes (15,4%). Se realizó trasplante cardio-renal en un solo

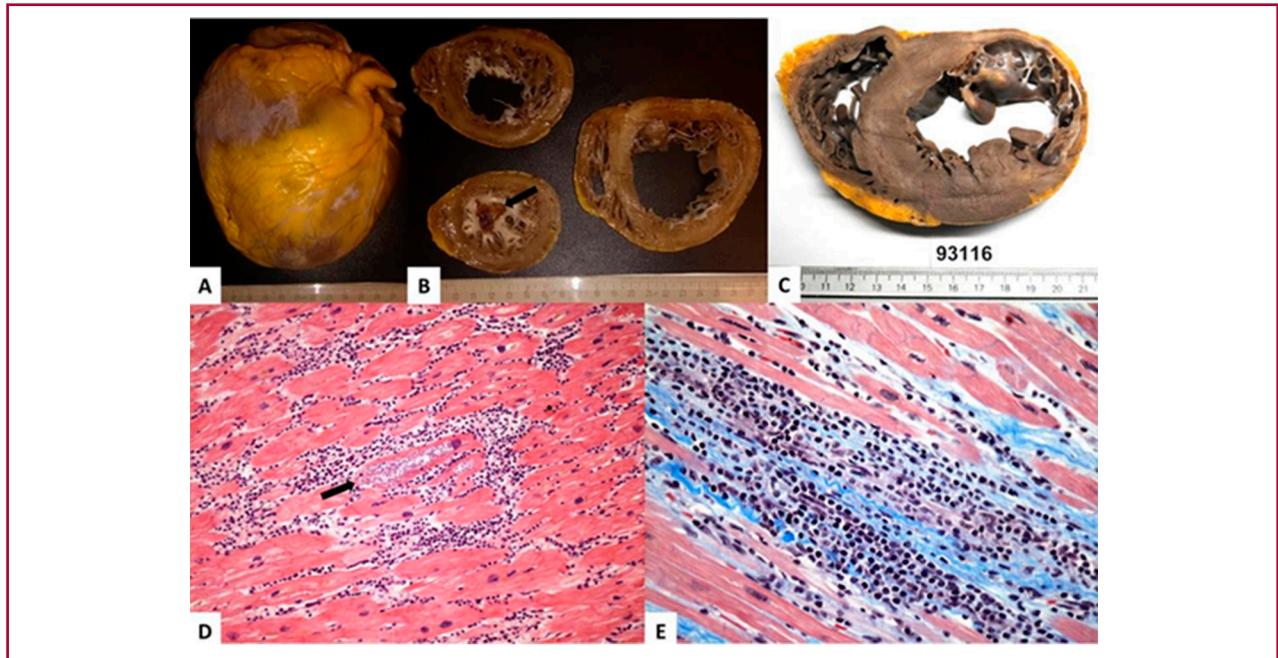


Fig. 1. Explantes con Miocardiopatía Chagásica dilatada crónica. **A.** Aspecto macroscópico del corazón nativo de un paciente trasplantado por Miocardiopatía dilatada Chagásica crónica. Se observa pericardio con áreas blanquecinas levemente sobreelevadas a nivel de la cara anterior derecha, que siguen las ramas de la arteria coronaria descendente anterior, y en el ápex ventricular. **B.** Cortes seriados del mismo caso por el eje corto. Cavidades cardíacas de aspecto dilatado, con endocardio engrosado, de coloración blanquecina y con trombo adherido a nivel del ápex ventricular (flecha). **C.** Aspecto macroscópico del corazón nativo de un paciente trasplantado por Miocardiopatía Chagásica crónica. Se observa aneurisma ventricular a nivel de la pared posterolateral del ventrículo izquierdo. **D.** Aspecto histológico de un corte del tabique interventricular de un corazón nativo. Se observan cardiomiocitos con nidos de amastigotes (flecha), rodeados por infiltrado inflamatorio intenso a predominio mononuclear. (Hematoxilina-eosina x200). **E.** Aspecto histológico de un área con miocarditis intensa, con daño de cardiomiocitos y fibrosis de tipo de reemplazo. (Tricómico de Masson x400).

paciente. Se realizó inducción con timoglobulina a 6 pacientes (15,4%). La inmunosupresión inicial se basó en esteroides, ciclosporina y azatioprina. En una segunda etapa, se modificó a un esquema de *novus* con esteroides, tacrolimus y azatioprina. Durante el seguimiento, en los primeros 6 meses pos trasplante, se intentó reducción progresiva de las dosis de esteroides hasta su suspensión. En aquellos pacientes con más de dos episodios de rechazo, se reemplazó la azatioprina por micofenolato. En caso de falla renal o EVI se indicó tratamiento con m-TOR (rapamicina o everolimus). Se evidenciaron ≥ 2 episodios de rechazo celular $> 2R$ en 11 pacientes (28,2%). Dos pacientes presentaron rechazo mediado por anticuerpos ($pAMR \geq 1$). El 15,4% de los pacientes desarrollaron neoplasias: carcinomas cutáneos (2 pacientes), enfermedad linfoproliferativa post trasplante (3 pacientes) y carcinoma renal (1 paciente). El 23,1% de los pacientes desarrolló EVI a los 5 años del trasplante (Tabla 2). Las principales causas de muerte fueron sepsis y rechazo del injerto.

Reactivación

Se documentó Ra de enfermedad de Chagas en 15 pacientes (38,5%), de los cuales 5 presentaron parasitemia, 7 compromiso cutáneo (Figura 2 A-E), 2 miocarditis y 1 reactivación mixta causada por compromiso cutáneo y miocarditis (Figura 2 F-J). El 53,3% de los

que reactivaron presentaron Ra dentro de los 90 días post TxC, y el 73,3% posteriormente al tratamiento de rechazo. Todos los episodios fueron tratados exitosamente con benznidazol.

Supervivencia

En lo que respecta a la supervivencia a 1, 5 y 10 años, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con TxC por MCh frente a TxC por otras etiologías (79%, 65% y 50% versus 79%, 62% y 47% respectivamente; $p=0,5$) (Figura 3A). La supervivencia a 1, 5 y 10 años de TxC por MCh que reactivaron la enfermedad frente a aquellos que no presentaron Ra, fue de 85%, 76% y 61% versus 72%, 55% y 44% ($p=0,3$). (Figura 3B).

DISCUSIÓN

En nuestra serie, observamos una incidencia de Ra similar a la reportada en la literatura. La incidencia elevada de Ra de la infección por *T. cruzi* en los pacientes con TxC varía entre el 23% y el 75%. (7) La misma ha sido vinculada al tratamiento del rechazo agudo del injerto y a la utilización de micofenolato mofetil como droga inmunosupresora. (5,14) Si bien se ha descrito que este último fármaco aumenta la incidencia de Ra de la enfermedad de Chagas en comparación con la

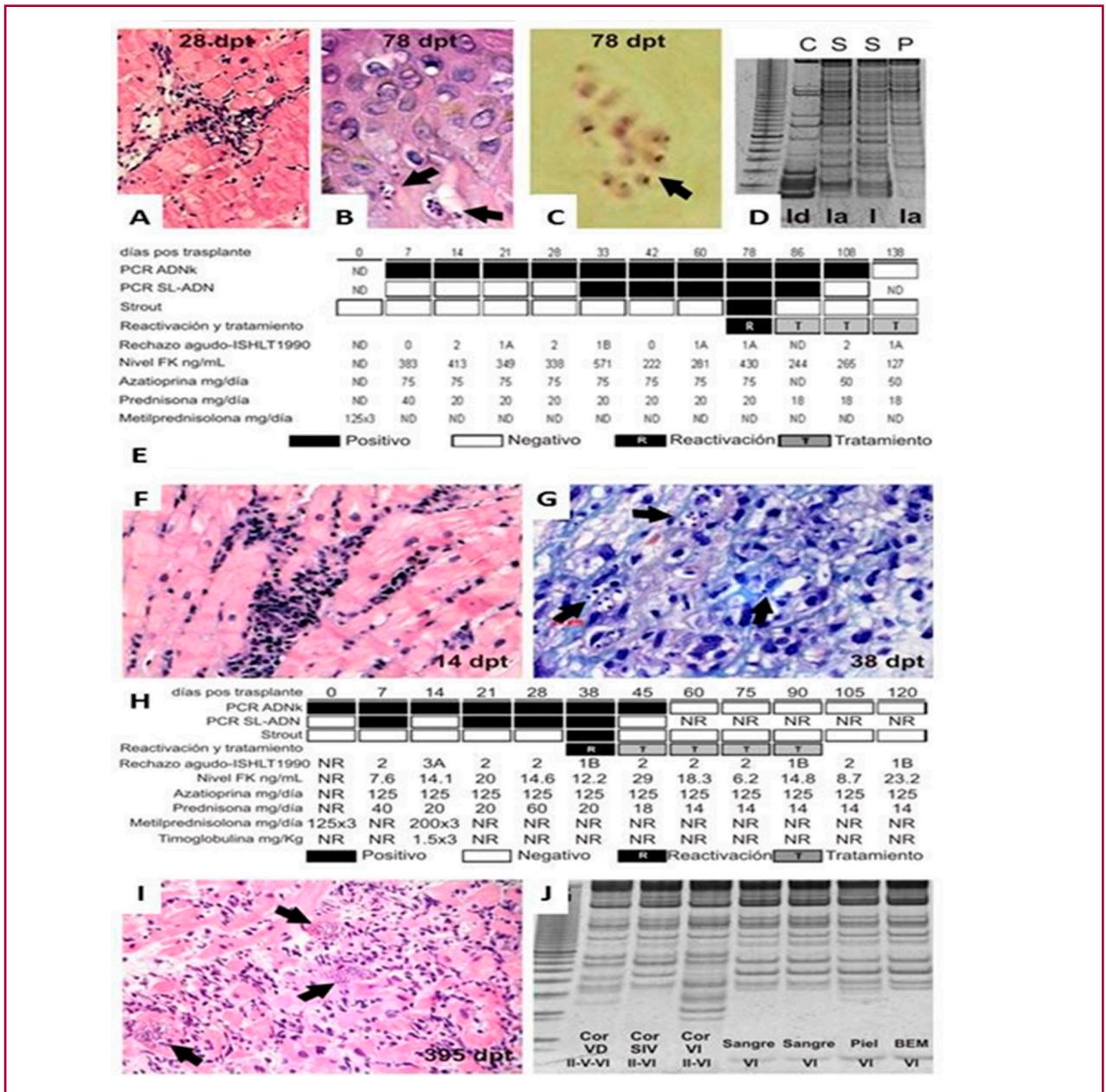


Fig. 2. Reactivación de Chagas pos trasplante. **A.** Biopsia endomiocárdica de control (día 28 post-trasplante), con infiltrado linfocitario leve y daño focal de cardiomiocitos (rechazo celular leve). **B.** Biopsia cutánea tomada el día 78 post-trasplante. Se observan nidos de amastigotes en la unión dermo-epidérmica (flechas). (Hematoxilina-eosina x400). **C.** Magnificación de un nido de amastigotes. (Tricrómico de Gallego x1000). **D.** Análisis electroforético de perfiles de fragmentos de restricción obtenidos a partir de amplicones de PCR-ADNk. Las unidades de tipificación discretas (UTDs) obtenidas tanto del corazón nativo (C), sangre periférica (S) y piel (P) (sitio de la reactivación) corresponden a *T. cruzi* tipo1. **E.** Seguimiento pos trasplante cardíaco del paciente. PCR ADNk = detección de ADN de la región del kinetoplasto de *T. cruzi* (límite de detección en sangre = 1 parásito /10mL); PCR SL-ADN = PCR con gen principal empalmado (límite de detección en sangre = 200 parásitos /10 mL). FK = Tacrolimus. NR = No realizado. Se muestra episodio de reactivación y tratamiento mediante benznidazol, incidencia de rechazo, niveles de tacrolimus y dosis de drogas inmunosupresoras. **F.** Biopsia endomiocárdica del septum interventricular derecho del día 14 pos trasplante de otro paciente. Se observan varios focos con infiltrado mononuclear y daño de cardiomiocitos (Rechazo celular grado 3A – según la clasificación de la ISHLT 1990). (Hematoxilina-eosina x400). **G.** Biopsia cutánea del día 38 pos trasplante. Tejido subcutáneo con nidos de amastigotes (flechas) e infiltrado inflamatorio intenso de mono y polimorfonucleares. (Giemsa x1000). **H.** Seguimiento pos trasplante del paciente. **I.** Biopsia endomiocárdica de control, realizada a los 395 días pos trasplante. Miocarditis chagásica aguda (reactivación). Se observan numerosos nidos de amastigotes en cardiomiocitos, edema e intenso infiltrado inflamatorio constituido por mono y polimorfonucleares. (Hematoxilina – eosina x400). **J.** Análisis electroforético de perfiles de fragmentos de restricción obtenidos a partir de amplicones de PCR-ADNk (RFLP-PCR) en geles teñidos con Sybr green, en el corazón explantado, en sangre y en los sitios de reactivación durante el seguimiento pos trasplante. Cor = corazón explantado. VD = ventrículo derecho. SIV = septum interventricular. VI = ventrículo izquierdo. BEM = Biopsia endomiocárdica. Al pie figuran las UTDs de *T. cruzi* demostradas mediante el análisis de sangre y tejidos. En este caso se trató de una cepa monoclonal Tc VI.

Tabla 1. Características basales de los pacientes con Miocardiopatía Chagásica

Variable	Población total (n = 39)
Características del receptor	
Edad (años), mediana y RIC	51 (45-60)
Sexo masculino, n (%)	28 (71,8%)
IMC (kg/m ²), mediana y RIC	23,3 (20-26,2)
Comorbilidades [n (%)]	
Diabetes, n (%)	3 (7,7%)
Tabaquismo, n (%)	12 (30,8%)
Situación en lista de espera [n (%)]	
Electiva, n (%)	6 (15,4%)
Urgencia, n (%)	14 (35,9%)
Emergencia, n (%)	19 (48,7%)
Características del donante	
Sexo masculino, n (%)	33 (84,6%)
Edad (años)	22 (17,7-27)

IMC: índice de masa corporal
RIC: rango intercuartil

Tabla 2. Seguimiento post trasplante en Miocardiopatía Chagásica

Variable	Población (n = 39)
Complicaciones inmunológicas [n (%)]	
≥2 Rechazo Celular >2R	11 (28,2%)
Rechazo mediado por anticuerpos	2 (5,1%)
EVI	9 (23,1%)
Neoplasias [n (%)]	
Carcinomas cutáneos	2 (33,3%)
Enfermedad linfoproliferativa post trasplante	3 (50%)
Carcinoma renal	1 (16,7%)
Reactivación [n (%)]	
90 días post trasplante	8 (53,3%)
Post tratamiento de rechazo	11 (73,3%)
Tipo de reactivación [n (%)]	
Parasitemia	5 (33,3%)
Cutánea	7 (46,7%)
Miocarditis	2 (13,3%)
Mixta	1 (6,7%)

EVI: enfermedad vascular del injerto

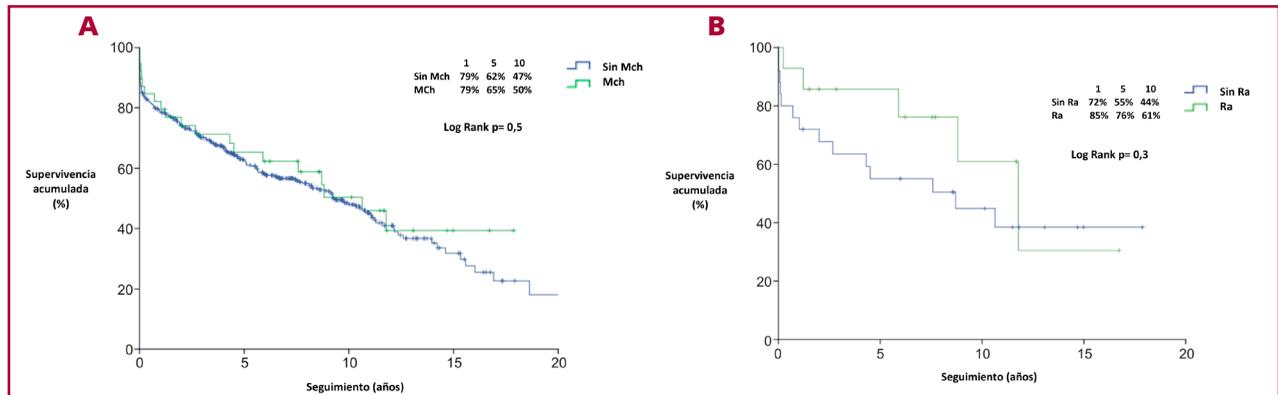


Fig. 3. A. Supervivencia a 1,5 y 10 años de pacientes con trasplante cardíaco (TxC) por Miocardiopatía Chagásica (MCh) versus TxC por otras etiologías. **B.** Supervivencia a 1, 5 y 10 años de pacientes con TxC por MCh con reactivación (Ra) versus aquellos que no presentaron Ra.

azatioprina, no existe evidencia lo suficientemente fuerte para definir cuál es el esquema ideal de inmunosupresión para el paciente trasplantado por MCh. (15,16) En la población analizada, el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento se basó en un triple esquema: esteroides, inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) y antiproliferativos (azatioprina o micofenolato mofetil). En aquellos pacientes que presentaron más de dos rechazos, se reemplazó la azatioprina por micofenolato, según lo mencionado. Los inhibidores de mTOR fueron de elección frente a los inhibidores de la calcineurina en pacientes con insuficiencia renal progresiva o EVI.

Los pacientes chagásicos requieren un monitoreo cercano para la detección temprana de los episodios de

Ra. Son dos las circunstancias en las cuales existe un mayor riesgo de Ra de enfermedad: los primeros meses posteriores al trasplante y luego del tratamiento de un episodio de rechazo, situaciones en donde se intensifica el esquema inmunosupresor.

Los episodios de Ra pueden ser completamente asintomáticos o manifestarse con compromiso subcutáneo (nódulos o paniculitis), miocarditis, y en menor frecuencia, afectar el sistema nervioso central (meningoencefalitis o absceso cerebral). Si bien el diagnóstico clínico de Ra requiere de la presencia de un cuadro clínico compatible, así como evidencia parasitológica, el diagnóstico diferencial entre el rechazo del injerto y la Ra resulta un desafío y en ocasiones puede dificultar el inicio temprano del tratamiento adecuado (15) Esto

se atribuye a dos factores principales: los infiltrados inflamatorios presentes en la BEM son similares a aquellos encontrados en el escenario de un rechazo; y los nidos de amastigotes de *T. cruzi* característicos de la miocarditis son un hallazgo histopatológico poco frecuente. Si bien el *gold standard* para documentar la Ra es la observación microscópica del parásito en sangre mediante el método de *Strout* (gota gruesa), éste tiene poca sensibilidad debido a los bajos niveles de parasitemia al inicio de los eventos de Ra. Por otro lado, las pruebas serológicas no son útiles debido a la positividad de las mismas en la fase crónica de la enfermedad. En las últimas décadas, el desarrollo de métodos moleculares cobró relevancia. (9,10,17) La detección de ADN mediante técnicas de PCR han permitido el diagnóstico precoz, anticipándose a la fase sintomática de la reactivación de Chagas y a la presencia microscópica de tripomastigotes; así como el seguimiento y respuesta al tratamiento. (5,16,17)

En la actualidad, no existen protocolos universalmente validados de *screening* y monitoreo en el seguimiento de los pacientes con TxC por MCh por ausencia de evidencia robusta y concluyente sobre el tema. Por tal motivo, la aplicabilidad de los mismos es individualizada de acuerdo a los protocolos de cada institución, y se basará también en la disponibilidad de recursos técnicos, humanos y el contexto socioeconómico de los pacientes. Una forma de consolidar las decisiones en estos escenarios clínicos complejos es mediante el desarrollo de algoritmos acordados y validados internamente por el equipo multidisciplinario tratante formado por especialistas en insuficiencia cardíaca avanzada, infectólogos y anatomopatólogos.

En nuestro trabajo, en forma similar a lo reportado por Bestetti y col en una revisión sistemática en Brasil, se observó una sobrevida similar en receptores de trasplante cardíaco con enfermedad de Chagas frente a aquellos no infectados con *T. cruzi*. (7,15)

Entre las limitaciones del trabajo cabe mencionar que se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico, con una subpoblación reducida de pacientes con MCh, la cual podría no ser suficiente para demostrar diferencias estadísticamente significativas. De todas formas, dicha población presentó un período prolongado de seguimiento. Futuros análisis prospectivos y multicéntricos que incluyan un mayor número de pacientes, nos permitirán determinar cuál es el esquema inmunosupresor más apropiado en los mismos y desarrollar protocolos universales que permitan un monitoreo estrecho durante el seguimiento.

CONCLUSIONES

A lo largo de las décadas, nuestra experiencia institucional continúa sosteniendo que el trasplante cardíaco es un tratamiento seguro y eficaz en los pacientes con Miocardiopatía Chagásica ya que se asocia con una supervivencia similar a aquellos trasplantados por

otras causas. Si bien la reactivación de la infección por *Trypanosoma Cruzi* es una complicación frecuente, las terapéuticas disponibles en la actualidad implementadas de manera oportuna, han demostrado una evolución favorable en el seguimiento de estos pacientes, sin impacto en su pronóstico.

Declaración de conflicto de intereses:

Los autores no presentan conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://www.paho.org/es/temas/enfermedad-chagas>. Accedido 06 septiembre 2021.
2. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 2010;375:1388-402. 10.1016/S0140-6736(10)60061-X.
3. Chao C, Leone JL, Vigliano CA. Chagas disease: Historic perspective. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020;1866:165689. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165689>.
4. Benassi MD, Avayú DH, Tomasella MP, Valera ED, Pesce R, Lynch S, y cols. Consenso Enfermedad de Chagas 2019. *Rev Argent Cardiol* 2020;88(Supl, 8):1-74
5. Diez M, Favaloro L, Bertolotti A, Burgos JM, Vigliano C, Lastra MP, et al. Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow-up in heart transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1633-40. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01820.x>.
6. Favaloro L, Peradejordi Lastra M, Nagel C. Enfermedad de Chagas y Trasplante de órganos. En: Viotti R, Vigliano C (editores). *Enfermedad de Chagas. Un enfoque práctico basado en la investigación médica*. Buenos Aires: Panamericana; 2015. p. 303-20.
7. Bestetti RB, Theodoropoulos TA. A systematic review of studies on heart transplantation for patients with end-stage Chagas' heart disease. *J Card Fail* 2009;15:249-55. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.10.023>
8. Vieira JL, Távora FRF, Sobral MG, Vasconcelos GG, Almeida GPL, Fernandes JR, et al. Chagas Cardiomyopathy in Latin America review. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:8. 10.1007/s11886-019-1095-y.
9. 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. [https://doi.org/10.1016/s1053-2498\(00\)00168-6](https://doi.org/10.1016/s1053-2498(00)00168-6).
10. Burgos JM, Diez M, Vigliano C, Bisio M, Rizzo M, Duffy T, et al. Molecular identification of *Trypanosoma cruzi* discrete typing units in end-stage chronic Chagas heart disease and reactivation after heart transplantation. *Clin Infect Dis* 2010;51:485-95. [https://doi.org/10.1016/s1053-2498\(00\)00168-6](https://doi.org/10.1016/s1053-2498(00)00168-6).
11. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1710-20. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2005.03.019>
12. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:1147-62. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2013.08.011>
13. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:717-27. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.05.017>
14. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, Pires PV, Moreira LF, Issa VS, et al. Mychophenolate mofetil increased Chagas disease reactivation

in heart transplanted patients: Comparison between two different protocols. *Am J Transplant* 2005;5:2017-21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00975.x>

15. 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. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)02587-5](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(01)02587-5)

16. Benatti RD, Oliveira GH, Bacal F. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:597-603. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.006>

17. Da Costa PA, Segatto M, Durso DF, Carvalho Moreira WJ, Junqueira LL, de Castilho FM, et al. Early polymerase chain reaction detection of Chagas disease reactivation in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:797-805. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.018>