

REVISION POR EXPERTOS (Versión en español)

Trasplante cardíaco para la enfermedad de Chagas

Fernando Bacal, MD, PhD*, Prof. Edimar Alcides Bocchi, MD, PhD**

En los últimos 20 años, los protocolos de inmunosupresión en pacientes sometidos a un trasplante cardíaco, debido a la enfermedad de Chagas, experimentaron por lo menos tres momentos diferentes, y hemos testificado varios cambios y descubrimientos en la reactivación de esta enfermedad luego del trasplante, en la mortalidad, y en el desarrollo de neoplasias. La primera fase fue importante, especialmente, porque hasta ese momento, la enfermedad de Chagas era una contraindicación absoluta para el trasplante cardíaco.

La segunda fase comenzó cuando se realizaron ajustes a los protocolos de inmunosupresión, con dosis más bajas para evitar efectos adversos, especialmente neoplasias.

Hoy en día, las estrategias para cambiar la inmunosupresión, especialmente, la sustitución de micofenolato mofetilo por azatioprina, se mostraron efectivas en la reducción de la reactivación de la enfermedad de Chagas.

El trasplante cardíaco para la enfermedad de Chagas es una realidad. Aunque, en comparación con otras etiologías, los pacientes chagásicos trasplantados presentan peculiaridades. En la actualidad, estas dificultades son bien conocidas, propiciando mejores tratamientos y estrategias preventivas.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas - Trasplante cardíaco - Reactivación de la inmunosupresión

(*Rev Insuf Cardiaca 2008;vol III;2:88-90*)

Introducción

La enfermedad de Chagas es una tripanosomiasis causada por un protozoo llamado *Trypanozoma cruzi*, el cual es endémico en América Latina desde México hasta el Sur de Argentina y Chile¹. Generalmente, es transmitido por el contacto con las heces de triatomíneos. También, pueden ocurrir derivados de sangre y transmisión vertical. La forma crónica de esta enfermedad, frecuentemente, compromete al sistema digestivo y al corazón. La forma cardíaca es la más agresiva, atacando alrededor del 30% de los pacientes infectados². Esta enfermedad es responsable de hasta el 18% de los casos de insuficiencia

cardíaca (IC) refractaria en Brasil³. Las manifestaciones clínicas del daño cardíaco son variables. En los casos más benignos, hay alteraciones del ritmo cardíaco con pequeños cambios en la función diastólica, hasta el bloqueo aurículo-ventricular grave, arritmias ventriculares severas, muerte súbita y daños difusos de la contracción ventricular por agresión crónica del miocardio, que se caracteriza como miocardiopatía chagásica⁴.

Comparada a otras etiologías, la miocardiopatía chagásica es considerada la peor para la IC. Se ha sugerido que una intensa activación inflamatoria, asociada a las arritmias y a una alta incidencia de eventos embólicos, pueden ser los responsables de la excesiva mortalidad. Mocelin y col. mostraron que la activación inflamatoria en la enfermedad cardíaca chagásica difiere de la miocardiopatía dilatada idiopática, y está asociada a la severidad de la IC⁵.

La reactivación de la infección por el *Trypanosoma cruzi* post trasplante persiste como problema en el seguimiento clínico; sin embargo, en muchos estudios realizados en diferentes órganos y tejidos, se demostró una sobrevida aceptable⁶⁻¹⁰. Con esos resultados, la enfermedad de Chagas ya no representa una contraindicación para el trasplante, y el criterio para la selección de pacientes para trasplante entre los pacientes con enfermedad de Chagas es similar al de aquellos no chagásicos, excepto cuando presentan megaesófago o megacolon chagásicos, los cuales si pueden ser considerados como contraindicaciones¹¹.

* Cardiólogo, Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Instituto del Corazón (InCor), Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo. Brasil.
Editor-en-Jefe de los Archivos Brasileiros de Cardiología. São Paulo. Brasil.

** Profesor Asociado. Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo. Jefe de Clínicas de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante del Instituto del Corazón (InCor), Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo. Brasil.

Correspondencia: Fernando Bacal, MD, PhD
Av. Divino Salvador, 395, ap 201.
Moema, São Paulo, Capital, Brasil.
CEP: 04078-011
E-mail: fbacal@uol.com.br

Recibido: 09/05/2008
Aceptado: 20/05/2008

Diagnóstico de la enfermedad de Chagas

Los criterios de diagnóstico para la enfermedad de Chagas crónica son una combinación de datos epidemiológicos, tests serológicos para anticuerpos anti-*T cruzi* positivos (fijación de complemento e inmunofluorescencia indirecta) y un síndrome clínico compatible (en la enfermedad cardíaca es también importante excluir otras causas de miocardiopatía). Cuando en los test de fijación de complemento (Machado-Guerrero) se observa la reacción en una disolución sérica mayor o igual a 1:8, y en la inmunofluorescencia indirecta, mayor o igual a 1:32 en al menos dos ensayos diferentes, éstos son considerados positivos.

Inmunosupresión en pacientes chagásicos con trasplante cardíaco

En los últimos 20 años, los protocolos de inmunosupresión en pacientes chagásicos con trasplante cardíaco experimentaron por lo menos tres momentos diferentes. Durante este período hemos testificados diferentes cambios y descubrimientos sobre la reactivación de la enfermedad de Chagas, la mortalidad, y las neoplasias. Analizaremos el tratamiento de los pacientes chagásicos, dividido en tres períodos diferentes (fases 1, 2 y 3):

Fase 1

Esta fase fue importante, especialmente, porque hasta ese momento, la enfermedad de Chagas era una contraindicación absoluta para el trasplante. Durante este primer período, acumulamos experiencia y varios buenos resultados, los cuales probaron la viabilidad de esta cirugía para dicha etiología. Bocchi y col. publicaron una revisión donde mostraron que, en comparación a diferentes etiologías, los chagásicos tenían el mejor índice de sobrevida post trasplante cardíaco¹² (Figura 1). La probabilidad de sobrevida de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco por etiología chagásica a los 1 y 6 meses, y a los 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 años fue del 83%, 76%, 71%, 62%, 57%, 55%, 55%, 46%, y 46%, respectivamente. El índice de sobrevida de los pacientes sometidos a trasplante para el tratamiento de la enfermedad cardíaca chagásica fue mejor en comparación a la sobrevida del grupo total (p:0,03). La sobrevida de los chagásicos fue significativamente mejor en comparación con la miocardiopatía idiopática y a la isquémica (p:0,027); así como también fue mejor que la de los pacientes con miocardiopatía isquémica en el seguimiento a corto y a largo plazo. La reactivación de la infección *T-cruzi* fue una rara causa de muerte, y la neoplasia fue más frecuente entre los chagásicos.

La principal razón que explica el mejor índice de sobrevida a largo plazo, luego del trasplante cardíaco por enfermedad cardíaca chagásica, podría ser la baja incidencia del injerto de la enfermedad arterial coronaria, los pacientes eran más jóvenes que en otras etiologías y, por consiguiente, con menos co-morbilidades. Se debe estudiar mejor los posibles factores asociados a esta baja incidencia del injerto de la enfermedad de las arterias coronarias. Por otra parte, la alta incidencia de neoplasias malignas fue probablemente causada por múltiples factores como la reactivación de la infección por *T-cruzi*, tratamiento con benznidazol, y trastornos inmunológicos asociados con infección por *T-cruzi*⁹.

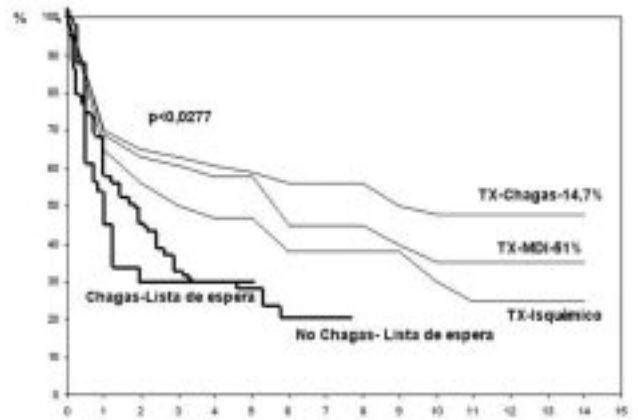


Figura 1. Comparación de la sobrevida de pacientes chagásicos y no chagásicos sometidos a trasplante cardíaco. Adaptado de Bocchi y col. Ann Thorac Surg 2001;71:1833-8.

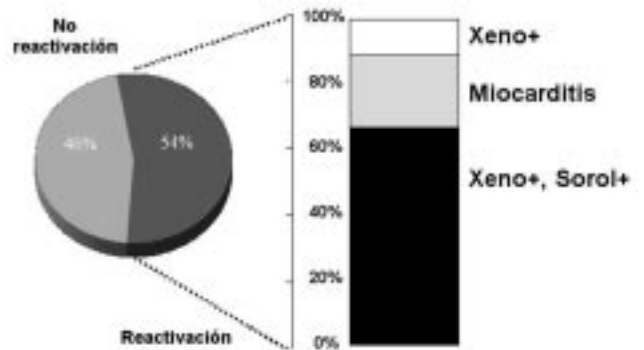


Figura 2. Tasa de reactivación de la enfermedad de Chagas en un sub-grupo de pacientes con bajas dosis de ciclosporina.

Fase 2

El principal objetivo de la fase 2 era el ajuste del protocolo de inmunosupresión a menores dosis para evitar efectos adversos, especialmente, neoplasias.

Al comparar ambas fases, se encontró una diferencia significativa entre el número de la reactivación de Chagas (2,3 por paciente en el primer grupo, y 0,25 en el segundo grupo) y en la sobrevida, la cual obtuvo menores resultados en el grupo con baja dosis de inmunosupresión (p<0,05). No hubo diferencia en el número de episodios de rechazo entre ambos protocolos. Durante el seguimiento se desarrollaron enfermedades malignas en 6 pacientes, de los cuales 5 pertenecían al grupo más reciente (tres linfomas, dos sarcomas de Kaposi y un carcinoma escamoso).

Estos hallazgos permitieron concluir que la reducción de la dosis de ciclosporina estaba asociada a una menor tasa de reactivación de la enfermedad chagásica, de las neoplasias, y mejoraba la sobrevida (Figura 2).

Específicamente sobre las neoplasias, es importante recordar que los agentes inmunosupresores tienen una correlación directa con una mayor incidencia de tumor en esta población. La ciclosporina posee una acción inhibitoria sobre las células T, a través de la interleukina-2, y altera elementos controlando la proliferación de células-B que resultan de infecciones virales o

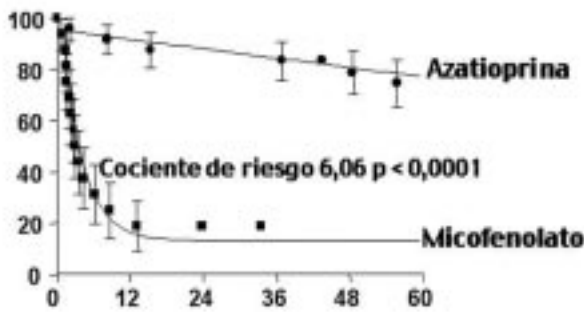


Figura 3. Curva libre de reactivación, comparando dos protocolos de inmunosupresión diferentes. Adaptado de Bacal y col. Am J Transplant 2005;5:2017-2021.

durante los episodios de reactivación del virus latente. De esta manera, predispone a la aparición de linfomas¹³.

Fase 3

Como la enfermedad de Chagas se convirtió en una indicación usual para el trasplante, se ha vuelto necesario, y se ha definido como rutina, el monitoreo de la reactivación del *T-cruzi*.

La infección por *Trypanosoma cruzi* es, específicamente, investigada a la hora de las biopsias endomiocárdicas de rutina, y en sangre si hay sospechas clínicas o de laboratorio de reactivación de enfermedad de Chagas. En nuestra experiencia, investigamos rutinariamente la reactivación en sangre cada 4 meses (hemocultivos, xenodiagnósticos y QBC -técnica cuantitativa de la capa leucocitaria-). Artículos recientes han demostrado que la reacción de la cadena polimerasa podría ser un método sensible y específico para el diagnóstico de la reactivación de Chagas^{14,15}. Dicho diagnóstico se considera cuando el parásito es detectado en sangre o en tejidos con un proceso inflamatorio rodeándolo, en asociación con síntomas o signos atribuibles a la infección por *T-cruzi*. La miocarditis chagásica es diagnosticada por la demostración del parásito rodeado por un infiltrado inflamatorio miocárdico, de acuerdo al criterio de Dallas¹⁶. La parasitemia se diagnostica cuando se detecta el *T-cruzi* en muestras de sangre. Los episodios de parasitemia, miocarditis o reactivación de la enfermedad de Chagas, ya son tratados con una dosis de 5 mg/kg/día de benznidazol por 60 días. El allopurinol, en una dosis diaria de 600-900 mg, es otra opción para tratar la reactivación de la enfermedad de Chagas¹⁷, así como el nifurtimox 8-10 mg/Kg².

Desde el año 2001, hemos incluido micofenolato mofetilo en nuestro protocolo de inmunosupresión en lugar de azatioprina. Luego de este cambio, notamos que el número de episodios de reactivación de la enfermedad de Chagas aumentó. Un análisis prospectivo proveyó esta observación clínica¹⁸. El uso de micofenolato mofetilo no cambió el número de rechazos o de la curva de supervivencia, en comparación al protocolo con azatioprina; sin embargo, aumentó el número de reactivación de enfermedad de Chagas ($p < 0,0001$, rango de riesgo 6,06). Estos hallazgos eran determinantes, permitiéndonos prescribir azatioprina nuevamente sólo para pacientes chagásicos con trasplante cardíaco, en lugar de micofenolato mofetilo. Otro estudio reciente de Bestetti y col. también reveló una alta incidencia de reactivación de la enfermedad de Chagas con inmunosupresión basada en micofenolato mofetilo¹⁹ (Figura 3).

Conclusión

Hoy en día, el trasplante cardíaco para la enfermedad de Chagas es una realidad. Aunque los chagásicos tienen diferentes implicaciones a la hora del trasplante en comparación con otras etiologías, en realidad estas dificultades son bien conocidas, por lo que los tratamientos y las estrategias preventivas también están mejor establecidas. Debe tenerse especial cuidado con las dosis de inmunosupresores, las cuales deben ser diferentes y más bajas que las de otras etiologías.

Referencias bibliográficas

1. Laranja FC, Dias E, Nóbrega G, et al. Chagas's disease: a clinical epidemiologic and pathologic study. *Circulation* 1956;14:1035-1060.
2. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas' disease. *Lancet Infect Dis* 2001;1:92-100.
3. Bocchi EA. Situação atual das indicações e resultados do tratamento cirúrgico da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol* 1994;63:523-530.
4. Feitosa MF, Kriger H. An appraisal of the epidemiology of *Trypanosoma cruzi* serology in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1991;86:159-167.
5. Mocelin AO, Issa VS, Bacal F et al. The influence of aetiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe heart failure: A prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Failure* 2005;7:869-873.
6. Riarte A, Luna C, Sabatiello R, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. *Clin Infect Dis* 1999;29:3:561-567.
7. Altclas J, Sinagra A, Dictar M et al. Chagas' disease in bone marrow transplantation: an approach to preemptive therapy. *Bone Marrow Transplant* 2005;36;2:123-129.
8. Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin A et al. Heart transplantation for chronic Chagas' heart disease. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1727-33.
9. Bocchi EA, Bellotti G, Uip DE et al. Long-term follow-up after heart transplantation in Chagas' disease. *Transplantation Proc* 1993;25:1329-1330.
10. Carvalho VB, Sousa EFL, Vila JHA et al. Heart transplantation in Chagas' disease. *Circulation* 1996;94:1815-1817.
11. Vagelos EA, Fowler MB. Selection of patients for cardiac transplantation. *Cardiol Clin* 1990;8:23-28.
12. Bocchi EA, Fiorelli AI, on behalf of the First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1833-1838.
13. Sheil AG. Cancer after transplantation. *World J Surg* 1986;10:389-396.
14. Maldonado C, Albano S, Vettorazzi L, et al. Using polymerase chain reaction in early diagnosis of re-activated *Trypanosoma cruzi* infection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;12:1345-1348.
15. Diez M, Favaloro L, Bertolotti A et al. Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow-up in heart transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1633-1640.
16. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Human Pathol* 1987;18:619-624.
17. Almeida DR, Carvalho AC, Branco JN, et al. Chagas' disease reactivation after heart transplantation: efficacy of allopurinol treatment. *J Heart Lung Transplant* 1996;10:988-992.
18. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA et al. Mycophenolate mofetil increased Chagas' disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. *Am J Transplant* 2005;5:2017-2021.
19. Bestetti RB, Souza TR, Lima MF, et al. Effects of a mycophenolate mofetil-based immunosuppressive regimen in Chagas' heart transplant recipients. *Transplantation* 2007;84;3:441-442.