Reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes trasplantados por cardiopatía chagásica. Fundación Cardioinfantil 2020.

Autor: LUKAS SALAZAR SIERRA

Trabajo presentado como requisito para optar por el

título de CARDIÓLOGO

Bogotá - Colombia

2021

TÍTULO

Reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes trasplantados por cardiopatía chagásica. Fundación Cardioinfantil 2020.

REALIZADO POR:

Lukas Salazar Sierra

Ramón Medina

María Juliana Rodríguez

Mónica López Pareja

John Alexander Ramírez

TUTORES

María Juliana Rodríguez

Mónica López Pareja

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Postgrados

Especialización en Cardiología

Universidad del Rosario

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Postgrados

Título de la investigación: Reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes trasplantados por cardiopatía chagásica. Fundación Cardioinfantil 2020.

Instituciones participantes: Fundación Cardioinfantil, Instituto de Cardiología

Tipo de investigación: Estudio de tipo cohorte retrospectiva

Investigador principal: Lukas Salazar Sierra

Investigadores asociados: Ramón Medina, María Juliana Rodríguez, Mónica López Pareja, John Alexander Ramírez.

Asesor clínico o temático: Mónica López Pareja

Asesor metodológico: María Juliana Rodríguez

1 Contenido

1. Introducción 7

1.1 Planteamiento del problema 7

1.2 Justificación 8

2. Marco Teórico 9

3. Pregunta de investigación 13

4. Objetivos 13

4.1 Objetivo general 13

4.2 Objetivos específicos 13

5. Formulación de hipótesis 14

6. Metodología 14

6.1 Tipo y diseño de estudio 14

6.2 *Población y muestra* 14

6.3 Criterios de inclusión y exclusión 14

6.3.1 Criterios de inclusión: 14

6.3.2 Criterios de exclusión 14

6.4 Tamaño de muestra 14

6.5 Muestreo 15

6.6 Definición y operacionalización de variables 15

6.6.1 Definiciones: 15

6.6.2 Operacionalización de variables 15

6.7 *Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos* 21

6.8 *Plan de procesamiento de muestras bilógicas* 21

6.9 *Plan análisis de datos* 21

6.10 Plan de manejo de datos 22

6.11 *Alcances y límites de la investigación* 22

7. Aspectos éticos 23

8. Administración del proyecto 23

8.1 Presupuesto 23

8.2 Cronograma 24

9. Resultados 25

Tabla 1. Características de la población. 26

Figura 1. Biopsia endomiocárdica que evidencia miocarditis chagásica con presencia de parásitos de T. cruzi 27

Figura 2. Frecuencia de reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes con historia de trasplante cardiaco por cardiopatía chagásica, en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología 2020 28

Tabla 2. Características diferenciales de los pacientes con reactivación vs sin reactivación 30

Figura 3. Distribución de los esquemas inmunosupresores recibidos por los pacientes con reactivación vs sin reactivación 32

Figura 3. Curva de sobrevida libre de reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes con historia de trasplante cardiaco por cardiopatía chagásica. 33

10. Discusión 33

11. Referencias 36

Anexo 1. Formato único de entrega de productos de investigación 40

Anexo 2. Carta de aval de comité técnico-científico 41

Anexo 3. Carta de aval de comité de ética 42

Resumen

La enfermedad de Chagas es una enfermedad endémica de América Latina con una creciente incidencia en otros países como Estados Unidos, dado el aumento de migrantes desde zonas endémicas. El compromiso cardiaco por enfermedad de Chagas se presenta entre el 20-30% de los pacientes a largo plazo y este puede llegar a manifestarse con falla cardiaca refractaria que requiere manejo con trasplante cardiaco. Teniendo en cuenta la naturaleza infecciosa de la enfermedad y el requerimiento de manejo inmunosupresor del trasplante, ha venido en aumento la preocupación de la reactivación de la enfermedad, con un cada vez mayor número de casos reportados en la literatura médica. Es por esta razón que es de vital importancia evaluar las características de la población trasplantada por enfermedad de Chagas, y las características asociadas a reactivación de la enfermedad. Este trabajo pretende realizar dicha descripción en los pacientes trasplantados de corazón por cardiopatía chagásica en la Fundación Cardioinfantil hasta el año 2020, con el fin de sentar un precedente que favorezca la creación de nuevo estudios que abran puerta a elaboración de protocolos de seguimiento y tratamiento de la reactivación de la enfermedad de Chagas.

Abstract:

Chagas disease is an endemic disease in Latin America, with a growing incidence in other countries like The United States, because of the immigration of people from endemic zones. The cardiac involvement of the disease is present in about 20-30% of the infected patients in the long term and it can later require advanced treatments including heart failure in the setting of an end-stage heart failure. The infectious nature of the disease and the requirement of immune-suppressant therapy after the heart transplant have brought about the concern of the disease reactivation. A growing number of cases have been reported in the medical literature. For this reason, it is extremely important to evaluate the characteristics of the patients suffering from Chagas disease who underwent heart transplant and the describe the aspects related to the reactivation of the disease. This paper pretends to evaluate the patients with diagnosis of chagasic cardiopathy who underwent heart transplant in Fundacion Cardioinfantil, until 2020, looking forward to promoting the creation of more studies that will be cornerstone for elaborating guidelines for the follow up and treatment of the reactivation of Chagas disease.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

La enfermedad de Chagas es una patología procudida por el parásito Trypanozoma cruzi, transmitida principalmente por vía vectorial, por los insectos del género *Triatominae* (1). Otras formas de transmisión han sido igualmente descritas, dentro de las que se encuentra la vía congénita, transfusiones o incluso transmitida por alimentos, sin embargo la transmisión vectorial genera la vasta mayoría de las infecciones tanto en áreas endémicas como en no endémicas (2,3). La enfermedad de Chagas puede comprometer tanto el sistema digestivo como el cardiovascular, produciento megaesófago y megacolon, sin embargo, su complicación más importante es el compromiso cardiaco, llevando desde la generación de arritmias hasta falla cardiaca que puede terminar con la vida del paciente y en ocasiones requiere terapias avanzadas como el trasplante cardiaco (4).

En el mundo, se ha descrito una incidencia de la enfermedad de menos del 1%, sin embargo en América Latina, alcanza incidencias descritas de hasta 4% (3). Estos datos hacen que sea una patología endémica de América Latina, convirtiéndola en una causa importante de trasplante cardiaco (5,6).

Así mismo, el trasplante cardiaco hace referencia a la técnica quirúrgica por medio de la cual se logra reemplazar el corazón malfuncionante de un paciente, por otro en mejores condiciones proviniente de un donante cadavérico sin compromiso cardiaco. Esta técnica se ha convertido en los últimos años en una estrategia terapeutica definitiva para un cada vez mayor número de patologías, que en otros tiempos no hubieran gozado de opciones de tratamiento curativo. Dentro de estas patologías se encuentra la cardiopatía chagásica (1). Uno de los pilares en el manejo de los pacientes que han sido sometidos a un trasplante cardiaco, es el manejo inmunomodulador, con el que se pretende limitar la respuesta inmune propia del receptor contra el órgano trasplantado y así, evitar el rechazo del mismo (7). Sin embargo, esta modulación del sistema inmune del individuo, lo expone a ser más susceptible a todo tipo de infecciones, incluso a reaparición o empeoramiento de infecciones pre-existentes. Existe entonces temor acerca de los riesgos de reactivación de la enfermedad o rechazo del injerto, asociado a los requerimientos de manejo inmunosupresor en estos pacientes(8).

Las manifestaciones y la detección de la enfermedad en la reactivación en estos pacientes puede no ser de presentación usual(9,10), pasando así desaprecibidas en muchos casos y llevando posteriormente a consencuencias muchas veces intratables como disfunción del injerto o complicaciones multisistémicas(11). Es así que es de vital importancia el diagnóstico temprano de

esta condición, por lo que se han desarrollado protocolos para realizar seguimiento por medio de técnicas moleculares que permitan su detección oportuna, dentro de las que se incluye la reacción en cadena de la Polimerasa, con la que se logra detectar y ampliar ADN del parásito y así identificar la presencia del mismo en el individuo trasplantado(12,13).

Las técnicas de PCR para T. cruzi han venido evolucionando en los últimos años, permitiendo realizar tamización para reactivaciones, teniendo en cuenta el aumento de títulos del parásito en sangre o incluso el compromiso del tejido del injerto(12,14,15). Así entonces, estas opciones podrían ser utilizadas para proponer esquemas estandarizados de tamización en guías nacionales.

En la literatura se han descrito tasas de reactivación en América Latina de incluso hasta 90%(15), por lo que se hace crucial estimar la prevalencia de esta complicación. Adicionalmente, se ha descrito que el periodo de mayor riesgo de reactivación recae entre las semanas 11 y 23 posteriores al trasplante(15). Sin embargo, estos datos son tomados de literatura nortamericana y es fundamental lograr registros nacionales a este respecto que permitan evaluar la prevalencia y el comportamiento de la reactivación de la enfermedad de Chagas en la población local trasplantada. Para este propósito se iniciará la evaluación del comportamiento de la reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes trasplantados por cardiopatía chagásica, en la Fundación Cardioinfantil hasta el 2020.

1.2 Justificación

Es importante investigar sobre la prevalencia de reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes trasplantados por cardiopatía chagásica por que la supervivencia en estos pacientes no ha demostrado ser menor a la de aquellos trasplantados por otras patologías, con una sobrevida a 5 años de aproximadamente 70%(8). Sin embargo, la morbilidad asociada a la reactivación de la enfermedad puede representar una carga importante para esta población, especialmente en el contexto de detección tardía de la misma, requiriendo implante de dispositivos para control del ritmo cardiaco, soporte ventricular e incluso retrasplante por rechazo del injerto (15,16), incrementando a su vez los gastos en el sistema de salud.

La gran heterogeneidad en los reportes de las tasas de reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes trasplantados (15) hace necesario realizar una descripción de la experiencia local, con el fin de evaluar el comportamiento de los pacientes trasplantados por cardiopatía Chagásica y los desenlaces en los centros trasplantadores del país, siendo la Fundación Cardioinfantil uno de los principales hospitales con equipo de trasplante cardiaco en la región (17). Hasta el momento no

existen estudios regionales al respecto, por lo que las descripciones que se realicen de forma local en América Latina, servirán de fundamento epidemiológico para otros estudios al respecto (15).

Teniendo en cuenta que el trasplante cardiaco es una técnica terapéutica de relativa reciente aparición, y aún más en pacientes con cardiopatía chagásica, es fundamental evaluar la prevalencia de reactivación de la enfermedad y describir los factores asociados a la misma, con el fin de optimizar el seguimiento y la vigilancia de estos pacientes. Dentro de estos factores se incluyen, no solo los propios del donante y del receptor, sino adicionalmente es de vital importancia describir los tratamientos inmunosupresores que puedan tener mayor asociación con la reactivación de la enfermedad y así poder establecer esquemas de tratamiento específicamente diseñados para la población trasplantada por cardiopatía chagásica.

Adicionalmente, evaluar el desempeño de diferentes técnicas de tamización de reactivación de la enfermedad dará paso a futuros estudios que soporten la estandarización de protocolos de seguimiento para el control de este tipo de complicaciones asociadas al trasplante.

Por esta razón se pretende mediante el presente estudio, describir mediante el uso de PCR para *T. cruzi*, la reactivación de enfermedad de Chagas en los pacientes trasplantados por cardiopatía chagásica en la Fundación Cardioinfantil hasta 2020.

2. Marco Teórico

La parasitosis por *Trypanozoma cruzi*, comúnmente conocida como enfermedad de Chagas (en memoria de su descubridor, el médico Carlos Chagas) (6), representa un problema de salud pública importante en América Latina, teniendo una incidencia de hasta 4% anual (3). En Colombia, los departamentos con mayor número de casos son Santander, Norte de Santander, Cundinamarca, Boyaca, Casanare y Arauca (18). En otras zonas previamente consideradas no endémicas, han venido en aumento el número de casos, posiblemente asociados a los fenómenos migratorios en dichas zonas (2).

La enfermedad es transmitida de forma vectorial, por los insectos de la subfamilia *Triatominae,* que incluye las especies *Triatoma infestans, Rhodnius prolixus* y *Triatoma dimidiate* (conocidos también como triatominos) (6). En menor proporción, se han descrito

transmisiones por vía oral, vertical, transfusional, accidente de laboratorio y trasplante de órgano sólido (6).

El *T. Cruzi* habita en el intestino del triamino y pasa de su forma epimastigote a tripomastigote. Es así como durante la picadura del insecto, se deposita el parásito desde las heces del vector, en su forma tripomastigote, ingresando al torrente sanguíneo del huesped, donde invade células nucleadas y se difierencia a amastigote (3). Varios genotipos del parásito han sido descrito, siendo predoinantes los tipo I y II, de los cuales depende el tropismo por tejido cardiaco u otros tejidos que incluyen las vías digestivas (3,19).

Las manifestaciones de la enfermedad pueden ser de presentación aguda y crónica. Dentro de las formas de presentación aguda, se incluye la miocarditis, el chagoma y el signo de Romaña (edema bipalpebral unilateral, inyección conjuntival y adenomgealias regionales) (3,18). Por otra parte, las manifestaciones crónicas son variables, llegando a presentarse incluso décadas después de la exposición y dependen en gran parte del genotipo y por ende, de la localización geográfica asociada a la distribución de dichos genotipos. En Colombia, se ha reportado principalmente la presencia del genotipo I, por lo que las principales manifestaciones son de tipo cardiaco, que incluyen desde manifestaciones eléctricas como arritmias y trastornos de la conducción, hasta falla cardiaca con deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo, asociado a trastornos segmentarios de la contractlidad y formaciones de aneurismas ventriculares (3,6,16). El compromiso cardiaco se presenta hasta en un 20 – 30% de los pacientes infectados (3).

El diagnóstico está basado principalmente en pruebas serológicas de tipo IgG, por medio de inmunoensayos ELISA o IFI, sin embargo en pacientes inmunocomprometidos o en el seguimiento de reactivaciones de la enfermedad, se utilizan pruebas de tipo PCR para el diagnóstico (3,12,15,16,18). En casos de infección aguda, las pruebas diagnósticas parasitológicas directas son de utilidad (18).

En cuanto al tratamiento, se debe tener en cuenta si se trata de una enfermedad aguda o crónica. Para las formas de presentación aguda, se dispone de tratamientos antiparasitarios como el Nifurtimox y Benznidazol, momento durante el cual se presenta una parasitemia elevada (16) y logrando tasas de curación de hasta el 80-90% (3). Por otro lado, para las formas crónicas no se dispone de un tratamiento específico y el abordaje terapéutico está

enfocado en controlar la progresión del compromiso orgánico de la enfermedad y sus complicaciones asociadas. Es así como los pacientes con cardiopatía chagásica pueden requerir intervenciones terapéuticas tanto farmacológicas, como no farmacológicas que incluyen intervenciones invasivas (3,16,18).

En este orden de ideas, teniendo las manifestaciones de la cardiopatía chagásica, los pacientes pueden requerir manejo farmacológico antiarrítmico o incluso implante de dispositivos como marcapasos o cardiodesfibriladores implantables, para el manejo de arritmias asociadas que incluyen arritmias fatales como la taquicardia ventricular y los bloqueos aurículo-ventriculares (3). Adicionalmente, ya que los pacientes pueden presentar falla cardiaca asociada a disfunción sistólica ventricular, llegan a requerir manejo farmacológico para establecer bloqueo neurohumoral que controle los síntomas, reduzca la necesidad de hospitalizaciones y limite la progresión del deterioro ventricular (16). Sin embargo, a pesar de todas estas intervenciones, los pacientes evolucionan con frecuencia a falla cardiaca refractaria , con índices de mortalidad altos (hasta 84% a 10 años) (6) y requiriendo entonces terapias avanzadas que incluyen los dispositivos de asistencia venricular y el trasplante cardiaco (4,6,16).

Según el instituto nacional de salud de Estados Unidos, el trasplante cardiaco se define como la técnica quirúrgica consistente en reemplazar un corazón disfuncionante por otro sano de un donante cadavérico. En los últimos años esta técnica ha venido en crecimiento y las indicaciones de la misma han venido cambiando conforme a la experiencia y los resultados de la misma han evolucionado (20). Es así como incialmente la cardiopatía chagásica fue durante muchos años una contraindicación para ser receptor de trasplante cardiaco, dada la naturaleza infecciosa de la misma. Sin embargo, hoy en día dicha restricción se ha retirado y la falla cardiaca avanzada por cardiopatía chagásica se ha convertido en una de las indicaciones de trasplante cardiaco (5), logrando tasas de éxito a largo plazo comparables con las del resto de los pacientes con trasplante cardiaco (4).

Se debe tener en cuenta que el trasplante cardiaco involucra la exposición del paciente a un órgano con expresiones inmunológicas ajenas a las propias, reconociéndolo como un elemento extraño y provocando la respuesta imune del paciente frente a dicho órgano, lo que arriesgará de forma casi certera la superviviencia del órgano y determinará el fracaso del

trasplante. Es por esto que el trasplante cardiaco requiere el manejo concomitante con fármacos que logren controlar dicha respuesta inmune, protegiendo así al órgano implantado, del ataque del hospedero (20). Este trataimiento modulador del sistema inmune del paciente tiene dos grandes objetivos. El primero pretende evitar que se produzca una disfunción del órgano trasplantado asociada a la respuesta inmune inicial del paciente durante los primeros días del postoperatorio del trasplante, lo que se conoce como esquema de inducción (20) e incluye medicamentos como el anticuerpo antitimocito policlonales (timoglobulina) (20–22) o el inhibidor del receptor de la interleukina 2 (basiliximab) (20–22). El segundo objetivo busca continuar la modulación del sistema inmune del paciente y así evitar el rechazo inmunológico del órgano a largo plazo, basándose en el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento. Este tratamiento utiliza medicamentos que incluyen más frecuentemente los inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), los antimetabolitos (azatioprina, ácido micofenólico, micofenolato mofetilo), los inhibidores de señales de proliferación (sirolimus, everolimus) y los corticoisteroides (prednisona) (20,22).

Una de las principales preocupaciones que se generan en torno a la inmunosupresión crónica de estos pacientes, es la mayor predisposición a desarrollar complicaciones infecciosas, las cuales incrementan la mortalidad y obligan a realizar ajustes en la terapia inmunosupresora que podría exponer posteriormente al paciente al riesgo de sufrir rechazo del órgano (23). Es así como siendo la enfermedad de Chagas una enfermedad infecciosa por naturaleza, permanece la preocupación acerca del comportamiento de la esta enfermedad en un paciente inmunosuprimido (6). Si bien, con el trasplante cardiaco se elimina el órgano infectado, permanecen remanentes parasitarios en el organismo del paciente, en otros órganos que podrían no presentan manifestaciones clínicas pero que podrían servir como reservorios del parásito (9) y en la literatura médica se han reportado casos de reactivación de la enfermedad en estos pacientes (6,10,11).

La literatura describe la reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes inmunosuprimidos como un aumento en la parasitemia el cual puede ser evaluado ya sea por métodos parasitológicos directos o por RT-PCR (24). En cuanto a pacientes trasplantados no existe una definición específica, sin embargo se ha descrito la reactivación como la aparición de hallazgos clínicos nuevos compatibles con enfermedad de Chagas o en pacientes

asintomáticos, la detección de parásitos en muestras de biopsias endomiocárdicas o en sangre periférica por técnicas como la RT-PCR o incluso se ha descrito la necesidad de evaluar al menos dos pruebas consecutivas con valores positivos. (25,26)

Estas reactivaciones tienen manifestaciones atípicas dada la respuesta inmune alterada en el paciente y pueden incluir la pérdida del corazón trasplantado (6). Dada la dificultad para el reconocimiento de esta reactivación y la relativamente reciente aparición del trasplante cardiaco como técnica terapéutica para los pacientes con cariopatía chagásica, son escasos los datos acerca de los indicaciones y métodos de seguimiento (6). Adicionalmente, teniendo el cuenta el riesgo elevado de pérdida del injerto, es de vital importancia reconocer y detectar a tiempo la reactivación de la enfermedad. Igualmente, la ausencia de información a este respecto, hace que las estrategias terapéuticas de esta condición sean escasas y por ende se carece de guías de manejo claras a este respecto (5,6).

3. Pregunta de investigación

¿Cómo es el comportamiento de la reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes trasplantados por cardiopatía chagásica, en la Fundación Cardioinfantil hasta el 2020?

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Describir el comportamiento de la reactivación de enfermedad de Chagas en los pacientes trasplantados por cardiopatía chagásica en la Fundación Cardioinfantil hasta 2020.

4.2 Objetivos específicos

1. Describir las características socio económicas y demográficas de los pacientes con trasplante cardiaco por cardiopatía chagásica
2. Determinar el tiempo postoperatorio transcurrido entre el trasplante y la reactivación de enfermedad de Chagas, en pacientes con trasplante cardiaco por cardiopatía chagásica
3. Explorar la asociación entre la presencia de positividad de la PCR para *T. cruzi*, con la aparición de signos y síntomas de reactivación de enfermedad de Chagas.

4. Describir los esquemas farmacológicos inmunosupresores utilizados en pacientes con y sin diagnóstico de reactivación de la enfermedad de Chagas e historia de trasplante cardiaco por cardiopatía chagásica.

5. Formulación de hipótesis

No aplica.

6. Metodología

6.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional analítico. Estudio de tipo cohorte retrospectiva

6.2 *Población y muestra*

Todos los pacientes llevados a trasplante cardiaco por cardiopatía chagásica en la Fundación Cardioinfantil hasta diciembre 2020.

6.3 Criterios de inclusión y exclusión

6.3.1 Criterios de inclusión:

Mayores de 18 años

Pacientes llevados a trasplante cardiaco por cardiopatía chagásica

6.3.2 Criterios de exclusión:

Ausencia de datos de seguimiento

Muerte durante intraoperatorio o postoperatorio inmediato (30 días después del trasplante)

6.4 Tamaño de muestra

No aplica

6.5 Muestreo

No aplica

6.6 Definición y operacionalización de variables

6.6.1 Definiciones:

6.6.2 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	**Definición**	**Naturaleza**	**Escala**	**Unidades o categorías**
Mortalidad	Mortalidad de los pacientes	Cualitativa	Nominal	Si, No
Esquema de inducción: basiliximab	Uso de basiliximab como esquema de inducción	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Esquema de inducción: timoglobulina	Uso de timoglobulina como esquema de inducción	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Esquema inmunosupresor previo a reactivación: Micofenolato mofetil	Uso de micofenolato mofetil como medicamento inmunosupresor utilizado al momento de la reactivación	Cualitativa	Nominal	Sí, No

Esquema inmunosupresor previo a reactivación: Ácido micofenólico	Uso de ácido micofenólico como medicamento inmunosupresor utilizado al momento de la reactivación	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Esquema inmunosupresor previo a reactivación: tacrolimus	Uso de tacrolimus como medicamento inmunosupresor utilizado al momento de la reactivación	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Esquema inmunosupresor previo a reactivación: sirolimus	Uso de sirolimus como medicamento inmunosupresor utilizado al momento de la reactivación	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Esquema inmunosupresor previo a reactivación: azatioprina	Uso de azatioprina como medicamento inmunosupresor utilizado al momento de la reactivación	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Esquema inmunosupresor previo a reactivación: corticoides	Uso de corticoides como medicamento inmunosupresor utilizado al momento de la reactivación	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Esquema inmunosupresor previo a reactivación: ciclosporina	Uso de ciclosporina como medicamento inmunosupresor utilizado al momento de la reactivación	Cualitativa	Nominal	Sí, No

Tiempo hasta reactivación	Tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la reactivación	Cuantitativa	Continua	Meses
Edad	Edad al momento del trasplante	Cuantitativa	Continua	Años
Sexo	Sexo del paciente	Cualitativa	Nominal	1. Masculino 2. Femenino
Estrato socioeconómico	Estrato socioeconómico del paciente	Cualitativa	Ordinal	1, 2, 3, 4, 5, 6
Escolaridad	Escolaridad del paciente	Cualitativa	Ordinal	1. Ninguna 2. Primaria 3. Secundaria 4. Universtiario 5. Postuniversitario 6. Tecnológico
Asegurador	Asegurador de salud del paciente	Cualitativa	Nominal	1. Subsidiado 2. Contributivo 3. Particular 4. Especial 5. Vinculado
Otras complicaciones infecciosas	Presencia o ausencia de otras complicaciones infecciosas documentadas en la historia clínica posterior al trasplante	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Signos clínicos de rechazo del injerto	Presencia de signos clínicos de rechazo del injerto al momento de la reactivación	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Signos paraclínicos de	Presencia de signos paraclínicos de rechazo	Cualitativa	Nominal	Sí, No

rechazo del injerto	del injerto al momento de la reactivación			
PCR T. Cruzi cuantitativa	Seguimiento con PCR cuantitativa realizado	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Positividad de PCR T. Cruzi cuantitativa	Seguimiento con PCR cuantitativa con resultado positivo	Cualitativa	Nominal	Sí, No
PCR T. Cruzi cualitativa	Seguimiento con PCR cualitativa realizado	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Manejo con antiparasitarios	Recibió manejo con antiparasitarios posterior al diagnóstico de reactivación	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Departamento de nacimiento	Departamento de nacimiento del paciente	Cualitativa	Nominal	1. Amazonas 2. Antioquia 3. Arauca 4. Atlántico 5. Bogotá D.C. 6. Bolívar 7. Boyacá 8. Caldas 9. Caquetá 10. Casanare 11. Cauca 12. Cesar 13. Chocó 14. Córdoba 15. Cundinamarca 16. Guainía 17. Guaviare 18. Huila

				19. La Guajira 20. Magdalena 21. Meta 22. Nariño 23. Norte de Santander 24. Putumayo 25. Quindío 26. Risaralda 27. San Andrés y Providencia 28. Santander 29. Sucre 30. Tolima 31. Valle del Cauca 32. Vaupés 33. Vichada
Departamento de residencia	Departamento de residencia del paciente	Cualitativa	Nominal	1. Amazonas 2. Antioquia 3. Arauca 4. Atlántico 5. Bogotá D.C. 6. Bolívar 7. Boyacá 8. Caldas 9. Caquetá 10. Casanare 11. Cauca 12. Cesar 13. Chocó 14. Córdoba 15. Cundinamarca 16. Guainía 17. Guaviare 18. Huila 19. La Guajira

				20. Magdalena 21. Meta 22. Nariño 23. Norte de Santander 24. Putumayo 25. Quindío 26. Risaralda 27. San Andrés y Providencia 28. Santander 29. Sucre 30. Tolima 31. Valle del Cauca 32. Vaupés 33. Vichada
Comorbilidades al momento del trasplante: Hipertensión arterial	Presentó diagnóstico de hipertensión arterial al momento del trasplante	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Comorbilidades al momento del trasplante: Diabetes Mellitus	Presentó diagnóstico de diabetes mellitus al momento del trasplante	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Comorbilidades al momento del trasplante: Dislipidemia	Presentó diagnóstico de dislipidemia al momento del trasplante	Cualitativa	Nominal	Sí, No
Comorbilidades al momento del trasplante: Tabaquismo	Presentó diagnóstico de tabaquismo al momento del trasplante	Cualitativa	Nominal	Sí, No

Comorbilidades al momento del trasplante: enfermedad renal crónica	Presentó diagnóstico de enfermedad renal crónica al momento del trasplante	Cualitativa	Nominal	1. Estadío 1 2. Estadío 2 3. Estadío 3a 4. Estadío 3b 5. Estadío 4 6. Estadío 5

6.7 *Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos*

- Se contó con una base de datos recogida por el servicio de Falla Cardiaca de la Fundación Cardioinfatil, en la que se incluyó la información acerca de los pacientes con trasplante cardiaco del hospital y que contó con los datos necesarios para el análisis de las variables a analizar.
- La digitación de la información recolectada se realizó por parte de los miembros del trabajo de investigación.
- El uso de la información de dicha base de datos ha sido aprobado previamente por el comité de ética de la Fundación Cardioinfantil.

6.8 *Plan de procesamiento de muestras bilógicas*

No aplica

6.9 *Plan análisis de datos*

Teniendo en cuenta que se trata de un estudio con intención descriptiva, se realiza un análisis univariado que permite la caracterización de los pacientes llevados a trasplante cardiaco por cardiopatía chagásica con evidencia de reactivación de la enfermedad. Los datos se expresan en porcentajes. Se realiza una curva de Kaplan-Meier de sobrevida libre de reactivación de la enfermedad para el análisis del tiempo de reactivación.

6.10 Plan de manejo de datos

La información recolectada y los datos analizados, son almacenados a corto plazo en un documento de Google Docs, al que únicamente tienen acceso los investigadores del trabajo actual, los cuales igualmente realizan el análisis epidemiológico de los datos.

Los investigadores del trabajo actual son responsables por la custodia de los datos recolectados en la base de datos de trasplante cardiaco, así como del análisis de los mismos, de su interpretación y la divulgación final de los resultados.

Una vez concluída la investigación, los resultados han sido documentados en un documento final con miras a ser publicado en una revista científica y los datos fuente de información permanecen únicamente en las listas del servicio de Falla Cardiaca de la Fundación Cardioinfantil.

6.11 *Alcances y límites de la investigación*

Este proyecto de investigación tendrá como resultado la publicación de un artículo en una revista científica y será el primer paso para una serie de nuevos proyectos de investigación con miras a participación en revistas y congresos internacionales de las sociedades de trasplante cardiopulmonar a nivel mundial.

Se pretende con el estudio actual, obtener nuevas hipótesis que permitan la creación de protocolos institucionales sobre seguimiento y tratamiento de reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes trasplantados por cardiopatía chagásica, para ser inicialmente propuesto en la Fundación Cardioinfantil.

Teniendo en cuenta el propósito puramente descriptivo del estudio actual, no será posible establecer relaciones causales específicas definiitivas entre las diferentes variables y la reactivación de la enfermedad de Chagas en esta población y se requerirán estudios adicionales, en lo posble de tipo multicéntrico y con poblaciones de estudio mayores, que permitan resultados de asociación más fuertes.

Posterior a los resultados del trabajo actual y basado en los mismos, se realizará una encuesta a los diferentes centros trasplantadores cardiacos del país, con el fin de realizar un estudio

multicéntrico que permita una caracterización del comportamiento de la reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes con trasplante cardiaco.

7. Aspectos éticos

-Datos personales: El proyecto de investigación actual podría contener datos personales dada el pequeño tamaño de la población en estudio, sin embargo no se contempló el uso de datos personales sensibles. El titular de los datos fue el Paciente, el responsable y el encargado fueron los autores del proyecto de investigación (Lukas Salazar, Ramón Medina, María Juliana Rodríguez, John Ramírez, Mónica López)

-Vulnerabilidad: No existió vulnerabilidad en los pacientes objeto de estudio del proyecto de investigación.

-Consentimiento informado: Dado que no se contempló el uso de datos personales sensibles, el proyecto de investigación no requirió consentimiento informado.

-Riesgo: Se contempló que el trabajo de investigación actual fue de riesgo mínimo, teniendo en cuenta que no se contempló contacto con los pacientes y toda la información fue tomada a partir de datos consignados previamente en la historia clínica electrónica de la Fundación Cardioinfantil.

-Titularidad:

- Los potenciales productos del proyecto de investigación actual incluyen tesis de grado, pósters y artículos para publicar en revista científica
- La titularidad fue de todo aquel que haya participado en al menos el 50% del producto de investigación o en la idea de investigación inicial.

-La base de datos obtenida será guardada hasta finalizar el estudio, es decir hasta la publicación final del mismo.

-Posterior a la publicación final del artículo, se elimiarán todos los archivos descritos previamente en el protocolo del estudio que contienen la base de datos, los cuales estarán en documentos de Google Docs y a los que tendrán acceso únicamente los investigadores del trabajo actual

8. Administración del proyecto

8.1 Presupuesto

Elemento	Actividad	Tipo Unidad	Unidades	Costo Unidad	Subtotal

		Cobrada			
Recolector	Recolección de datos de historia clínica y encuesta telefónica	Horas	200 horas	$10.000	$ 2.000.000
Consultor Epidemiólogo	Especialista en metodología de la investigación	Horas	24 horas	$100.000	$2.400.000
Consultor Bioestadístico	Especialista en bioestadística	Horas	24 horas	$60.000	$1.440.000
Consultor Redacción y Estilo	Redacción de documento de publicación científica	Palabra	2.500 palabras	$200	$500.000
Computador	Equipos de registro y procesamiento de datos	Equipo	2	$1.500.000	3.000.000
Papelería	Registro y aplicación de encuetas	Paquete de 500 hojas	2	$25.000	$50.000
Divulgación	Sometimiento a revista de investigación científica	Sometimiento	1	$5.500.000	$5.500.000
Total					**$14.890.000**

8.2 Cronograma

Actividad	Meses										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Realización de protocolo de investigación	X	X									
Sometimiento del protocolo al comité			X	X							
Correcciones del protocolo					X	X	X				
Recolección de información								X	X		
Tabulación de datos										X	
Análisis de datos										X	
Redacción del documento final											X
Entrega del primer borrador del artículo											X
Entrega artículo final / Sometimiento a publicación											X

9. Resultados

Se analizaron todos los pacientes con trasplante cardiaco en seguimiento en la Fundación Cardionfantil – Instituto de Cardiología, de los cuales 15 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, con historia de trasplante cardiaco por cardiopatía chagásica.

9.1 Características de la población

De los 15 pacientes incluídos en el estudio, la edad al momento del trasplante presentó una mediana (rango intercuartílico) de 54 (43 – 56) años, siendo la mayoría hombres (67%) y pertenecientes al régimen contributivo (93%). En cuanto a la escolaridad, la mayoría de los pacientes habian realizado la primaria completa (47%) y solo 1 paciente se presentó sin escolaridad. Se evaluaron los departamentos de nacimiento y residencia actual de todos los pacientes, siendo el departamento de naciemiento más frecuente Boyacá (40%) y el departamento de residencia actual más frecuente Bogotá D.C (53%). La totalidad de los pacientes fueron naturales de zonas endémicas para Chagas, mientras que solo un 47% reside actualmente en dichas zonas endémicas.

La mortalidad al momento del cierre del estudio fue del 0%. La mitad de los pacientes cursaron con complicaciones infecciosas de diferentes etiologías desde el trasplante y 3 pacientes (25%) presentaron algún episodio de rechazo del injerto. Al momento del trasplante las comorbilidades más frecuentemente presentadas fueron enfermedad coronaria (13%) y dislipidemia (13%). (Tabla 1)

Tabla 1. Características de la población.

Tabla 1. Características de la población	Total
Variable	N = 15
Edad al trasplante (mediana [IQR])	54 [43 - 56]
Sexo n (%)	
Femenino	5 (33,3)
Masculino	10 (66,7)
Tipo de asegurador n (%)	
Contributivo	14 (93,3)
Subsidiado	1 (6,7)
Departamento de Nacimento n (%)	
Boyacá	6 (40)
Casanare	2 (13,3)
Cundinamarca	3 (20)
Norte de Santander	2 (13,3)
Santander	2 (13,3)
Departamento de Residencia n (%)	
Arauca	1 (6,7)
Bogotá D. C.	8 (53,3)
Boyacá	2 (13,3)
Casanare	1 (6,7)
Cundinamarca	2 (13,3)
Norte de Santander	1 (6,7)
Escolaridad n (%)	
Ninguna	1 (6,7)
Primaria	7 (46,7)
Secundaria	4 (26,7)
Tecnológico	1 (6,7)
Universitario	1 (6,7)
Postuniversitario	1 (6,7)
Inmunosupresor n (%)	
Micofenolato Mofetilo	8 (53,3)
Ácido Micoefenólico	1 (6,7)
Tacrolimus	7 (46,7)
Everolimus	1 (6,7)
Sirolimus	0 (0)
Azatioprina	5 (33,3)
Corticoides	8 (53,3)
Ciclosporina	8 (53,3)
Comorbilidades n (%)	
Hipertensión	0 (0)
Diabetes Mellitus	1 (6,7)
Enfermedad coronaria	2 (13,3)
Dislipidemia	2 (13,3)
Tabaquismo	1 (6,7)
Enfermedad Renal Crónica	
Estadío 1	1 (6,7)
Estadío 2	10 (66,7)
Estadío 3a	4 (26,7)
Estadío 3b	0 (0)
Estadío 4	0 (0)
Estadío 5	0 (0)
PCR para *T. cruzi* cualitativa en seguimiento n (%)	
Positiva	8 (53,3)
Negativa	4 (26,7)
No realizada	3 (20)
Mortalidad al seguimiento por cualquier causa n (%)	
Sí	0 (0)
No	15 (100)

9.2 *Comportamiento de la reactivación de enfermedad de Chagas*

En cuanto a la evaluación de reactivación de enfermedad de Chagas en la población estudiada, se evaluó la presencia de estudios de tipo RT-PCR cualitativo o cuantitativo para *T. cruzi* en el seguimiento post trasplante para determinar la presencia o no de reacitvación. Durante la recolección de datos, no se encontró ningún paciente con prueba de tipo cuantitativa y todos los pacientes fueron seguidos con pruebas de tipo cualitativa. De esta última, se encontró como positiva en el periodo postrasplante e interpretada como reactivación en 8 pacientes (53%) y negativa en 4 pacientes (27%), con 3 pacientes (20%) que no cuentan con RT-PCR para *T. cruzi* de control. En 2 pacientes no se realizaron pruebas de RT-PCR para *T. cruzi* durante el seguimiento, el diagnóstico de reactivación se realizó por hallazgos de miocarditis chagásica aguda en la biopsia endomiocárdica de seguimiento (Figura 1).

Figura 1. Biopsia endomiocárdica que evidencia miocarditis chagásica con presencia de parásitos de T. cruzi

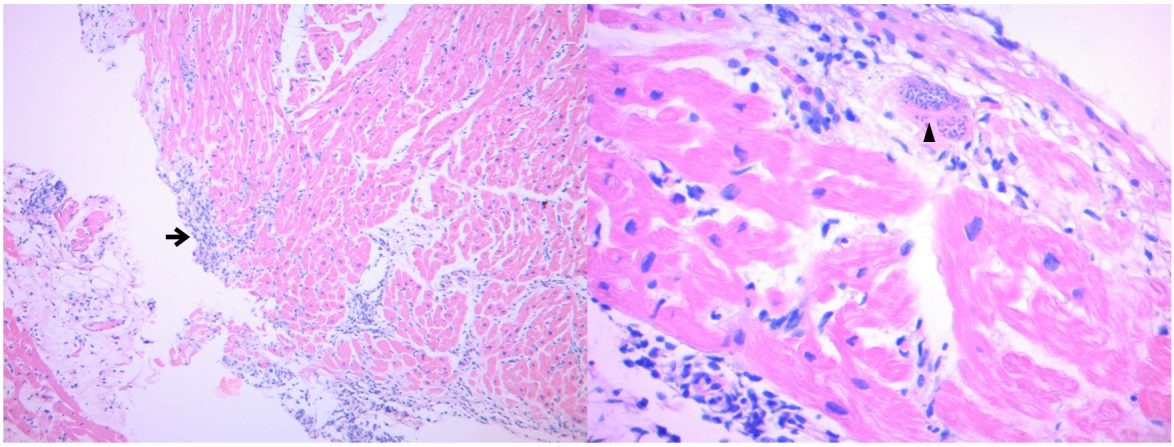
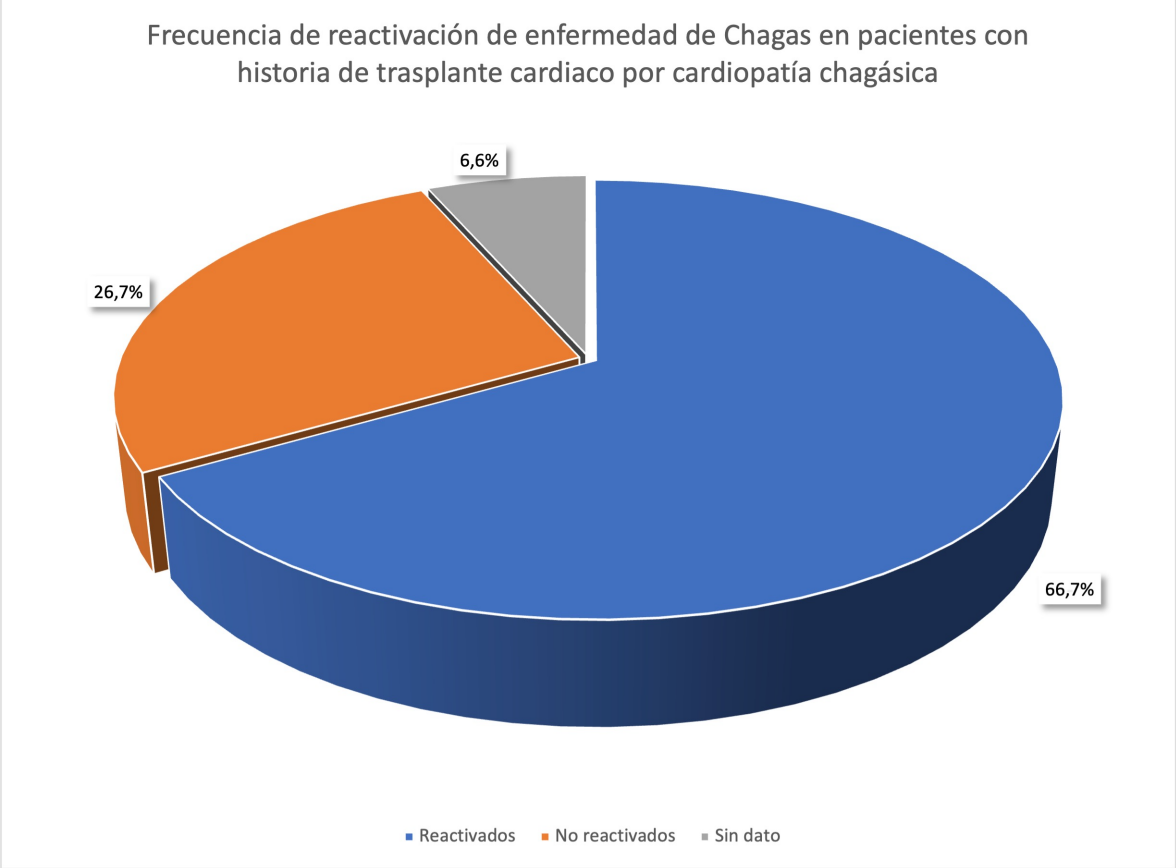


Figura 1. Biopsia endomiocárdica de injerto cardiaco que muestra hallazgos compatibles con miocarditis chagásica. a. Bajo aumento (10X) donde se evidencia infiltrado inflamatorio intersticial (flecha). b. Gran aumento (40X) donde se evidencia célula con acúmulo de parásitos *T. cruzi* (cabeza de flecha).

Igualmente, en uno de los pacientes con reactivación diagnosticada mediante RT-PCR cualitativa para *T. cruzi*, se confirmó la reactivación con evidencia de miocarditis chagásica aguda en la biopsia endomiocárdica realizada concomitantemente. Con estos datos se considera entonces que en total 10 de los 15 pacientes incluidos en el estudio, cursaron con reactivación de enfermedad de Chagas en el periodo postrasplante, representando una frecuencia de 66,7% para nuestra cohorte (Figura 2).

Figura 2. Frecuencia de reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes con historia de trasplante cardiaco por cardiopatía chagásica, en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología 2020



De los 10 pacientes considerados con reactivación de enfermedad de Chagas en el periodo postrasplante cardiaco, el 50% fueron hombres y todos presentaron asegurador de tipo contributivo (Tabla 2). Boyacá y Cundinamarca fueron los departamentos de nacimiento de los pacientes más frecuentes, con el 30% cada uno y en cuanto a la procedencia, Bogotá fue el lugar de residencia más común, en un 60% de los pacientes. La escolaridad más presenciada en este grupo fue la primaria completa en 5 pacientes (50%). Adicionalmente, en este grupo de pacientes con reactivación de enfermedad de Chagas, la edad al momento de trasplante presentó una mediana (rango intercuartílico) de 53,5 (42,5 – 57,2) años, cuyas comorbilidades más frecuentemente presentadas al momento del trasplante fueron enfermedad coronaria y dislipisemia. Adicionalmente, el 40% de estos pacientes presentaron durante el periodo de seguimiento postrasplante episodios de rechazo del injerto y el 60% presentaron complicaciones infecciosas asociadas de otras etiologías, tanto virales como bacterianas. El 100% de los pacientes recibieron manejo antiparasitario con benznidazol.

Por otra parte, de los 5 pacientes sin evidencia de reactivación de enfermedad de Chagas, todos fueron hombres y la mayoría con asegurador de tipo contributivo. Al momento del trasplante la edad presentó una mediana (rango intercuartílico) de 55 (45,5 – 57) años y las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes mellitus, dislipidemia y tabaquismo. Los departamentos de nacimiento de los pacientes fueron Boyacá y Santander y la mayoría residen actualmente en Boyacá y Bogotá, notándose en este respecto que todos son naturales de zonas endémicas y un 40% ya no residen en la actualidad en dichas zonas endémicas. La escolaridad de estos pacientes fue principalemtne primaria completa y secundaria completa. En estos pacientes, solo uno presentó evidencia de rechazo del injerto y 40% de los pacientes cursaron con complicaciones infecciosas asociadas. (Tabla 2).

Tabla 2. Características diferenciales de los pacientes con reactivación vs sin reactivación

Tabla 2. Características diferenciales de los pacientes con reactivación vs sin reactivación	Pacientes con reactivación	Pacientes sin reactivación
Variable	N = 10	N = 5
Edad al trasplante (mediana [IQR])	53,5 [42,5 - 57,2]	55 [45,5 - 57]
Sexo n (%)		
Femenino	5 (50)	0 (0)
Masculino	5 (50)	5 (100)
Tipo de asegurador n (%)		
Contributivo	10 (100)	4 (80)
Subsidiado	0 (0)	1 (20)
Departamento de Nacimento n (%)		
Boyacá	3 (30)	3 (60)
Casanare	2 (20)	0 (0)
Cundinamarca	3 (30)	0 (0)
Norte de Santander	2 (20)	0 (0)
Santander	0 (0)	2 (40)
Departamento de Residencia n (%)		
Arauca	0 (0)	1 (20)
Bogotá D. C.	6 (60)	2 (40)
Boyacá	0 (0)	2 (40)
Casanare	1 (10)	0 (0)
Cundinamarca	2 (20)	0 (0)
Norte de Santander	1 (10)	0 (0)
Escolaridad n (%)		
Ninguno	0 (0)	1 (20)
Primaria	5 (50)	2 (40)
Secundaria	2 (20)	2 (40)
Tecnológico	1 (10)	0 (0)
Universitario	1 (10)	0 (0)
Postuniversitario	1 (10)	0 (0)
Inmunosupresor n (%)		
Micofenolato Mofetilo	4 (40)	4 (80)
Ácido Micoefenólico	1 (10)	0 (0)
Tacrolimus	5 (50)	2 (40)
Everolimus	1 (10)	0 (0)
Sirolimus	0 (0)	0 (0)
Azatioprina	4 (40)	1 (20)
Corticoides	7 (70)	1 (20)
Ciclosporina	5 (50)	3 (60)
Comorbilidades n (%)		
Hipertensión	0 (0)	0 (0)
Diabetes Mellitus	0 (0)	1 (20)
Enfermedad coronaria	2 (20)	0 (0)
Dislipidemia	1 (10)	1 (20)
Tabaquismo	0 (0)	1 (20)
Enfermedad Renal Crónica		
Estadío 1	0 (0)	1 (20)
Estadío 2	7 (70)	3 (60)
Estadío 3a	3 (30)	1 (20)
Estadío 3b	0 (0)	0 (0)
Estadío 4	0 (0)	0 (0)
Estadío 5	0 (0)	0 (0)
Rechazo del injerto n (%)		
Sí	4 (40)	1 (20)
No	6 (60)	4 (80)
Síntomas y signos relacionados con reactivación de enfermedad de Chagas n (%)		
Sí	3 (30)	N/A
No	7 (70)	N/A

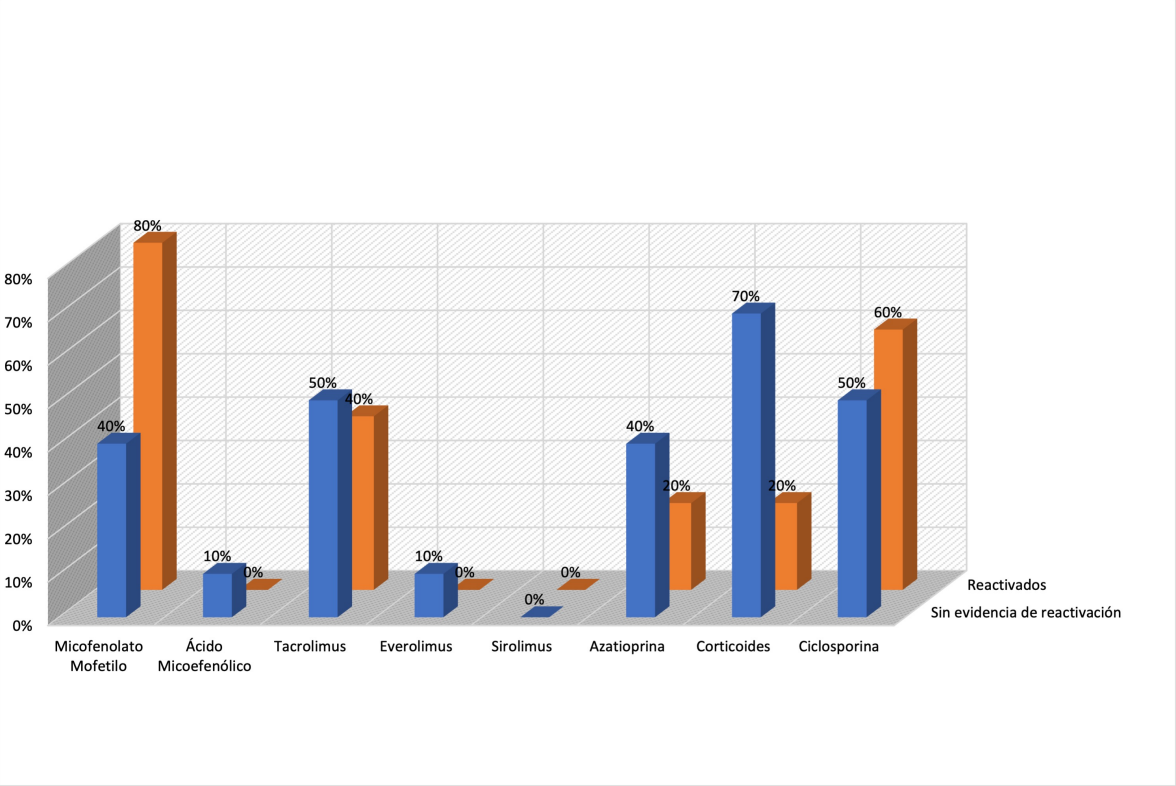
9.3 Presencia de alteraciones clínicas asociadas a la reactivación

Solo el 30% de los pacientes presentaron clínica asociada a la reactivación, dada principalamete por disnea y descompensación de falla cardiaca (Tabla 2). Uno de los pacientes con reactivación de enfermedad de Chagas tratado con benznidazol y quien negativizaó la parasitemia, presentó tras un año de seguimiento una nueva RT-PCR cualitativa para T. cruzi positiva, para la cual no recibió tratamiento dada ausencia de síntomas; no describieron complicaciones ni mortalidad relacionada con el no tratamiento.

9.3 Esquemas inmunosupresores

En la revisión de los medicamentos inmunomoduladores recibidos por los pacientes del estudio, todos recibieron manejo inmunosupresor y de éstos, la ciclosporina, el micofenolato mofetilo y los corticoides fueron los más comúnmente administrados. En el análisis según presencia o ausencia de reactivación, dentro de los esquemas inmunosupresores recibidos por los pacientes con evidencia de reactivación, el medicamento más comúnmente encontrado fueron los corticoides, la ciclosporina y el tacrolimus. Por otra parte, en los pacientes sin evidencia de reactivación, los medicamentos inmunosupresores más frecuentemente utilizados fueron el micofenolato mofetilo, la ciclosporina y el tacrolimus. (Figura 3).

Figura 3. Distribución de los esquemas inmunosupresores recibidos por los pacientes con reactivación vs sin reactivación

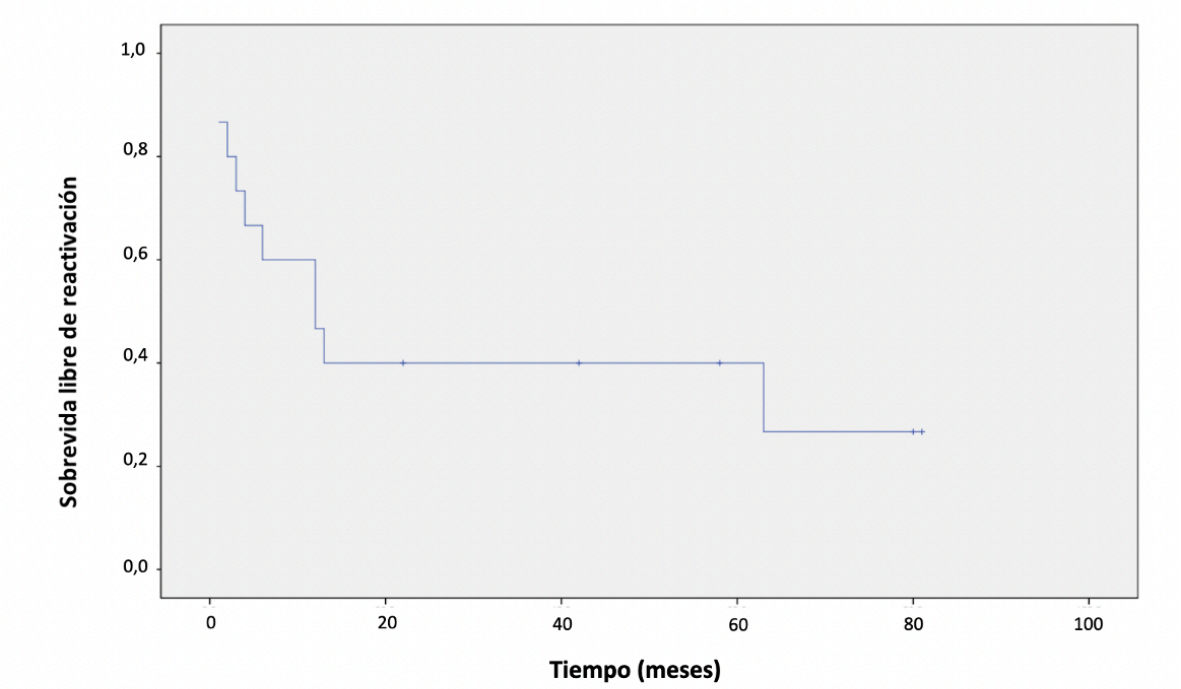


Adicionalmente, no fue posible recolectar información en cuanto a el esquema de inducción de inmunosupresión utilizado al momento del trasplante, al igual que los datos de fracción de eyección del ventrículo izquierdo pre y post reactivación, dada la ausencia de datos al respecto en las historias clínicas de los pacientes evaluados.

9.4 Tiempo hasta reactivación

Al analizar el tiempo transcurrido entre el trasplante cardiaco y la fecha de reactivación de la enfermedad de Chagas, dada por positividad en la prueba de RT-PCR cualitativa para *T. cruzi*, el 80% de las reactivaciones se presentaron durante el primer año del post trasplante, con solo dos pacientes reactivados posterior al primer año. La mediana del tiempo a reactivación de enfermedad de Chagas post-transplante es de 12 meses (IC95%: 3,16 – 20,8). (Figura 4).

Figura 3. Curva de sobrevida libre de reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes con historia de trasplante cardiaco por cardiopatía chagásica.



La mediana del tiempo a reactivación de Chagas post-transplante es de 12 meses (IC95%: 3,16 – 20,8).

10. Discusión

10.1 Características de la población

El pequeño tamaño de nuestra población limita la realización de conclusiones detalladas sobre las características de la misma. Sin embargo, llama la atención que el 40% de los pacientes con reactivación de la enfermedad de Chagas continuan viviendo en zonas endémicas de la enfermedad, por lo que podría generarse la duda si los casos se tratan de reactivaciones o de reinfecciones, al cursar con manifestaciones similares a la infección aguda (3,6,18,25). Es de anotar igualmente que, tan solo un 30% de los pacientes con reactivación presentaron alteraciones clínicas asociadas y el resto fueron asintomáticos. Adicionalmente, nuestro estudio evidenció una mayor proporción de rechazos del injerto y complicaciones infecciosas en los pacientes del grupo de reactivación de la enfermedad, posiblemente asociados al requerimiento de ajustes del tratamiento inmunosupresor.

Desafortunadamente, no se lograron obtener datos suficientes para evaluar las alteraciones ecocardiográficas o imagenológicas antes y después del diagnóstico y tratamiento de la reactivación.

10.2 Reactivación de enfermedad de Chagas. Comparación con la evidencia mundial

La creciente necesidad del uso de terapias avanzadas para la cardiopatía chagásica, incluyendo el trasplante cardiaco (1), ha hecho que surjan nuevas manifestaciones dentro del espectro de la enfermedad de Chagas, tal y como lo es la reactivación de dicha enfermedad en el paciente inmunocomprometido posterior al trasplante. Autores como Montgomery *et al.* (15) en los Estados Unidos y Vieira Moeira *et al.* (25) en Brasil, han descrito prevalencias de reactivación de enfermedad de hasta 90% al primer y segundo año, lo cual concuerda con nuestro hallazgo de una frecuencia de reactivación de enfermedad de Chagas de 66,7% en pacientes con historia de trasplante cardiaco por cardiopatía chagásica pertenecientes a nuestra cohorte. Adicionalmente, y al igual que lo documentan dichos aurtores, el periodo de mayor riesgo para presentar reactivación de la enfermedad es el primer año post trasplante, siendo en nuestro estudio el periodo en el que se presenta el 80% de las reactivaciones. En nuestro estudio la mortalidad fue del 0% incluso en los pacientes con historia de reactivación, es de resaltar que el paciente con el tiempo de seguimiento máximo fue de 11 años.

10.3 Diagnóstico y tratamiento de reactivación

En cuanto al proceso diagnóstico de la reactivación de enfermedad de Chagas, nuestro estudio solo logró incluir datos de RT-PCR cualitativa. El hecho de no contar con pruebas cuantitativas podría limitar la interpretación de los resultados, teniendo en cuenta que la mayoría de la definiciones de reactivación incluyen pruebas cuantitativas. (25,26). Por otra parte, cabe resaltar el papel del diagnóstico a través de los hallazgos en las biopsias endomiocárdicas de control, ya que en dos de los pacientes de nuestra serie, no se cuenta con resultado de RT-PCR que complete la definición diagnóstica de reactivación pero que a todas luces, el hallazgo de miocarditis chagásica en un estudio histopatológico debe ser considerado como compatible con reactivación y requiere el respectivo manejo.

Todos los pacientes recibieron manejo antiparasitario con benznidazol en el momento del diagnóstico de la reactivación, sin eventos de mortalidad asociada. Teniendo en cuenta la alta frecuencia de reactivación, se ha generado la propuesta de administrar benznidazol como profilaxis durante el trasplante (27), sin embargo otros autores desaconsejan esta práctica debido a su ineficacia en

infecciones latentes y el riesgo de toxicidad asociada al medicamento (28). Además, en nuestro estudio uno de los pacientes presentó un segundo evento de reactivación para el que no recibió manejo antiparasitario, sin presentar complicaciones hasta el momento del cierre del estudio. Este último evento genera el interrogante si es necesario dar manejo a todas las reactivaciones o si se requiere establecer parámetros clínicos o paraclínicos que permitan definir cuáles pacientes se benefician de recibir el manejo y cuáles no. Así mismo, estos parámetros podrían servir como referencia para hacer el seguimiento de evaluación de respuesta al tratamiento. Estos datos podrían ser fundamentales para incluir en investigaciones futuras, que permitan determinar cambios paraclínicos previos a las manifestaciones clínicas y que permitan orientar el beneficio de la instauración del manejo antiparasitario.

10.4 Inmunosupresión y reactivación de Chagas

El hecho de que la mayoría de las reactivaciones se presenten durante el primer año hace necesario revisar los esquemas de inducción de inmunosupresión durante el trasplante cardiaco, sin embargo desafortunadamente no fue posible obtener dicho dato en el estudio actual. En cuanto a los esquemas de mantenimiento de inmunosupresión, nuestro trabajo muestra que el 80% de los pacientes sin evidencia de reactivación utilizaron micofenolato mofetilo y tan solo el 40% de los reactivados lo utilizaron al momento de la reactivación, resultados opuestos a los descritos por Campos et al. (29) quienes sugieren este medicamento como posible factor de riesgo para reactivación de enfermedad de Chagas. Igualmente, nuestro estudio muestra que los medicamentos más frecuentemente encontrados en el esquema inmunosupresor de los pacientes con reactivación de enfermedad de Chagas son la ciclosporina, el tacrolimus y los corticoides. Se deberían realizar ensayos clínicos aleatorizados que permitan aclarar estas relaciones y así poder definir esquemas de mantenimiento inmunosupresor que dimisnuyan el riesgo de reactivaciones de la enfermedad, así como estudios que evalúen la relación entre reactivación y los esquemas de inducción de inmunosupresión.

Estos hallazgos abren la puerta para generar consciencia sobre la importancia de hacer un estudio multicéntrico con todos los centros trasplantadores de la zona para establecer exactamente la prevalencia de reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes con trasplante cardiaco por cardiopatía chagásica en nuestra región y definir así protocolos de seguimiento y diagnóstico de reactivación de la enfermedad y esquemas de manejo protocolizados.

10.5 Limitaciones el estudio

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen primero el diseño de tipo observacional, así como el tamaño de la población analizada, lo cual no permite realizar asociaciones de causalidad ni factores de riesgo claros para reactivación de enfermedad de Chagas, e igualmente imposibilita realizar cálculos de prevalencia.. Sin embargo, a este último respecto, cabe resaltar que se trata de una patología de reciente aparición y con pocos datos de la misma en la literatura tanto mundial como local, por lo que estudios iniciales como el actual permiten conceptos iniciales sobre la frecuencia de presentación en nuestra población.

Segundo, no se lograron incluir datos de RT-PCR para *T. cruzi* cuantitativa que permita cumplir estrictamente con las definiciones de reactivación de enfermedad de Chagas disponibles en la literatura hasta el momento.

Tercero, no se cuenta con datos paraclínicos que permitan evaluar posibles alteraciones subclínicas asociadas a la reactivación.

11. Referencias

1. Benatti RD, Oliveira GH, Bacal F. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy. J Hear Lung Transplant. 2017;36(6):597–603.

2. Montgomery SP, Starr MC, Cantey PT, Edwards MS, Meymandi SK. Neglected parasitic infections in the United States: Chagas disease. Am J Trop Med Hyg. 2014;90(5):814–8.

3. Bern C. Chagas' Disease. N Engl J Med. 2015;373(5):456–66.

4. Ramalho AR, Prieto D, Franco F, Antunes MJ. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy. Rev Port Cardiol. 2017;36(11):871.e1-871.e4.

5. Kransdorf EP, Czer LSC, Luthringer DJ, Patel JK, Montgomery SP, Velleca A, et al. Heart transplantation for chagas cardiomyopathy in the United States. Am J Transplant. 2013;13(12):3262–8.

6. Vieira JL, Távora FRF, Sobral MGV, Vasconcelos GG, Almeida GPL, Fernandes JR, et al. Chagas Cardiomyopathy in Latin America Review. Curr Cardiol Rep. 2019;21(2).

7. Birati EY, Rame JE. Post-heart transplant complications. Crit Care Clin. 2014;30(3):629–37.

8. Godoy HL, Guerra CM, Viegas RF, Dinis RZ, Branco JN, Neto VA, et al. Infections in heart transplant recipients in Brazil: The challenge of Chagas' disease. J Hear Lung Transplant. 2010;29(3):286–90.

9. Benvenuti L, Roggerio A, Nishiya A, Levi J. An autopsy-based study Trypanosoma cruzi persistence in organs of chronic chagasic patients, and its relevance for transplantation. Transpl Infect Dis. 2017;19(6).

10. Ferraresso MG, Torre AC, Piva MMM, Barcan L. Chagas disease reactivation: Cutaneous manifestations in a transplanted patient. An Bras Dermatol. 2018;93(6):890–2.

11. Inga LAC, Olivera MJ. Reactivation of Chagas disease in a heart transplant patient infected by sylvatic Trypanosoma cruzi discrete typing unit I. Rev Soc Bras Med Trop. 2019;52:0–2.

12. Qvarnstrom Y, Schijman AG, Veron V, Aznar C, Steurer F, da Silva AJ. Sensitive and specific detection of Trypanosoma cruzi DNA in clinical specimens using a multi-target real-time PCR approach. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(7).

13. da Costa PA, Segatto M, Durso DF, de Carvalho Moreira WJ, Junqueira LL, de Castilho FM, et al. Early polymerase chain reaction detection of Chagas disease reactivation in heart transplant patients. J Hear Lung Transplant. 2017;36(7):797–805.

14. Schijman AG. Molecular diagnosis of Trypanosoma cruzi. Acta Trop. 2018;184:59–66.

15. Montgomery SP, Rivera H, Gray EB, Benedict T, Green JS, Vikram HR, et al.

Reactivation of Chagas disease among heart transplant recipients in the United States, 2012-2016. Transpl Infect Dis. 2018;20(6):e12996.

16. Martinez F, Perna E, Perrone S, Liprandi A. Chagas Disease and Heart Failure: An Expanding Issue Worldwide. Eur Cardiol Rev. 2019;14(2):1.

17. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DG. Informe Semestral Red De Donacion Y Trasplante De Órganos I. 2019; Available from: https://www.ins.gov.co/Direcciones/RedesSaludPublica/DonacionOrganosYTejidos/Estadisticas/Informe Semestral Junio 2019.pdf

18. Guia de Atencion Clinica de la enfermedad de Chagas 2010. Minist La Protección Soc Organ Panam La Salud. 2010;(637):1–84. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Documentos y Publicaciones/Guia de atencion clinica de chagas 2010.pdf

19. Botero LA, Mejía AM, Triana O. Caracterización biológica y genética de dos clones pertenecientes a los grupos I y II de Trypanosoma cruzi de Colombia. Biomedica. 2007;27:64–74.

20. Kim I, Youn J, Kim I. The Past , Present and Future of Heart Transplantation. Korean Circ J. 2018;48(7):565–90.

21. Manito N, Delgado JF, Almenar L, Generosa M, Leiro C. Induction Therapy in Heart Transplantation. Trends Transpl. 2011;5:205–16.

22. Costanzo MR, Force T, Rosa M, Dipchand CA, Starling R, Writers C, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Hear Lung Transplant. 2010;29(8):914–56.

23. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. Am J Transplant. 2017;17:856–79.

24. Pinazo M-J, Espinosa G, Cortes-lletget C, Jesu E De, Mun J, Gascon J, et al. Immunosuppression and Chagas Disease : A Management Challenge. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(1).

25. Vieira Moreira M da C, Cunha-Melo JR. Chagas Disease Infection Reactivation after Heart Transplant. Trop Med Infect Dis. 2020;5(106):1–12.

26. Gray EB, La Hoz RM, Green JS, Vikram HR, Benedict T, Rivera H, et al. Reactivation of Chagas disease among heart transplant recipients on the United Sates, 2012-2016. Transpl Infect Dis. 2018;20(6):139–48.

27. Rossi Neto JM, Finger MA, Casadei dos Santos C. Benznidazole as Prophylaxis for Chagas Disease Infection Reactivation in Heart Transplant Patients : A Case Series in Brazil. Trop Med Infect Dis. 2020;5(132):1–6.

28. Nogueira SS, Felizardo AA, Caldas IS, Gonçalves RV, Novaes RD. Challenges of immunosuppressive and antitrypanosomal drug therapy after heart transplantation in patients with chronic Chagas disease: A systematic review of clinical recommendations. Transpl Rev. 2018;32(3):157–67.

29. Campos S V, Strabelli TM V, Neto VA, Silva CP, Bacal F, Bocchi EA, et al. Risk Factors for Chagas' Disease Reactivation After Heart Transplantation. J Hear Lung Transpl. 2008;27(6):597–602.

Agradecimientos:

Dr. Hugo Herrera: Patólogo Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología, por su aporte de las imágenes de la biopsia endomiocárdica anexada.

12. Anexos

Anexo 1. Formato único de entrega de productos de investigación

Universidad del Rosario

ANEXO 1. FORMATO ÚNICO DE ENTREGA DE PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD –CICS
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Residente: Lukas Salazar Sierra — Fecha: 26 marzo 2021
Especialidad: Cardiología — Semestre: 4
Celular: 3017507009 — Mail: lukas.salazar@urosario.edu.co – lukassal@gmail.com
Nombre en citaciones: Lukas Salazar

Título de la investigación: Reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes trasplantados por cardiopatía chagásica. Fundación Cardioinfantil 2019

Como tutor de la presente investigación, declaro que he leído y acepto las normas de presentación de trabajos de grado de las especializaciones Médico-Quirúrgicas. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario

Certifico que el documento adjunto a este formato contiene (seleccione uno) *la propuesta / el protocolo / el avance / el producto final* ***de investigación y que cumple con las características necesarias para su conducción.***

Tutor temático: Mónica López — Filiación: Cardióloga — Firma:
Tutor metodológico: María Juliana Rodríguez — Filiación: Cardióloga - Epidemióloga — Firma:
Institución de donde provienen los datos del estudio: Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología
Tipo de estudio: Corte transversal

RESUMEN DEL AVANCE

Indique el estado actual del proyecto de investigación respecto a las actividades planeadas en el cronograma del estudio.

El estudio se encuentra dentro del cronograma previamente establecido.

Entrega de producto final

Cuáles son los planes para los próximos seis meses. Sometimiento a publicación definitiva en revista indexada

Comité de ética: Aprobado por comité de ética de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología

DOCUMENTOS QUE ENTREGA

Carta de aval Comité Técnico-Científico ☒ Carta de aval de Comité de Ética ☒ Copia magnética del trabajo ☒

¿El trabajo fue sometido a revistas académicas para su publicación? Si ☐ No ☒
¿El trabajo fue presentado en algún congreso? Si ☐ No ☒
¿Cuál?

Firma residente:

Anexo 2. Carta de aval de comité técnico-científico

FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA

DDI – 4479 – 2021

Bogotá, 16 de marzo de 2021

Doctora
MONICA LÓPEZ
Investigadora principal
Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología
Bogotá, D.C.

Estimada doctora López,

Una vez presentada y discutida su respuesta ante las recomendaciones del comité para el protocolo **"Reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes trasplantados por cardiopatía chagásica. Fundación Cardioinfantil 2019"** y teniendo en cuenta que en su versión actual cumple con los principios institucionales de investigación, me permito informarle que ha sido **APROBADO**.

Esta aprobación es condicional a la aprobación concomitante por el Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología.

De igual forma le comunico que de acuerdo con las normas establecidas por el Departamento de Investigaciones se le solicitará un **informe de avance y un informe final de estricto cumplimiento**, la no adherencia a esta solicitud le ocasionará inclusive la suspensión del protocolo. Los informes deberán entregarse según el siguiente cronograma:

- Septiembre 16 de 2021
- Marzo 16 de 2022

Le deseamos éxitos en el desarrollo del proyecto de investigación.

Gracias por su atención.

JUAN CARLOS VILLAR CENTENO M.D., MSc., PhD.
Presidente Comité de Investigaciones

Anexo 3. Carta de aval de comité de ética

CEIC – 026 - 2021

Bogotá, 29 de marzo 2021

Doctora
MONICA LÓPEZ
Investigadora Principal
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
Bogotá, D.C.

Ref. Reactivación de enfermedad de Chagas en pacientes trasplantados por cardiopatía chagásica. Fundación Cardioinfantil 2019.

Estimada doctora López:

El Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología. Revisó por vía expedita el trabajo de investigación en mención, el cual por el diseño metodológico empleado se considera que no afecta la seguridad de los pacientes y por tanto queda **APROBADO.** Según concepto consignado en el **Acta No. 08-2021** del 17 de marzo de enero de 2021.

Esperamos de usted las comunicaciones con respecto a cambios en el proyecto, así como una copia del proyecto finalizado.

Dejamos constancia en su carácter de investigador principal de su centro, que usted no ha participado en la decisión de la aprobación. Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Por tanto desde este momento puede usted iniciar formalmente la ejecución del proyecto, o recolección de datos.

Deseándole éxito científico, le recordamos que la función de este comité es la protección de los derechos de los sujetos enrolados y la voluntad de apoyar los investigadores.

Cordialmente,

FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION CLINICA

EDGAR SALAMANCA, MD, MSc.
Presidente Comité de Ética en Investigación Clínica
Correo electrónico: eticainvestigacion@cardioinfantil.org
IRB00007736

Olga Celis