

Artículo original

# Estado serológico frente a *Toxoplasma gondii* en receptores de trasplante cardíaco: ¿un factor pronóstico independiente?



Eduardo Barge-Caballero<sup>a,b,\*</sup>, Cayetana Barbeito-Caamaño<sup>a,b</sup>, Gonzalo Barge-Caballero<sup>a,b</sup>, David Couto-Mallón<sup>a,b</sup>, María J. Paniagua-Martín<sup>a,b</sup>, Raquel Marzoa-Rivas<sup>a,b</sup>, Miguel Solla-Buceta<sup>b,c</sup>, Francisco Estévez-Cid<sup>b,d</sup>, José M. Herrera-Noreña<sup>b,d</sup>, José J. Cuenca-Castillo<sup>b,d</sup>, José M. Vázquez-Rodríguez<sup>a,b</sup> y María G. Crespo-Leiro<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

<sup>d</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

## Historia del artículo:

Recibido el 18 de enero de 2016

Aceptado el 5 de abril de 2016

On-line el 31 de agosto de 2016

## Palabras clave:

Trasplante cardíaco

*Toxoplasma gondii*

Pronóstico

Supervivencia

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Analizar la influencia pronóstica del estado serológico frente a *Toxoplasma gondii* en receptores de trasplante cardíaco (TC).

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo unicéntrico con 657 receptores de TC entre 1991 y 2015. Mediante dos modelos multivariantes de Cox se comparó la supervivencia y la incidencia de episodios clínicos adversos de los receptores seropositivos (n = 481) y los receptores seronegativos (n = 176) frente a *T. gondii*. El modelo 1 incluyó edad y sexo, y el modelo 2 incluyó otros factores de confusión potenciales.

**Resultados:** Con una mediana de seguimiento de 2.903 días (rango intercuartílico: 898-4.757), fallecieron 250 pacientes seropositivos (52%) y 72 receptores seronegativos (41%) frente a *T. gondii*. Los pacientes seropositivos presentaron mayor mortalidad no ajustada tras el TC (hazard ratio [HR] = 1,31; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,00-1,70). Tras el ajuste multivariante, este efecto perdió su significación estadística (modelo 1: HR = 1,09; IC95%, 0,83-1,43; modelo 2: HR = 1,12; IC95%, 0,85-1,47). La seropositividad frente a *T. gondii* del receptor se asoció de modo independiente con mayor riesgo de rechazo agudo (modelo 1: HR = 1,36; IC95%, 1,06-1,74; modelo 2: HR = 1,29; IC95%, 1,01-1,66). Los modelos multivariantes no pusieron de manifiesto una influencia significativa del estado serológico frente a *T. gondii* del receptor sobre la incidencia de infección, neoplasias, enfermedad vascular del injerto o el desenlace combinado muerte cardíaca o retrasplante. Tampoco se observó una influencia pronóstica significativa de la concordancia donante-receptor respecto al estado serológico frente a *T. gondii*.

**Conclusiones:** El presente estudio no ha puesto de manifiesto un efecto pronóstico independiente del estado serológico frente a *T. gondii* en los receptores de TC.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## *Toxoplasma Gondii* Serostatus in Heart Transplant Recipients: Is It an Independent Prognostic Factor?

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** To assess the potential association between recipient *Toxoplasma gondii* serostatus and outcomes after heart transplant (HT).

**Methods:** We conducted a retrospective single-center study of 657 HT recipients from 1991 to 2015. Survival and the incidence of adverse clinical events of *T. gondii*-seropositive (n = 481) vs *T. gondii*-seronegative (n = 176) recipients were compared by means of 2 different multivariable Cox regression models. Model 1 included solely age and sex, and model 2 included other potential confounders.

**Results:** Over a median follow-up of 2903 days (interquartile range: 898-4757), 250 seropositive recipients (52%) and 72 seronegative recipients (41%) died. Univariable analysis showed increased posttransplant mortality among *T. gondii*-seropositive recipients (hazard ratio [HR] = 1.31; 95% confidence interval [95%CI], 1.00-1.70). After multivariable adjustment, the statistical significance of this association was lost (model 1: HR = 1.09; 95%CI, 0.83-1.43; model 2: HR = 1.12; 95%CI, 0.85-1.47). Recipient *T. gondii* seropositivity was independently associated with an increased risk of acute rejection (model 1: HR = 1.36; 95%CI, 1.06-1.74; model 2: HR = 1.29; 95%CI, 1.01-1.66). Multivariable models showed no statistically significant impact of recipient *T. gondii* serostatus on the incidence of infection, malignancy, coronary

## Keywords:

Heart transplant

*Toxoplasma gondii*

Outcomes

Survival

\* Autor para correspondencia: Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, As Xubias 84, 15006 A Coruña, España.

Correo electrónico: [eduardo.barge.caballero@sergas.es](mailto:eduardo.barge.caballero@sergas.es) (E. Barge-Caballero).

allograft vasculopathy, or the composite outcome of cardiac death or retransplant. No significant association was found between donor-recipient *T. gondii* serostatus matching and posttransplant outcome. **Conclusions:** In this study, recipient *T. gondii* serostatus was not an independent predictor of long-term post-HT outcome.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

HR: hazard ratio

TC: trasplante cardíaco

## INTRODUCCIÓN

El trasplante cardíaco (TC) mejora la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria que no presentan contraindicaciones absolutas<sup>1</sup>. Para optimizar el proceso de selección de candidatos, es importante reconocer los factores que incrementan el riesgo de mortalidad tras el TC.

La cuestión de si el estado serológico preoperatorio frente a *Toxoplasma gondii* es un factor pronóstico independiente en los receptores de TC o no continúa siendo un motivo de debate<sup>2</sup>. Hace unos años, un primer estudio unicéntrico observacional<sup>3</sup> mostró una reducción significativa de la supervivencia tras el TC en receptores seropositivos frente a *T. gondii* en comparación con los receptores seronegativos; este efecto parecía atribuible a mayor incidencia de enfermedad vascular del injerto y riesgo de muerte por esta complicación. Sin embargo, dos estudios unicéntricos posteriores<sup>4,5</sup> no pudieron confirmar los hallazgos previos<sup>3</sup>. Ninguno de los tres estudios publicados hasta la fecha ha puesto de manifiesto una influencia significativa del estado serológico frente a *T. gondii* del donante o la concordancia donante-receptor respecto a esta condición sobre el pronóstico tras el TC<sup>3-5</sup>.

En vista de la controversia existente, el propósito de este trabajo fue estudiar el potencial impacto del estado serológico frente a *T. gondii* de los receptores de TC sobre el pronóstico a largo plazo tras esta intervención.

## MÉTODOS

### Descripción del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo observacional basado en la cohorte histórica de receptores de TC del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, desde el inicio del programa en abril de 1991 hasta febrero de 2015. La información para el estudio se obtuvo a partir de una base de datos local. Para el presente análisis, se seleccionaron los pacientes de los cuales se conocía el estado serológico frente a *T. gondii* previo al TC.

En el hospital, la evaluación del estado serológico frente a *T. gondii* se realiza en la actualidad mediante inmunoanálisis (Elecys Toxo IgG, Roche Diagnostics) y el resultado se considera positivo en caso de detección de inmunoglobulinas G (IgG) específicas frente a *T. gondii* con una concentración > 3 UI/ml. En el pasado, se utilizaron otros kits comerciales de inmunoanálisis para detección de IgG específicas con menor sensibilidad. La técnica de avidéz por las IgG no se encuentra disponible por el momento en el centro.

Se compararon las características basales y el pronóstico tras el TC de los receptores seropositivos con los de los pacientes seronegativos frente a *T. gondii*. El Comité Autonómico de Ética en la Investigación Clínica de Galicia aprobó el protocolo del estudio.

### Protocolo clínico

El tratamiento y el seguimiento de los pacientes se realizaron de acuerdo con el protocolo del centro. Durante el periodo posoperatorio se administró tratamiento de inducción con muromonab-CD3 o basiliximab. El régimen inmunosupresor de mantenimiento consistió en diferentes combinaciones de esteroides, anticalcineurínicos (ciclosporina o tacrolimus), agentes antiproliferativos (azatioprina o micofenolato mofetilo) y/o inhibidores de m-TOR (sirolimus o everolimus).

Durante el primer año tras el TC se realizaron biopsias endomiocárdicas habituales; a partir de ese momento, únicamente en caso de sospecha clínica de rechazo agudo. En pacientes estables se realizaron visitas clínicas, que incluían electrocardiograma y ecocardiograma cada 3-6 meses una vez que hubo transcurrido el primer año tras el TC. Se realizaron coronariografías para detección sistemática de enfermedad vascular del injerto en los pacientes con sospecha clínica y, desde el año 2003, también en pacientes asintomáticos, al mes, al año, a los 5 años y a los 10 años tras el TC.

En el centro, todos los receptores seronegativos frente a *T. gondii* que reciben un injerto cardíaco de un donante seropositivo o con estado serológico desconocido son tratados con pirimetamina (25 mg diarios) y ácido fólico (15 mg diarios) vía oral durante los primeros 6 meses tras el TC. Además, todos los receptores de TC reciben quimioprofilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* con sulfametoxazol-trimetoprim oral (800/160 mg diarios) al menos durante los primeros 12 meses tras el TC.

### Desenlaces

El seguimiento de los pacientes del estudio se extendió desde la fecha del TC hasta la fecha de su muerte o de un nuevo TC; en caso contrario, se cerró a día 30 de abril de 2015. El desenlace principal del estudio fue la mortalidad total tras el TC. Otros desenlaces analizados fueron el combinado muerte cardíaca o retrasplante cardíaco, rechazo agudo, enfermedad vascular del injerto, infección y neoplasias.

Las causas de muerte se recogieron a partir de informes de autopsia o certificados médicos de defunción. Se definió muerte cardíaca como cualquier muerte causada por insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica o arritmia, incluyendo las causadas por disfunción primaria del injerto, rechazo agudo o enfermedad vascular del injerto, así como cualquier muerte súbita inexplicada. El desenlace neoplasia incluyó cualquier neoplasia maligna sólida, cutánea o linfóide. El desenlace infección se definió como cualquier infección probada microbiológicamente o sospechada que hubiera requerido ingreso hospitalario y/o tratamiento antibiótico intravenoso. El desenlace rechazo agudo se definió como cualquier episodio de rechazo agudo celular de grado  $\geq 2R^6$ , sintomático o

no; o un episodio de rechazo agudo humoral de grado pAMR (*antibody-mediated rejection*)  $\geq 1^7$ , acompañado de síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca y/o disfunción sistólica del injerto, o cualquier episodio de rechazo agudo sospechado no probado por biopsia que hubiese necesitado tratamiento con bolos de esteroides intravenosos, plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa o timoglobulina. Se definió enfermedad vascular del injerto por la existencia de alguna estenosis  $\geq 50\%$  del diámetro luminal de alguno de los 3 vasos coronarios epicárdicos principales o de sus ramas, detectada mediante coronariografía o evidenciada *post mortem* (únicamente en caso de ser considerada la causa principal del fallecimiento de acuerdo con los hallazgos necrópsicos).

### Análisis estadístico

En este trabajo, las variables cualitativas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar o mediana (rango intercuartílico), según su adecuación a la normalidad, y las variables categóricas como proporciones. Las características basales de los pacientes seropositivos y seronegativos frente a *T. gondii* se compararon con los test de  $\chi^2$ , t de Student o U de Man-Whitney según correspondiese.

El efecto del estado serológico frente a *T. gondii* del receptor sobre cada uno de los desenlaces analizados se ajustó mediante dos modelos de regresión de Cox multivariante. En el modelo 1 se incluyeron la edad y el sexo del receptor junto con el estado serológico frente a *T. gondii* del receptor. En el modelo 2 se incluyeron las variables del modelo 1 junto con las variables que demostraron una asociación estadística independiente con el suceso analizado ( $p < 0,05$ ), así como otras variables con distribución asimétrica entre los dos grupos de estudio que se consideraron potenciales factores de confusión según la experiencia clínica y la bibliografía previa. El modelo 2 se utilizó, además, para explorar una potencial influencia del estado serológico frente a *T. gondii* del donante sobre la mortalidad tras el TC. Se estableció un nivel de significación de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con SPSS 20.

## RESULTADOS

### Población del estudio

En el centro, 703 pacientes recibieron un TC entre abril de 1991 y febrero de 2015. El estado serológico frente a *T. gondii* del receptor antes del TC era conocido en 657 (93%) pacientes y fue positivo en 481 (73%). Cuarenta y seis (7%) receptores con estado serológico frente a *T. gondii* desconocido fueron excluidos del análisis.

La **tabla 1** muestra una comparación de las características clínicas basales de los receptores en función de su estado serológico frente a *T. gondii*. Los pacientes seropositivos eran mayores y presentaban mayor índice de masa corporal y mayor prevalencia de diabetes y seropositividad frente a citomegalovirus, mientras que el empleo de medidas de soporte vital preoperatorio fue más frecuente en pacientes seronegativos. Además, una mayor proporción de pacientes seronegativos recibió tratamiento inicial con tacrolimus.

### Supervivencia tras el trasplante

El seguimiento de los pacientes se realizó durante una media de 2.903 días (rango intercuartílico: 898-4.757) tras el TC. Durante este periodo, 322 (49%) pacientes fallecieron y 9 (1%) recibieron un segundo TC. La muerte fue de origen cardíaco en 137 (41%)

**Tabla 1**

Características clínicas basales de los pacientes del estudio

	Receptores seronegativos frente a <i>T. gondii</i> , n = 176	Receptores seropositivos frente a <i>T. gondii</i> , n = 481	p
Edad (años)	48,1 $\pm$ 16,4	56,1 $\pm$ 18,9	< 0,001
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	25,2 $\pm$ 4,2	26,0 $\pm$ 4,1	0,043
Mujer (%)	21	16	0,204
Cardiopatía isquémica (%)	38	41	0,451
Historia de tabaquismo (%)	48	52	0,335
Diabetes mellitus (%)	11	18	0,018
Hipertensión (%)	36	46	0,025
Cirugía cardíaca previa (%)	20	25	0,145
Receptor seropositivo frente a citomegalovirus (%)	69	89	< 0,001
Desfibrilador (%)	17	15	0,515
Agentes inotrópicos (%)	28	20	0,042
Balón intraaórtico (%)	21	14	0,039
Asistencia ventricular (%)	3	1	0,067
ECMO (%)	1	1	0,935
Diálisis (%)	2	2	0,971
Ventilación mecánica (%)	17	11	0,041
Creatinina (mg/dl)	1,35 $\pm$ 0,70	1,32 $\pm$ 0,70	0,443
Retrasplante (%)	1	2	0,145
Trasplante multiorgánico (%)	3	4	0,748
Tiempo de isquemia (min)	195,1 $\pm$ 75,6	188,3 $\pm$ 77,7	0,319
Donante mujer (%)	26	26	0,956
Edad del donante (años)	36,2 $\pm$ 14,0	37,4 $\pm$ 14,1	0,345
Donante seropositivo frente a <i>T. gondii</i>	31	33	0,912
Uso de ciclosporina (%)	65	76	0,003
Uso de tacrolimus (%)	26	17	0,014
Uso de micofenolato mofetilo (%)	54	58	0,372
Uso de azatioprina (%)	35	36	0,861
Uso de everolimus o sirolimus (%)	3	2	0,170

ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana.

Los valores expresan porcentaje o media  $\pm$  desviación estándar.

pacientes y de origen no cardíaco en 185 (59%). La distribución de las causas de muerte en función del estado serológico frente a *T. gondii* se presenta en la **tabla 2**.

Los pacientes seropositivos frente a *T. gondii* presentaron una mortalidad total no ajustada significativamente mayor que la de los pacientes seronegativos (*hazard ratio* [HR] univariante = 1,31; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,00-1,70). Sin embargo, este efecto perdió su significación estadística tras el ajuste multivariante. El HR de mortalidad total ajustado por edad y sexo del receptor (modelo multivariante 1) fue 1,09 (IC95%, 0,83-1,43; **tabla 3**). No se observaron cambios relevantes en esta asociación cuando el ajuste incluyó otros factores de confusión potenciales (modelo multivariante 2: HR = 1,12; IC95%, 0,85-1,47; **tabla 3**). Los modelos multivariantes de regresión de Cox de mortalidad total se muestran en la **tabla 4**.

### Otros desenlaces

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los receptores seropositivos y los receptores seronegativos frente a *T. gondii* respecto a la incidencia acumulada del desenlace

**Tabla 2**Causas de muerte en receptores seropositivos y receptores seronegativos frente a *Toxoplasma gondii*

	Receptores seronegativos frente a <i>T. gondii</i> , n = 72	Receptores seropositivos frente a <i>T. gondii</i> , n = 250
<b>Muerte de causa cardíaca (%)</b>	33 (46)	104 (42)
Fracaso primario del injerto (precoz)	13	23
Rechazo agudo	5	12
Enfermedad vascular del injerto	8	29
Muerte súbita	7	33
Fracaso inespecífico del injerto (tardío)	0	7
<b>Muerte de causa no cardíaca (%)</b>	39 (54)	146 (58)
Infección	6	47
Neoplasia	8	53
Enfermedad vascular	8	9
Fallo multiorgánico no especificado	5	8
Otras	12	29

combinado muerte cardíaca o retrasplante, ni en el análisis univariante ( $p$  log rank = 0,331; HR = 1,21; IC95%, 0,82-1,78) ni en los modelos multivariantes (modelo 1: HR = 1,16; IC95%, 0,77-1,73; modelo 2: HR = 1,13; IC95%, 0,76-1,69; **tabla 3**).

El análisis univariante reveló un incremento estadísticamente significativo de la incidencia acumulada de rechazo agudo en los pacientes seropositivos frente a *T. gondii* ( $p$  log rank = 0,007; HR = 1,39; IC95%, 1,09-1,76), que se mantuvo en los análisis multivariantes (modelo 1: HR = 1,36; IC95%, 1,06-1,74; modelo 2: HR = 1,29; IC95%, 1,01-1,66).

El análisis univariante también mostró un incremento del riesgo de neoplasias en los pacientes seropositivos frente a *T. gondii* ( $p$  log rank = 0,003; HR = 1,84; IC95%, 1,23-2,76). Sin embargo, esta

**Tabla 3**

Resumen de sucesos del estudio

Sucesos, n (%)	Receptores seropositivos frente a <i>T. gondii</i> , n = 481	Receptores seronegativos frente a <i>T. gondii</i> , n = 176	HR univariante	HR multivariante modelo 1	HR multivariante modelo 2*
Muerte por cualquier causa	250 (52,0)	72 (40,9)	1,31 (1,00-1,70)	1,09 (0,83-1,43)	1,12 (0,85-1,47)
Muerte cardíaca o retrasplante	112 (23,3)	34 (19,3)	1,21 (0,82-1,78)	1,16 (0,77-1,73)	1,13 (0,76-1,69)
Neoplasia	129 (26,8)	29 (16,5)	1,84 (1,23-2,76)	1,32 (0,88-1,99)	1,31 (0,87-1,98)
Infección	189 (39,3)	67 (38,1)	1,04 (0,78-1,37)	0,94 (0,71-1,26)	0,92 (0,68-1,24)
Rechazo agudo	297 (61,7)	88 (50,0)	1,39 (1,09-1,76)	1,36 (1,06-1,74)	1,29 (1,01-1,66)
Enfermedad vascular del injerto	89 (18,5)	34 (19,3)	1,02 (0,69-1,52)	0,91 (0,60-1,38)	0,87 (0,57-1,32)

HR: hazard ratio.

La estimación de HR ha tomado en cuenta a los pacientes seronegativos frente a *T. gondii* como categoría de referencia.

\* Covariantes incluidas en los modelos:

Muerte por cualquier causa: estado serológico frente a *T. gondii* del receptor, diabetes, hipertensión arterial, sexo del receptor, edad del receptor, cirugía cardíaca previa, creatinina, estado serológico frente a citomegalovirus del receptor, índice de masa corporal, balón de contrapulsación, agentes inotrópicos, ventilación mecánica, micofenolato mofetilo y tacrolimus.

Muerte por causa cardíaca o retrasplante: estado serológico frente a *T. gondii* del receptor, diabetes, hipertensión arterial, sexo del receptor, edad del receptor, estado serológico frente a citomegalovirus del receptor, índice de masa corporal, balón de contrapulsación, desfibrilador, agentes inotrópicos, ventilación mecánica, micofenolato mofetilo y tacrolimus.

Neoplasia: estado serológico frente a *T. gondii* del receptor, sexo del receptor, edad del receptor, tabaquismo, estado serológico frente a citomegalovirus del receptor, índice de masa corporal y tacrolimus.

Infección: estado serológico frente a *T. gondii* del receptor, diabetes, hipertensión arterial, sexo del receptor, edad del receptor, edad del donante, estado serológico frente a citomegalovirus del receptor, índice de masa corporal, balón de contrapulsación, agentes inotrópicos, ventilación mecánica, micofenolato mofetilo y tacrolimus.

Rechazo agudo: estado serológico frente a *T. gondii* del receptor, sexo del receptor, edad del receptor, tabaquismo, trasplante multiorgánico, estado serológico frente a citomegalovirus del receptor, índice de masa corporal, micofenolato mofetilo y tacrolimus.

Enfermedad vascular del injerto: estado serológico frente a *T. gondii* del receptor, diabetes, hipertensión arterial, sexo del receptor, edad del receptor, edad del donante, estado serológico frente a citomegalovirus del receptor, índice de masa corporal y tacrolimus.

**Tabla 4**

Análisis de supervivencia tras el trasplante cardíaco: modelos de regresión de Cox multivariante

Variante	HR	IC95%	p
<b>Modelo multivariante 1</b>			
Receptor seropositivo frente a <i>T. gondii</i>	1,09	0,83-1,43	0,516
Mujer	0,67	0,48-0,92	0,014
Edad del receptor (por 1 año)	1,023	1,012-1,024	< 0,001
<b>Modelo multivariante 2</b>			
Receptor seropositivo frente a <i>T. gondii</i>	1,12	0,85-1,47	0,419
Edad del receptor (por 1 año)	1,023	1,010-1,036	< 0,001
Micofenolato mofetilo	0,52	0,40-0,67	< 0,001
Creatinina (por 1 mg/dl)	1,165	1,061-1,278	< 0,001
Diabetes mellitus	1,92	1,43-2,58	< 0,001
Cirugía cardíaca previa	1,38	1,08-1,78	0,012
Hipertensión	0,46	0,36-0,58	< 0,001
Mujer	0,69	0,49-0,98	0,035
Balón intraaórtico	0,52	0,29-0,96	0,036
Agentes inotrópicos	1,62	1,08-2,44	0,020
Ventilación mecánica	1,03	0,58-1,85	0,912
Receptor seropositivo frente a citomegalovirus	0,88	0,63-1,22	0,446
Tacrolimus	0,98	0,66-1,46	0,933
Índice de masa corporal (por 1 kg/m <sup>2</sup> )	1,011	0,979-1,043	0,929

IC95%: intervalo de confianza del 95%; HR: hazard ratio.

asociación perdió su significación estadística tras el ajuste multivariante (modelo 1: HR = 1,32; IC95%, 0,88-1,99; modelo 2: HR = 1,31; IC95%, 0,87-1,98).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en función del estado serológico frente a *T. gondii* respecto a la incidencia acumulada de enfermedad vascular del injerto ( $p$  log rank = 0,920; HR univariante = 1,02; IC95%, 0,69-1,52)

o infecciones ( $p$  log rank = 0,808; HR univariante = 1,04; IC95%, 0,78-1,37), ni en el análisis univariante ni con los diferentes modelos multivariantes.

### Concordancia donante-receptor respecto al estado serológico frente a *Toxoplasma gondii*

El estado serológico frente a *T. gondii* del donante cardiaco era conocido en 441 (67%) de los trasplantes y fue positivo en 323 (73%) de ellos. La distribución del estado serológico frente a *T. gondii* de donante y receptor se muestra en la [tabla 1](#).

El empleo de donantes seropositivos en receptores seronegativos mostró una tendencia hacia un mejor pronóstico tras el TC que otras combinaciones. Sin embargo, el análisis univariante no puso de manifiesto una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos respecto a la mortalidad total ( $p = 0,075$  en la comparación global).

Si se considera la combinación donante (-)/receptor (-) como categoría de referencia, los HR multivariantes de mortalidad total tras el TC fueron 0,71 (IC95%, 0,39-1,30) para la combinación donante (+)/receptor (-); 1,05 (IC95%, 0,67-1,63) para la combinación donante (-)/receptor (+) y 1,22 (IC95%, 0,79-1,89) para la combinación donante (+)/receptor (+).

## DISCUSIÓN

En esta cohorte unicéntrica de 657 receptores de TC seguidos durante una media de más de 8 años tras la intervención, los pacientes seropositivos frente a *T. gondii* mostraron una moderada reducción de la supervivencia no ajustada en comparación con los pacientes seronegativos. La asociación perdió su significación estadística tras el ajuste multivariante por factores demográficos (edad y sexo); otros modelos de regresión que incluyeron un espectro más amplio de covariantes tampoco pudieron demostrar un efecto independiente del estado serológico frente a *T. gondii* sobre la supervivencia tras el TC. Estos resultados sugieren que la asociación entre ambas variables está fuertemente condicionada por un sesgo de confusión derivado de diferencias significativas en las características clínicas basales de los grupos comparados. En esta serie, los pacientes seropositivos frente a *T. gondii* presentaban mayor media de edad<sup>8</sup> y mayor prevalencia de condiciones clínicas adversas, como diabetes mellitus<sup>9</sup> o seropositividad frente a citomegalovirus<sup>10</sup>; además, el empleo de tacrolimus<sup>11</sup> fue más frecuente entre los pacientes seronegativos.

Arora et al.<sup>3</sup> plantearon por primera vez la hipótesis de que la seropositividad frente a *T. gondii* podría ser un factor pronóstico adverso en los receptores de TC. Basándose en una serie de 288 pacientes que recibieron un TC en un único centro entre 1994 y 2005, a los cuales se les hizo un seguimiento durante una media de 5,5 años, estos autores describieron un asociación estadísticamente significativa e independiente entre la seropositividad frente a *T. gondii* y mayor riesgo de mortalidad tardía (> 1 año) tras la intervención (HR multivariante = 1,9). Este resultado se atribuyó a la mayor incidencia de enfermedad vascular del injerto (HR multivariante = 2,7) y muerte por esta condición (HR multivariante = 4,4). Para explicar sus hallazgos, los autores proponen una hipótesis fisiopatológica, por el momento no confirmada, según la cual la infección crónica por *T. gondii* contribuiría al desarrollo de la enfermedad vascular del injerto mediante la estimulación de diversas respuestas inmunológicas.

Algunos autores<sup>12</sup> cuestionaron el análisis de Arora et al.<sup>3</sup> por dudas en relación con la metodología estadística empleada para el

control de potenciales sesgos de confusión. Además, dos análisis unicéntricos posteriores<sup>4,5</sup> no pudieron reproducir sus resultados. Contrariamente al estudio inicial, Doesch et al.<sup>5</sup> describieron en su serie de 344 pacientes que recibieron un TC entre 1989 y 2008, a los cuales se les hizo un seguimiento de una media de 5,7 años, mayor supervivencia en individuos seropositivos frente a *T. gondii*. En otra cohorte unicéntrica de 582 pacientes trasplantados entre 1984 y 2011 con una media de seguimiento de 8,3 años, Van Hellemond et al.<sup>4</sup> observaron un incremento de mortalidad no ajustada en receptores seropositivos frente a *T. gondii*. Sin embargo, de modo similar a lo observado en este análisis, esa asociación perdía su significación estadística tras el ajuste multivariante. Al igual que en esta serie, los pacientes seropositivos de la cohorte de Van Hellemond et al.<sup>4</sup> presentaban mayor media de edad y mayor prevalencia de comorbilidades adversas que los pacientes seronegativos.

Podría argumentarse que la incapacidad de los modelos multivariantes para detectar un efecto independiente de la seropositividad frente a *T. gondii* sobre la supervivencia tras el TC se debe a un poder estadístico insuficiente. En la opinión de los autores, esta hipótesis es muy improbable, habida cuenta de que el tamaño muestral de esta serie, el número de episodios y la duración del seguimiento son mayores que en el estudio de Arora et al.<sup>3</sup> Cabe destacar, además, que la fuerza de la asociación estadística es baja –los HR multivariantes varían entre 1,09 y 1,12, según el modelo seleccionado–, lo que no apoya una relación causal. No obstante, las discrepancias entre estos resultados y otros estudios previos<sup>3,5</sup> han de interpretarse en el contexto de una significativa heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, una prevalencia variable de seropositividad frente a *T. gondii* y variaciones intercentros en cuanto a los regímenes de quimioprofilaxis.

En esta serie no se ha observado un efecto significativo del estado serológico frente a *T. gondii* sobre la incidencia de enfermedad vascular del injerto ni muerte por causas cardíacas. Este hallazgo es coherente con los dos estudios más recientes<sup>4,5</sup>, pero, como se ha expuesto anteriormente, resulta discrepante con el trabajo inicial<sup>3</sup>. Cabe destacar, sin embargo, que se ha observado un moderado incremento del riesgo de rechazo agudo entre los pacientes seropositivos frente a *T. gondii*. Es conocido que la infección crónica por *T. gondii* es un estímulo proinflamatorio que incrementa la producción de interleucina 12 e interferón gamma por el sistema inmunitario del huésped<sup>13</sup>, por lo que, hipotéticamente, podría ser un desencadenante para el rechazo. En todo caso, este moderado incremento de la incidencia de rechazo agudo no se tradujo en un incremento significativo de la mortalidad; es más, el rechazo agudo fue una causa infrecuente de muerte en esta serie, en la cual fue responsable únicamente del 5% de todos los fallecimientos registrados. Este hecho paradójico podría ser atribuible a que la mayoría de los episodios de rechazo se detectaron en las biopsias de protocolo antes de causar síntomas o disfunción del injerto y, aun así, se trataron agresivamente.

El análisis univariante detectó un incremento de la incidencia no ajustada de neoplasias tras el TC entre los pacientes seropositivos frente a *T. gondii*. Al igual que en el caso de la mortalidad total, la significación estadística de esta asociación desapareció tras el ajuste multivariante, lo que sugiere por tanto que, de nuevo, esta sería atribuible a un sesgo de confusión derivado de una distribución asimétrica de los factores de riesgo de neoplasias, sobre todo la edad, entre los grupos. Hasta el momento, no existe evidencia de que la infección por *T. gondii* y/o la quimioprofilaxis frente a este germen sean potencialmente carcinógenos.

Este análisis tampoco ha puesto de manifiesto un impacto significativo de la concordancia donante-receptor respecto al

estado serológico frente a *T. gondii* sobre la supervivencia tras el TC. Este resultado ha de tomarse con cautela dada la exclusión de casi una tercera parte de los pacientes en que el estado serológico del donante era desconocido, pero, aun teniendo en cuenta esta limitación, resulta concordante con los estudios previos<sup>3–5</sup>. La ausencia de un efecto pronóstico negativo del implante de un injerto procedente de un donante seropositivo frente a *T. gondii* en un receptor seronegativo se ha expuesto como argumento contrario a una hipotética influencia del estado serológico frente a *T. gondii* en el pronóstico tras el TC<sup>2</sup>.

### Limitaciones y fortalezas

Este estudio presenta algunas limitaciones. Dada su naturaleza retrospectiva, está expuesto a los sesgos de selección e información inherentes a este tipo de investigación. Además, dado su carácter unicéntrico, sus resultados quizá no sean directamente extrapolables a otras poblaciones. Se ha realizado un exhaustivo análisis multivariante y se han tratado de controlar potenciales sesgos de confusión. Sin embargo, no se puede descartar que otras covariables no testadas pudiesen haber influido en las asociaciones estadísticas observadas. La validez del análisis sobre el impacto pronóstico del estado serológico frente a *T. gondii* del receptor es limitada dado que este dato se desconocía en una tercera parte de los individuos estudiados. Además, la falta de información sobre la cumplimentación real de la quimioprofilaxis frente a *T. gondii* ha impedido extraer conclusiones al respecto. Por último, el protocolo de este centro no contempla la realización de determinaciones serológicas seriadas ni pruebas de detección de ADN para la monitorización de la infección por *T. gondii* en pacientes trasplantados; por este motivo, no se ha podido analizar la incidencia de seroconversión o primoinfección por *T. gondii* tras el TC ni establecer una correlación entre esta y los episodios de rechazo agudo o los cambios en el tratamiento inmunosupresor.

En cuanto a las fortalezas del presente trabajo en comparación con otros estudios previos de naturaleza similar, cabe destacar su elevado tamaño muestral y largo periodo de seguimiento, así como el valor añadido de la confirmación de hallazgos obtenidos en otras poblaciones a este medio y el impulso que representa para la fuerza de los argumentos revocatorios expuestos en contra de la hipótesis de un efecto pronóstico independiente de la serología frente a *T. gondii* sobre el pronóstico de los receptores de TC.

### CONCLUSIONES

En este estudio, los receptores de TC seropositivos frente a *T. gondii* presentaron una supervivencia no ajustada menor que los receptores seronegativos. Más que a una asociación causal real, estos resultados parecen atribuibles a un sesgo de confusión derivado de mayor media de edad en el momento del TC y mayor prevalencia de comorbilidades asociadas; de hecho, dos modelos multivariantes diferentes no pudieron demostrar un efecto independiente del estado serológico frente a *T. gondii* del receptor sobre la supervivencia tras el TC. No parece que exista, en definitiva, una evidencia científica firme para recomendar una modificación sustancial de la actitud terapéutica que actualmente se sigue respecto a los receptores de TC que presentan seropositividad frente a *T. gondii*. No obstante, en vista de la discrepancia de resultados entre diferentes series unicéntricas, el análisis de los registros multicéntricos puede resultar interesante para resolver la controversia en torno a esta cuestión.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Zulaika Grille-Cancela, Paula Blanco-Canosa, Cristina Costa-Graña, Carmen Naya-Leira y Pilar Fariñas-Garrido su colaboración en el estudio.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La bibliografía muestra una controversia importante en torno al potencial impacto pronóstico del estado serológico frente a *T. gondii* en receptores de TC. Un pequeño estudio unicéntrico apoya esta hipótesis, pero dos trabajos posteriores no han conseguido reproducir sus resultados. Además, pese a que se han propuesto varias hipótesis fisiopatológicas que atribuyen a la infección crónica por *T. gondii* un papel causal en la génesis de la enfermedad vascular del injerto, no existen pruebas firmes que las avalen.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este trabajo no avala un impacto pronóstico independiente del estado serológico frente a *T. gondii* en pacientes que reciben un TC. Pese a que se ha observado una reducción significativa de la mortalidad no ajustada a largo plazo en receptores seropositivos, este efecto ha perdido su significación estadística tras el ajuste multivariante. Estos hallazgos sugieren que la asociación entre el estado serológico frente a *T. gondii* y el pronóstico de los receptores de TC podría ser, más que una relación causal real, la consecuencia de un sesgo de confusión derivado de mayor media de edad en el momento de la intervención y mayor prevalencia de comorbilidades asociadas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. González-Vílchez F, Segovia Cubero J, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Arizón JM, Villa A, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXVI Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2014). Rev Esp Cardiol. 2015;68:1008–21.
2. Kittleson MM, Kobashigawa J. *Toxoplasma gondii* exposure in the heart transplant recipient: good, bad or indifferent? Transplantation. 2013;96:1025.
3. Arora S, Jenum PA, Aukrust P, Rollag H, Andreassen AK, Simonsen S, et al. Pretransplant *Toxoplasma gondii* seropositivity among heart transplant recipients is associated with an increased risk of all-cause and cardiac mortality. J Am Coll Cardiol. 2007;50:1967–72.
4. Van Hellemond JJ, van Domburg RT, Caliskan K, Birim O, Balk AH. *Toxoplasma gondii* serostatus is not associated with impaired long-term survival after heart transplantation. Transplantation. 2013;96:1052–8.
5. Doesch AO, Ammon K, Konstandin M, Celik S, Kristen A, Frankenstein L, et al. Negative pretransplant serostatus for *Toxoplasma gondii* is associated with impaired survival after heart transplantation. Transpl Int. 2010;23:382–9.
6. 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.
7. Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, Reichenspurner H, Angelini A, Berry G, et al. Consensus Conference Participants. Report from a consensus

- conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:252–69.
8. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:951–64.
  9. Russo MJ, Chen JM, Hong KN, Stewart AS, Ascheim DD, Argenziano M, et al; Columbia University Heart Transplant Outcomes Research Group. Survival after heart transplantation is not diminished among recipients with uncomplicated diabetes mellitus: an analysis of the United Network of Organ Sharing database. *Circulation*. 2006;114:2280–7.
  10. Hussain T, Burch M, Fenton MJ, Whitmore PM, Rees P, Elliott M, et al. Positive pretransplantation cytomegalovirus serology is a risk factor for cardiac allograft vasculopathy in children. *Circulation*. 2007;115:1798–805.
  11. Guethoff S, Meiser BM, Groetzner J, Eifert S, Grinninger C, Ueberfuhr P, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine a in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation*. 2013;95:629–34.
  12. Flores-Ríos X, Paniagua-Martín MJ, Muñoz-García J, Crespo-Leiro MG. Pre-transplant *Toxoplasma gondii* seropositivity among heart transplant recipients and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1827.
  13. Dupont CD, Christian DA, Hunter CA. Immune response and immunopathology during toxoplasmosis. *Semin Immunopathol*. 2012;34:793.