

**UNIVERSIDAD DE OVIEDO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

PROGRAMA DE DOCTORADO

TOMA DE DECISIONES EN CARDIOLOGÍA

**Trasplante Cardíaco en Asturias: Epidemiología,
resultados a medio y largo plazo. Impacto de los
nuevos inmunosupresores.**

José Luis Lambert Rodríguez

“Jesus! Dit gant werk!”

(¡Jesús! ¡Esto va a funcionar!)

Dr. Christian Barnard

Ciudad del Cabo, 3 de diciembre 1.967

AGRADECIMIENTOS

Para realizar este trabajo se ha requerido la participación de muchas personas, siendo muchos los que directa o indirectamente han colaborado con su elaboración, por lo que los agradecimientos deben ser numerosos. Cuando son tantos los agradecimientos necesarios se corre el riesgo de olvidar alguno, vaya por delante mis disculpas para el caso de que esto ocurra.

A nuestros enfermos que confían en nosotros poniendo su corazón literalmente en nuestras manos.

Lo primero es agradecer a los familiares de los donantes, que en circunstancias límite donan los órganos de sus familiares fallecidos y sin los cuales no sería posible ningún programa de trasplante.

Al equipo de coordinación de trasplantes del HUCA, personalizado en el Dr. Jesús Otero, Dra. Dolores Escudero, D. Benjamín Otero y Dña. Pilar Alonso, y con ellos a todo el equipo de la ONT y a todos los que participan en el dispositivo de donación, que incluye a medio centenar de personas, sanitarios y no sanitarios (personal de ambulancias, de aeropuerto, controladores, pilotos, policía y guardia civil, etc.).

A todo el grupo de trasplante cardíaco del HUCA, por la puesta en marcha del programa y su continua dedicación a él durante más de 14 años, y en el que hemos aprendido juntos no solo lo que es el trasplante cardíaco sino a trabajar en un grupo multidisciplinar. Mi agradecimiento a los compañeros de cardiología, cirugía cardíaca, medicina intensiva, anestesia, infecciosas, virología y microbiología, inmunología e histocompatibilidad, anatomía patológica, radiodiagnóstico, psiquiatría y salud mental, rehabilitación pulmonar, fisiología respiratoria, hematología y coagulación, bioquímica clínica, quirófanos y trabajo social. Médicos, enfermeros y auxiliares de clínica de todos estos servicios y unidades, personal administrativo, celadores y limpiadoras. En resumen a todo el personal del HUCA, pues un programa de

la complejidad del trasplante cardíaco, requiere de la participación y buen funcionamiento de todo el hospital.

Aparte de los agradecimientos generales, es necesario hacer unos agradecimientos individuales.

A quienes en 1.998 aprobaron el programa de trasplante cardíaco en Asturias y nos dieron su apoyo para llevarlo a cabo, el Dr. Juan José Fernández, gerente, el Dr. Ángel Alzueta, director médico y el Dr. Enrique Palacios, subdirector médico del HUCA en 1.998 que apostaron y nos animaron para el inicio del trasplante.

Al Dr. Arturo Cortina, jefe de servicio de cardiología y al Dr. José María Valle, jefe de servicio de cirugía cardíaca cuando se inició el programa de trasplante cardíaco por su entusiasmo e implicación en el proyecto.

Al Dr. Ernesto Gómez, responsable del programa de trasplante renal, por su docencia y apoyo durante todos estos años.

Al Dr. Carlos Ponte de la UVI, a los Drs. Mauricio Telenti y Alfonso Moreno, de la unidad de infecciosas, la Dra. María Oña de virología, los Drs. Trinidad Ordiz y Félix Fernández, en representación de todos los anestesiistas, Dr. Carlos Larrea y Dra. Lourdes Tricas, de inmunología e histocompatibilidad, Dr. Andrés Ribas, Dra. Aurora Astudillo, Dra. Teresa Miralles y Dra. Maivi Folgueras de anatomía patológica, ya que sin su colaboración, siempre en segundo plano, hubiera sido imposible el éxito del programa.

Un agradecimiento especial a todo el personal, que a lo largo de estos años, ha trabajado en los quirófanos de cirugía cardíaca y en la UVI, que son responsables en gran medida del excelente resultado del trasplante cardíaco.

Y a todo el personal, médicos de plantilla, MIR, enfermeras, auxiliares y resto de personal que ha pasado durante estos casi 15 años por los servicios del área del corazón, que es imposible enumerar, sin cuya participación no sería posible llevar a cabo el programa de trasplante cardíaco ni la realización de este trabajo.

Agradecer al Dr. Fernando Torre Cervigón, al Dr. Pablo Avanzas y a D. Javier Muñiz, por su colaboración en los estudios estadísticos.

A los Drs. Arturo y Rosario Cortina, co-directores de esta tesis por su amistad, interés, apoyo, estímulo, consejos y colaboración en la elaboración de esta tesis.

A la Dra. María Martín, por su dedicación al programa de trasplante y apoyo siempre que se le solicitó.

A la Dra. Beatriz Díaz Molina, compañera en esta aventura, con dedicación por encima del deber al trasplante.

Y por último, a María José Bernardo, más que enfermera del trasplante, colaboradora insustituible y alma del trasplante cardíaco.

A Ana, por su paciencia e insistencia para que realizara esta tesis y a mis hijos Juan y Carmen.

ÍNDICE

Introducción.....	17
Historia.....	19
Principado de Asturias	25
Organización sanitaria en Asturias	26
Indicaciones de trasplante cardíaco.....	30
Selección y cuidados del corazón donante.....	36
Trasplante cardíaco: coordinación del procedimiento	40
Seguimiento del paciente trasplantado	43
Inmunosupresión	43
Rechazo.....	47
Prevención y tratamiento de infecciones oportunistas ..	49
Hipertensión arterial.....	52
Insuficiencia renal	53
Diabetes mellitas.....	53
Dislipemias.....	54
Neoplasias	54
Enfermedad vascular del injerto.....	55
Objetivos	57
Material y Métodos	60
Resultados	70
Análisis estadístico descriptivo	71
Estudio de supervivencia global.....	81
Análisis de supervivencia univariante	84
Estudio de supervivencia según las variables categorizadas	86
Tumores.....	99
Enfermedad vascular del injerto.....	100
Análisis de supervivencia multivariante	102
Discusión.....	103
Receptor	106
Donante	111
Procedimiento quirúrgico	115

Tratamiento inmunosupresor	116
Evolución	118
Causa de muerte	122
Análisis multivariante	125
Limitaciones	126
Conclusiones.....	129
Bibliografía	132

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Al finalizar el pasado siglo y hacer balance sobre el mismo, uno de los hechos que repetidamente se citaban como de importancia excepcional es el primer trasplante cardíaco en humanos realizado por el Dr. Christian Barnard¹ en 1967, que supuso un punto de inflexión para el posterior desarrollo de esta técnica hoy totalmente consolidada como una opción terapéutica de la insuficiencia cardíaca terminal. Los avances en el campo de la inmunosupresión, desde la utilización de la Ciclosporina A², el control de las complicaciones infecciosas y la adecuada selección, tanto del donante como del receptor, han hecho que esta terapia sea eficaz. La esperanza de supervivencia actual se sitúa por encima del 85% al año y la supervivencia media es mayor de 10 años. Estos resultados han contribuido al importante aumento de los mismos no sólo en nuestro país sino en todo el mundo. En el informe del año 2011 de la International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT), se han contabilizado más de 100.000 trasplantes cardíacos y más de 4.000 de corazón-pulmón, realizados por 388 centros a lo largo de todo el mundo³.

El trasplante cardíaco es desde hace bastantes años una clara opción terapéutica para el manejo de los pacientes afectos de una cardiopatía en fase terminal.

En nuestro país se han llevado a cabo, según el Registro Nacional de Trasplante Cardíaco (RNTC), hasta diciembre de 2010, 5.980 trasplantes cardíacos, 182 retrasplantes y 182 combinados (73 corazón-riñón, 49 corazón-pulmón y 7 corazón-hígado), lo que supone un total de 6.291 procedimientos⁴. Las indicaciones de los mismos fueron en su gran mayoría miocardiopatías dilatadas (41%) e isquémicas (39%).

En Asturias, hasta el 31 de diciembre de 2.010, se han realizado 215 trasplantes cardíacos, incluyendo 5 retrasplantes y 3 corazón-riñón.

Desde el primer trasplante en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), el 2 de febrero de 1998, se han producido importantes cambios en el tratamiento inmunosupresor, con la aparición de nuevas moléculas más potentes y selectivas, lo que ha permitido modificar los criterios de selección de posibles receptores y sobre todo, modificar los protocolos de seguimiento. Esto justifica una revisión del protocolo.

Historia

Ya existen menciones a trasplantes de órganos en las antiguas civilizaciones asiáticas, Pien Ch'iao refiere en el siglo V a. de C. un intercambio de corazones entre dos hombres, en la mitología hindú, Shiva trasplantó la cabeza de un elefante a Ganesha⁵ y en la milagrería cristiana, los santos Cosme y Damián realizaron el trasplante de una pierna⁶⁻⁸, pero en realidad el precursor de los trasplantes es en el inicio del s. XX Alexis Carrel^{9, 10} quien en una serie de experimentos demostró que era posible trasplantar un corazón y que éste reasumiera su función. También realizó trasplantes de bloque cardiopulmonar, todos estos experimentos se llevaron a cabo utilizando la técnica heterotópica con implantación de los injertos en el cuello de perros receptores.

En los años 40 y 50 se perfecciona la técnica de la cirugía cardíaca y comienzan las experiencias de los trasplantes cardíacos ortotópicos. Demikov¹¹ logró desarrollar una técnica con la que se podía llevar a cabo un trasplante cardiopulmonar sin utilizar medios de apoyo artificiales durante la intervención. Después de experimentar con muchos métodos diferentes

intentó realizar un trasplante ortotópico de corazón, sólo tuvo éxito en 2 de 22 ocasiones intentadas y el corazón trasplantado funcionó tan solo unas horas.

En 1959 Lower y Shumway¹² describen la técnica quirúrgica del trasplante cardíaco ortotópico que sigue vigente en la actualidad con muy pocas modificaciones. Sin embargo, quedaban muchas incógnitas por resolver sobre todo relacionadas con la inmunidad, el diagnóstico del rechazo, la reversibilidad o no de las lesiones producidas por este rechazo¹³, a pesar de que ya en 1960 Peter B Medawar, recibe el premio Nobel de fisiología por sus trabajos en los injertos de tejidos y por el descubrimiento de la tolerancia inmunológica adquirida, que servirán de base a los trasplantes de órganos sólidos, su trabajo supuso el inicio definitivo de la ciencia de la inmunología¹⁴. En 1964, Hardy¹⁵ llevó a cabo el primer trasplante de corazón en el ser humano utilizando un xenotrasplante. El corazón utilizado era de un chimpancé, pero el órgano donado no pudo mantener la circulación y el enfermo murió una hora después de retirar el soporte circulatorio. A pesar de estos avances del laboratorio, fue una sorpresa cuando Christian Barnard consigue el primer trasplante cardíaco en humanos el 3 de diciembre de 1967 en Ciudad del Cabo, Sudáfrica¹. La repercusión mediática de este primer trasplante originó tal interés que entre diciembre de 1967 y marzo de 1971 se realizaron 170 trasplantes cardíacos por 65 equipos quirúrgicos diferentes a lo largo de todo el mundo, sin embargo los resultados fueron desalentadores, ya que la supervivencia al año era de apenas un 15% lo que hizo que el entusiasmo inicial disminuyera rápidamente a partir de 1971. Únicamente la Universidad de Stanford¹⁶ y la de Virginia continuaron con la investigación en el campo del trasplante de órganos en general y del cardíaco en particular, definiendo los criterios de selección de receptores¹⁷, describiendo la técnica de la biopsia endomiocárdica^{18, 19} y los criterios del diagnóstico patológico del rechazo y los primeros protocolos de prevención y tratamiento del rechazo^{20, 21} así como las principales complicaciones a largo plazo y las guías de su

manejo²². Coincide en esta época la implantación de las medidas de preservación, con la introducción de la cardioplejia de potasio y el enfriamiento tópico del injerto, lo que propicia el aumento de donantes disponibles al permitir la obtención de donantes a distancia²³.

En esta década se van estableciendo los criterios de indicación y contraindicación para el trasplante, identificándose subgrupos con peores resultados (diabéticos, mayores de 50 años, disfunción hepática o renal grave, etc.). Sin embargo, la base de la inmunosupresión sigue siendo la utilización de glucocorticoides y azatioprina, con el empleo de globulina antitimocítica para el tratamiento del rechazo, pero a principios de los ochenta, el descubrimiento de los efectos inmunosupresores de un derivado fúngico, la ciclosporina A, y su introducción en los protocolos de inmunosupresión^{2, 24, 25}, da lugar a una significativa mejoría de la supervivencia después del trasplante, lo que permite que se incremente el número de trasplantes y de centros que los realizan. En la década de los 80 y 90, la triple terapia con glucocorticoides, azatioprina y Ciclosporina A es la base del tratamiento inmunosupresor, con la introducción en la década de los 90 de la terapia de inducción con citolíticos, anticuerpos antilinfocitarios, que se utilizan en al menos el 50% de los protocolos de inmunosupresión, el anticuerpo más usado fue en esa época el muromunab-CD3 (OKT3), inmunosupresor de origen murínico dirigido contra el antígeno CD3 de los linfocitos T²⁶, que ha demostrado ser útil tanto para el tratamiento de los casos de rechazo severo²⁷ como para prevenirlos, o al menos retrasarlos²⁸⁻³¹.

En los últimos años aparecen nuevos inmunosupresores que se han van introduciendo en la práctica clínica. Un nuevo anticalcineurínico, el FK-506 o tacrolimus³², antibiótico macrólido con efecto inmunosupresor, 100 veces más potente que la ciclosporina, con alguna diferencia en cuanto a los efectos secundarios, pero manteniendo los problemas de toxicidad renal^{33, 34}, por lo

que, al menos en la primera época, su utilización no fue tanta como cabría esperar, pero en los últimos tiempos ya es empleado al menos con la misma frecuencia que la ciclosporina A. También se empieza a usar un nuevo fármaco con efecto antiproliferativo el micofenolato mofetilo, o mejor, su metabolito activo, el ácido micofenólico, que ha desplazado casi totalmente a la azatioprina de los protocolos de inmunosupresión³⁵. Hay otros hitos importantes en el tratamiento inmunosupresor, como nuevas formas de tratamiento citolítico como alternativa a los anticuerpos policlonales y al OKT3 como tratamiento de inducción^{29, 30}, los más modernos anti CD25^{36, 37}. y más recientemente la incorporación de los fármacos inhibidores m-TOR o inhibidores de la señal de proliferación al arsenal terapéutico contra el rechazo, con un posible efecto beneficioso para prevenir la enfermedad vascular del injerto y el desarrollo de neoplasias³⁸⁻⁴⁰.

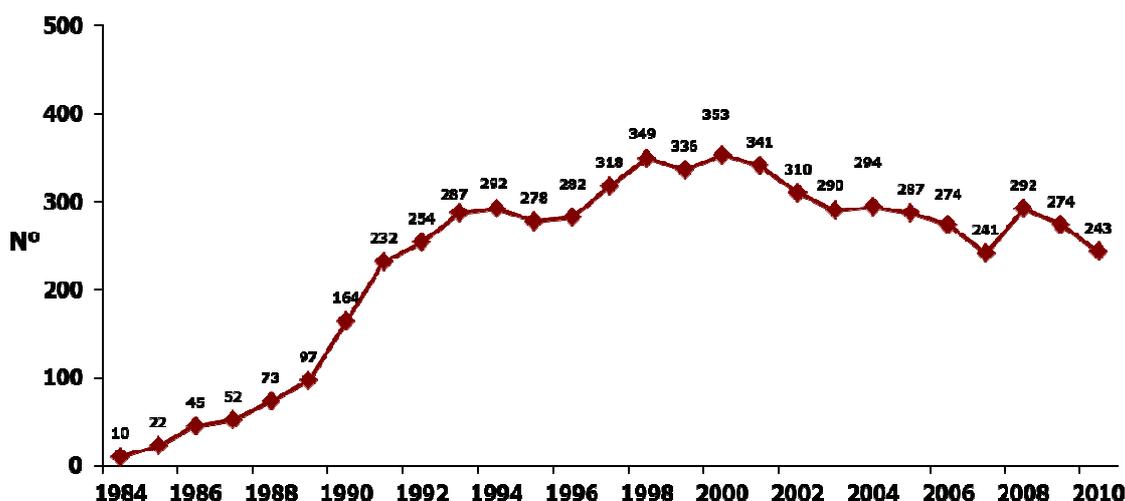
Se han ensayado otros muchos fármacos en el tratamiento inmunosupresor (ciclofosfamida, metotrexate, mizoribina, brequinar sódico, deoxipergualina, leflunomida) con resultados poco satisfactorios, pero la investigación continua y hay renovadas expectativas con nuevos fármacos inmunosupresores, como el belatacept⁴¹, a la búsqueda del ideal, es decir aquel que ofrezca una protección contra el rechazo con el mínimo de efectos adversos.

Paralelamente, se produce un mejor control de las complicaciones, sobre todo de las infecciones por CMV, desde la introducción del Ganciclovir en el tratamiento y profilaxis de esta grave infección oportunista^{42, 43}, y con la aparición de los antivirales orales efectivos contra el CMV, se ha generalizado la profilaxis con lo que se ha conseguido controlar esta infección^{44, 45}.

Todos estos avances, ha propiciado un aumento de las indicaciones de trasplante cardíaco, desapareciendo algunas de las contraindicaciones iniciales, como por ejemplo la diabetes y la edad, llegando a ser trasplantados paciente de hasta 70 años, aunque el límite de edad hasta el que se debe ofrecer un donante es controvertido, debido a que estos pacientes tiene una menor supervivencia y el número de trasplantes está limitado por el número de donantes, existiendo un desequilibrio entre la oferta y la demanda que lejos de solucionarse en el futuro será cada vez más limitante. Este hecho ha propiciado que se hayan intentado nuevas alternativas, como el xenotrasplante⁴⁶, que no ha tenido el éxito esperado y sobre el cual se ha decretado una moratoria, o los dispositivos mecánicos⁴⁷⁻⁴⁹, bien transitorios, como puente al trasplante o la recuperación o como dispositivos permanentes^{50, 51}.

En España se realiza el primer trasplante en el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona en 1984^{52, 53}, habiéndose llevado a cabo desde entonces 6.291 trasplantes cardíacos hasta finales del año 2010⁴ (Fig.1).

Fig. 1. Número de trasplantes cardíacos realizados en España por año.



En Asturias, el primer trasplante cardíaco tuvo lugar el 2 de febrero de 1998, y hasta diciembre de 2010, se han trasplantado 215 pacientes.

La mejoría de las técnicas de obtención y preservación de los injertos, del mejor manejo perioperatorio y de los nuevos protocolos de inmunosupresión y profilaxis infecciosa han contribuido a una mejoría de los resultados, tanto a corto como a largo plazo, consiguiéndose una supervivencia superior al 80 % al año y del 50% a los 10 años³.

Principado de Asturias

Es una comunidad autónoma española situada en el noroeste de la península Ibérica, en el litoral cantábrico. Limita al oeste con Galicia, al sur con Castilla y León y al este con Cantabria. Ocupa una extensión de 10.604 km² y su costa tiene una longitud de 401 kilómetros. El Principado de Asturias tiene una población de 1.081.348 habitantes (datos del INE. Padrón municipal enero 2011); su densidad es de 102,26 hab/km², más alta que la media española. Su distribución es muy desigual, según se trate de zonas de montaña, casi deshabitadas, o las costas y cuencas de los ríos. La tasa de natalidad es de las menores de España, 7,39‰, y sin embargo la de mortalidad de las más altas, 12,06‰. (INE 2.010).

La población asturiana se caracteriza por un estancamiento en su crecimiento desde 1991. Desde entonces no ha habido una tendencia clara sino altibajos constantes. Este hecho, consideraciones económicas aparte, se explica por los siguientes factores demográficos:

- Asturias posee la más alta tasa de mortalidad de España (12,06‰) y la más baja tasa de natalidad (7,39‰), por lo que tiene el menor saldo vegetativo: -4,67‰ (INE 2.010).
- La población asturiana emigra hacia otras comunidades autónomas, principalmente Madrid y Castilla León. El saldo migratorio interior ha sido negativo desde hace más de diez años.
- En el año 2004 la población de Asturias tocó fondo, produciéndose un discreto repunte desde entonces, fundamentalmente debido a la inmigración que se ha multiplicado por 10 en estos últimos años. Este repunte se ha producido principalmente en Oviedo y Gijón. Significativo es el despoblamiento en las cuencas mineras y el suave descenso de Avilés.

Organización Sanitaria en Asturias

Dentro de la Organización Autonómica de España, el Principado de Asturias asumió las competencias en Sanidad en enero de 2002. Desde entonces los recursos sanitarios, entre los que se encuentra el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), son gestionados por el Gobierno del Principado de Asturias, de quien depende, lógicamente la Consejería de Salud, y el Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), con las funciones del antiguo INSALUD en el Principado. Desde el punto de vista de la asistencia sanitaria Asturias está dividida en 8 áreas, cada una de las cuales con un hospital principal, en alguna existe además un hospital de apoyo, bien sea del propio sistema o no, y distintos centros de salud y consultorios de atención primaria y/o especializada. El área IV, donde está situado el HUCA, es además de área básica de Oviedo, el área de referencia de toda la Comunidad Autónoma para determinadas especialidades (cirugía cardíaca) y procesos (intervencionismo cardíaco). Esta área IV, atiende, según datos del censo de la memoria del SESPA de 2010 a 340.957 habitantes y está formada por 19 Centros de Salud principales, 30 Consultorios periféricos, dependientes de distintos Centros de Salud y 10 Consultorios no dependientes de Centros de Salud en las zonas más rurales y periféricas. Aunque la población es mayoritariamente urbana, existe una población rural que vive en zonas alejadas del hospital de referencia, lo que es particularmente importante en Asturias, dada la dificultad orográfica de las comunicaciones.

El HUCA, resultado de la fusión de los tres grandes hospitales de Oviedo, fue creado el 13 de diciembre de 1989, por convenio entre la administración autonómica y el INSALUD, convenio que fue sustituido por el de 30 de diciembre de 1994. Por dichos convenios se integró la gestión del Hospital Nuestra Señora de Covadonga, el Instituto Nacional de Silicosis,

ambos dependientes del INSALUD, y el Hospital General de Asturias, propiedad de la Comunidad Autónoma del Principado de Asturias, gestión que hasta la asunción de transferencias de los servicios sanitarios de la Seguridad Social, por parte del gobierno del Principado, en el 2002, fue realizada por el INSALUD. El HUCA depende actualmente del SESPA.

El convenio entre la Universidad de Oviedo, el INSALUD y el Principado de Asturias, establecido en la orden de 28 de febrero de 1990, confiere al HUCA su carácter de Hospital Universitario.

El Hospital Nuestra Señora de Covadonga constaba de un Centro General, un Centro de Rehabilitación, un Centro Materno - Infantil, otro de Consultas Externas y un Centro de Especialidades, este fuera del recinto hospitalario. Estos centros con los correspondientes al Instituto Nacional de Silicosis y al Hospital General de Asturias constituyen actualmente el HUCA.

En conjunto, el HUCA dispone de 17 edificios, contando, además de los edificios asistenciales, los que albergan servicios auxiliares de apoyo.

Actualmente se está a la espera del traslado del HUACA a un nuevo edificio que sustituirá a todos los actualmente existentes. Este edificio, que formará parte de un "Campus de Ciencias de la Salud", se ubicará en los terrenos de la finca "La Cadellada", en Oviedo, donde hasta ahora estuvo ubicado el Hospital Psiquiátrico, estando prevista su apertura para el julio de 2013.

El HUCA es, además de hospital del área IV, el hospital de tercer nivel del Principado de Asturias.

Tras la unificación de los hospitales de Oviedo, en 1991 se produjo la fusión de los tres servicios de cardiología existentes y en octubre de ese mismo año comenzó a funcionar el embrión de una unidad de Insuficiencia Cardíaca, cuya primera misión fue la de organizar el manejo del enfermo con insuficiencia cardíaca avanzada, intentando regular la derivación de enfermos a centros de otras Comunidades Autónomas para realizar un trasplante de corazón. Posteriormente se puso en marcha el programa de trasplante cardíaco, realizándose la primera intervención el 2 de febrero de 1998, habiendo realizado hasta finales de 2010, 215 trasplantes (Figs. 2 y 3), con unos resultados a corto y medio plazo equiparables a los publicados en los registros español⁴ e internacional³.

Fig 2. Número de trasplantes por año en el HUCA

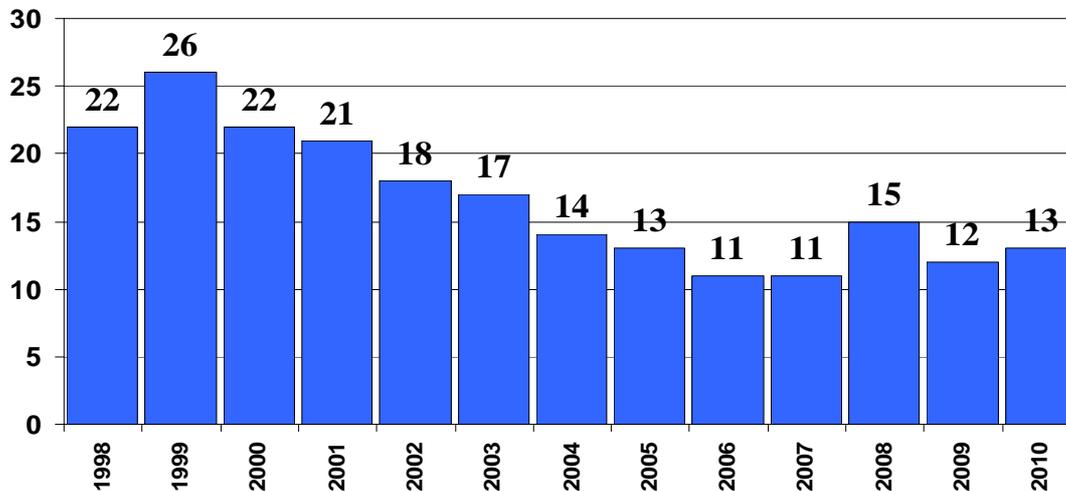
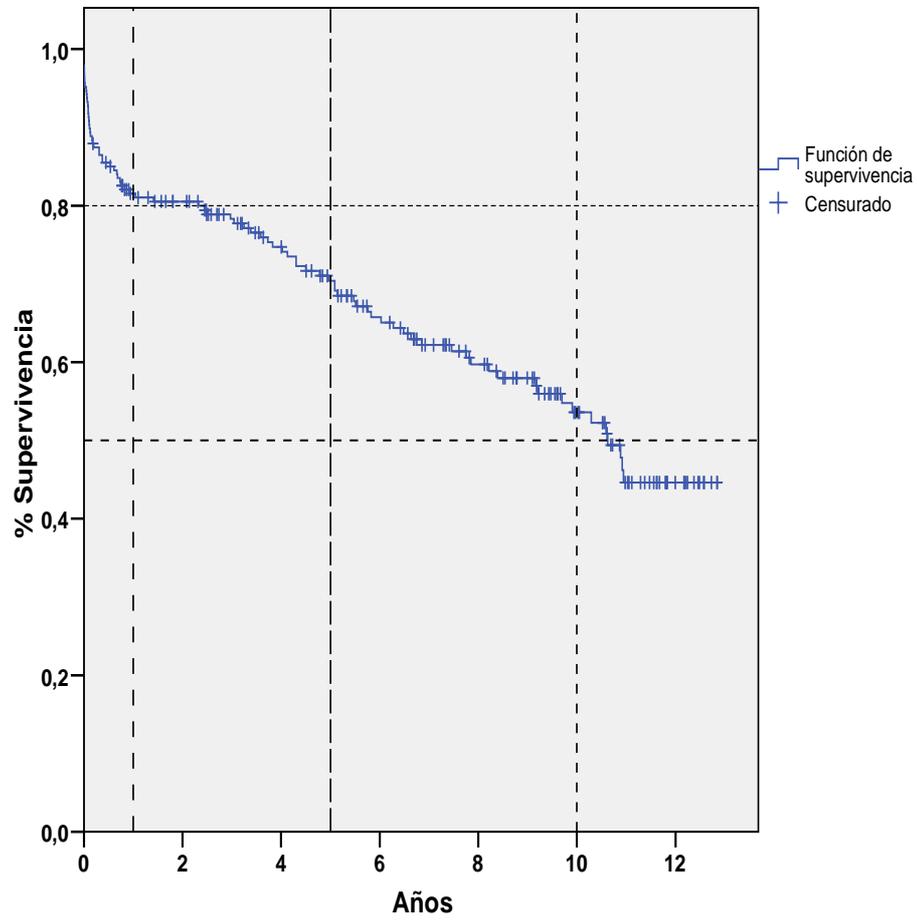


Fig. 3. Supervivencia del trasplante cardíaco en el HUCA. Periodo 1998-2010.



INDICACIONES DEL TRASPLANTE CARDIACO

Uno de los principales retos del Trasplante Cardíaco (TC) es seleccionar el paciente con mejores condiciones globales para que dicha terapéutica sea un éxito en términos de supervivencia y rehabilitación después del trasplante. Aunque no es deseable someter a pacientes, que tienen todavía un pronóstico de vida razonable, a una operación que todavía comporta una morbi-mortalidad significativa, es igualmente importante no retrasar la intervención hasta que se haya producido un daño permanente a otros órganos no cardíacos (pulmón, hígado, riñón).

En general la indicación del trasplante cardíaco se hará en aquellas enfermedades sin opciones médicas o quirúrgicas y que incapacitan severamente al paciente o lo ponen en riesgo grave de muerte súbita. A pesar de que es bien conocido desde hace muchos años el mal pronóstico de la miocardiopatía dilatada⁵⁴, no existe ningún factor pronóstico aislado que nos indique el momento preciso del trasplante en aquellos pacientes con una miocardiopatía avanzada. La valoración clínica, el tratamiento, y una serie de parámetros, la clase funcional, la capacidad de ejercicio, los datos hemodinámicos, los niveles de natremia y de catecolaminas y las arritmias son los que nos ayudará a la toma de una decisión. Existen diversos estudios en la valoración y pronóstico tanto en miocardiopatía dilatada como en la isquémica. En la miocardiopatía dilatada, diversos estudios muestran una supervivencia global muy similar a la que ofrece el trasplante cardíaco. No obstante, si analizamos sólo aquellos pacientes en clase funcional III-IV, la mortalidad es muy superior. Así en el estudio de Stevenson⁵⁵ la supervivencia fue del 46% al 1º año y del 24% al 2º año. La presencia de un volumen sistólico > de 40 ml y una historia de arritmias ventriculares fueron factores predictivos de mortalidad. El 82% de las muertes fueron súbitas.

En la miocardiopatía isquémica también existen varios estudios que muestran una elevada mortalidad en la clase funcional III-IV, especialmente alta en aquellos pacientes con presiones de llenado ventricular elevadas a pesar de tratamiento médico adecuado.

A lo largo de los últimos años, se han encontrado una serie de variables hemodinámicas, ecocardiográficas y morfológicas predictivas de mortalidad muy precoz dentro del primer año de seguimiento en pacientes con Miocardiopatía Dilatada.

En la indicación del trasplante no solo se valorarán aquellos pacientes con una pobre función ventricular izquierda. En casos con angina severa a pesar de varios intentos de revascularización, miocardiopatías restrictivas, o hipertróficas con signos congestivos a pesar de tener aceptable función ventricular izquierda también pueden ser candidatos a trasplante.

La escasez de donantes de corazón obliga, no obstante, a que los criterios de inclusión sean de obligado cumplimiento en todos los pacientes que optan a un trasplante cardíaco ortotópico.

Existen unos criterios generales para la selección de los candidatos potenciales a un trasplante cardíaco:

- Evidencia objetiva de incapacidad avanzada debida a la enfermedad cardíaca diagnosticada y documentada.
- Una limitada esperanza de vida calculada en semanas o meses.
- Un acuerdo unánime de que el tratamiento médico ha sido correcto y que otro tratamiento quirúrgico no puede ofrecer una mejor expectativa y calidad de vida.

- Un fuerte apoyo familiar para ayudar al paciente tanto en el pre y postoperatorio.

Tabla 1. Indicaciones de trasplante cardíaco según conferencia de consenso de los grupos españoles de trasplante cardíaco⁵⁶.

<p>I. Indicaciones absolutas:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Por deterioro hemodinámico debido a insuficiencia cardíaca.2. Shock cardiogénico rebelde al tratamiento.3. Dependencia demostrada de soporte inotrópico intravenoso para mantener la perfusión adecuada de los órganos.4. $VO_2\text{máx} < 10 \text{ ml/kg/min}$ habiendo alcanzado el umbral anaeróbico.5. Isquemia miocárdica grave con limitación de la actividad normal y no susceptible de cirugía de revascularización o angioplastia percutánea.6. Arritmias ventriculares sintomáticas, recurrentes y resistentes a todas las modalidades terapéuticas. <p>II. Indicaciones relativas:</p> <ol style="list-style-type: none">1. $VO_2\text{máx} 11-14 \text{ ml/kg/min}$ (o el 55% del previsto) y limitación importante de la actividad funcional.2. Isquemia inestable y recurrente no susceptible de otra intervención.3. Inestabilidad recurrente del equilibrio hídrico/función renal no atribuible a incumplimiento del régimen terapéutico. <p>III. No son indicación de trasplante cardíaco:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo.2. Historia de clase funcional previa III o IV de la NYHA.3. Arritmias ventriculares previas.4. $VO_2\text{máx} > 15 \text{ ml/kg/min}$ (> 55% del previsto) sin otras indicaciones. <p><i>FE: fracción de eyección; NYHA: New York Heart Association; $VO_2\text{máx}$: consumo máximo de oxígeno obtenido en ergometría con análisis de intercambio de gases.</i></p>
--

Tabla 2. Contraindicaciones para trasplante cardíaco según conferencia de consenso de los grupos españoles de trasplante cardíaco⁵⁶.

<p>I. Absolutas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedades sistémicas concomitantes con mal pronóstico. 2. Neoplasias malignas con posibilidades de recidiva. 3. Diabetes mellitus con afección orgánica (retinopatía, nefropatía o neuropatía). 4. Enfermedad aterosclerótica severa cerebral o vascular periférica. 5. Hipertensión arterial pulmonar severa e irreversible. 6. Enfermedad pulmonar severa (FEV1 < 40%, CVF < 50%). 7. Infección activa no controlada. 8. Enfermedad ulcerosa y diverticular activas. 9. Muy alto riesgo de incumplimiento terapéutico por motivos psiquiátricos, psicosociales o de abuso de drogas 10. Edad biológica avanzada con expectativa de vida inferior a 5 años, con independencia de su enfermedad cardíaca. <p>II. Relativas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Relativas Mayores 2. Peso > 150% del peso ideal. 3. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. 4. Diabetes mellitus sin afección orgánica (retinopatía, nefropatía o neuropatía). 5. Enfermedad aterosclerótica ligera-moderada cerebral o vascular periférica. 6. Virus de la hepatitis C de alto riesgo. 7. Insuficiencia renal en hemodiálisis (posibilidad de trasplante combinado). 8. Cirrosis (posibilidad de trasplante combinado). 9. Edad biológica > 65 años. <p>III. Relativas Menores</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Peso del 120 al 150% del peso ideal. 2. Neoplasias con baja probabilidad de recidiva. 3. Osteoporosis. 4. Enfermedad pulmonar no grave (FEV1 > 40% de lo predicho, CVF > 50% de lo normal). 5. VHC o VHB de bajo riesgo. 6. Afección renal no grave sin hemodiálisis. 7. Afección hepática no grave sin cirrosis. 8. Riesgo de incumplimiento terapéutico por motivos psiquiátricos, psicosociales o de abuso de drogas previo. 9. Abuso de tabaco y/o alcohol. <p><i>CVF: capacidad vital forzada; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.</i></p>
--

En las Tablas 1 y 2 se resumen los criterios adoptados en la Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco sobre indicaciones y contraindicaciones para el trasplante de corazón en España⁵⁶. Los criterios deben ser revisados continuamente y aplicados individualmente en cada caso, a la vista de nuevas novedades terapéuticas para las distintas cardiopatías, para el trasplante y según la disponibilidad de órganos, cada vez más escasos.

Existe así mismo un consenso en cuanto a las pruebas que se deben realizar a un candidato a recibir un órgano trasplantado, es muy importante descartar co-morbilidades que puedan poner en peligro el éxito del procedimiento, o al menos conocerlas para tomar las opciones más convenientes. En la tabla 3 se muestran los estudios que se deben realizar en todo candidato a ser trasplantado de corazón.

Tabla 3. Estudios recomendados en la evaluación de los candidatos a trasplante cardíaco⁵⁶

<p>I. Evaluación general</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica y exploración física • Hemograma, plaquetas y coagulación • Análisis básico de orina • Función renal: creatinina y urea séricas, aclaramiento de creatinina (si la creatinina sérica está elevada o diabetes) y proteinuria en orina de 24 h (si creatinina sérica elevada o diabetes) • Función hepática: transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina y proteinograma* • Otras determinaciones bioquímicas: glucemia, lípidos, ácido úrico, calcio y fósforo • Hormonas tiroideas • Grupo sanguíneo ABO • Panel de anticuerpos reactivos • Tipificación HLA* • Valoración estado infeccioso: Mantoux, serologías VIH, hepatitis B y C, citomegalovirus, toxoplasma, Epstein-Barr, herpes simplex, varicelazoster, legionella, parvovirus y sífilis • Evaluación del estado de nutrición* • Suero para seroteca* • Antígeno prostático específico (varones mayores de 50 años o si está indicado) • Ecografía abdominal: hígado, vesícula y vía biliar, bazo, páncreas, riñones y aorta abdominal • Sangre oculta en heces* • Espirometría, gases arteriales* y gammagrafía de ventilación/perfusión* • Doppler carotídeo o vascular periférico* (si diabético y datos clínicos de vasculopatía periférica) • Mamografía y evaluación ginecológica* • Densitometría ósea* • Ortopantomografía y valoración dental* • Valoración socioeconómica y psicosocial del paciente y familia • Fondo de ojo (si diabético) <p>II. Evaluación cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECG • Radiografía de tórax (anteroposterior y lateral) • Ecocardiograma Doppler • Ventriculografía isotópica* • Prueba de esfuerzo (de elección con determinación del VO₂máx) • Estudios para isquemia/viabilidad (ecocardiograma con dobutamina, isótopos, resonancia magnética, etc.)* • Cateterismo derecho • Cateterismo izquierdo y coronariografía* • Biopsia endomiocárdica* • Holter para arritmias* (si cardiopatía isquémica) <p><i>*Si se considera indicado como alternativa diagnóstica o con finalidad científica</i></p>

SELECCIÓN Y CUIDADOS DEL CORAZÓN DONANTE

Selección del Corazón Donante

La selección de un corazón donante de buena calidad es de gran importancia para el resultado del trasplante cardíaco (TC). No en vano, de dicho corazón dependerá toda la circulación y una mala respuesta inicial puede condicionar el éxito global. El corazón donante tras padecer una situación de muerte y de un tiempo de parada e isquemia fría más o menos prolongado, debe reanudar su actividad en unas situaciones muy desfavorables, de ahí que la mortalidad en el periodo inicial es responsable de una cuarta parte de la mortalidad global.

Los criterios que se seguirán para su selección son los siguientes:

I. EDAD

En los inicios del trasplante se consideraba la edad límite, 40-45 años en varones y 45-50 años en mujeres, a fin de evitar el riesgo de ateroma coronario. Sin embargo, la penuria de donantes y la necesidad de trasplantes urgentes o semiurgentes hacen que hayan tenido que aumentarse estos límites, pudiendo llegar a valorarse casos de más de 60 años. En estos casos límites debe disponerse de:

- Ecocardiograma que muestre un movimiento normal de la pared ventricular izquierda.
- En estos casos se tendrá muy en cuenta la exploración preoperatoria de la función cardíaca y la inspección y palpación coronaria directa que descarten ateromatosis significativa.

En general, los corazones más viejos se deberían emplear en pacientes de más edad.

II. PESO Y TAMAÑO DEL DONANTE

El *peso* del donante será semejante al del receptor, con diferencia menor del 20%. No existe problema por utilizar donantes de peso superior, pues el receptor tiene un corazón y pericardio dilatados.

Los corazones de mujeres donantes que sean obesas (>60 kg) de escasa estatura, será preferible trasplantarlos a receptores de peso algo inferior. En casos con resistencias pulmonares basales elevadas (≥ 3 U.W.) e insuficiencia cardíaca importante es conveniente emplear donantes de peso superior y buena calidad, y a ser posible de donantes varones y con poco tiempo de isquemia.

III. COMPATIBILIDAD INMUNOLÓGICA

- GRUPO SANGUÍNEO : Es esencial que exista dicha compatibilidad entre donante y receptor. En caso contrario existe un 60% de riesgo de rechazo hiperagudo. Es preferible emplear donantes cuyo grupo sanguíneo sea idéntico al del receptor y no solo compatible, pues la supervivencia parece mejor.
- Rh : Su compatibilidad no parece tener demasiada importancia.

- AUSENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-HLA : La ausencia de anticuerpos en el receptor hace que puedan aceptarse donantes a distancia sin una prueba cruzada previa. En caso de tener una positividad \geq a 15%, la prueba cruzada es obligatoria antes de realizar el trasplante. En estos pacientes, por tal motivo, la donación tendrá que ser local o realizar una “prueba cruzada virtual”. De todas formas y en todos los casos la prueba cruzada se intentará hacer antes del trasplante y si no es posible, se hará “a posteriori”.

IV. AUSENCIA DE CARDIOPATÍA

Lógicamente la existencia de una cardiopatía es una contraindicación absoluta para el trasplante. Su exclusión se basará en:

- Historia clínica del paciente: dosis de inotrópicos, historia de hipotensión o parada cardíaca, fiebre, infección, antecedentes de neoplasias y tratamientos que este recibiendo.
- Electrocardiograma
- Radiografía de tórax.
- Troponinas y otros marcadores de daño miocárdico que permiten descartar el mismo (por isquemia, traumatismos, etc).
- Ecocardiograma, valorar la función ventricular y descartar patología estructural.
- Coronariografía y ventriculografía: Si es posible en mayores de 50 años. Realizar la coronariografía es muy difícil en la mayoría de los casos dadas las condiciones del donante, en muerte cerebral,. Por lo que se están buscando nuevas pruebas no invasivas para descartar enfermedad coronaria. En nuestro grupo se está utilizando el estudio de ecocardiografía con dipiridamol.
- Examen directo del órgano durante la extracción. Es considerado el método más seguro de valoración de las arterias coronarias y de la función cardíaca, siempre que se realice por un

cirujano experto. Después de abrir el pericardio se valorará la existencia de lesiones coronarias calcificadas, la función miocárdica, su estado de contractilidad y en especial el grado de dilatación de las cavidades derechas y la contractilidad del VD.

V. TIEMPO DE ISQUEMIA

El tiempo de isquemia transcurrido entre el clampaje aórtico de la extracción y el desclampaje aórtico tras la implantación es un factor importante en la respuesta hemodinámica del corazón transplantado a partir de las 2 horas y de manera muy significativa a partir de las 4 horas. A la hora de aceptar un donante es muy importante valorar estos datos, evitando por lo tanto extracciones que supongan tiempos de isquemia mayores de 4 horas, y procurando que todo el proceso de la donación sea perfectamente ajustado, para evitar pérdidas de tiempo.

TRASPLANTE CARDIACO COORDINACIÓN DEL PROCEDIMIENTO

I. ORGANIGRAMA DE ORGANIZACIÓN DEL TRASPLANTE CARDIACO

El Hospital Central de Asturias desarrolla un programa de extracción multiorgánica desde el año 1.986, por lo que todo lo referente a las condiciones, criterios y mantenimiento de los donantes, está ampliamente desarrollado por el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Covadonga. La base del éxito de los programas de trasplante cardíaco en España, es la vertebración que se ha conseguido a través de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y la red de coordinadores autonómicos/coordinadores hospitalarios. Ellos son los que se encargan de realizar la logística de la detección y aceptación de los donantes para los diversos programas de trasplante.

1.- LISTA DE ESPERA

La lista de espera es elaborada por los cardiólogos, previa discusión en el comité de trasplante, de la que formarán parte los cirujanos que estén dentro del programa. En el momento en que un paciente accede a la lista de espera de trasplante cardíaco, los datos clínicos, así como el diagnóstico y los datos personales, deben ser comunicados al coordinador de trasplante quien a su vez los trasmite a la ONT. En Madrid es incluido en una lista unificada a nivel nacional según el grado de urgencia, de acuerdo con los protocolos aprobados por todos los equipos trasplantadores cardíacos del país.

Nuestra Comunidad Autónoma pertenece a la zona Norte, que engloba: Galicia, Asturias, Cantabria, País Vasco, Navarra, La Rioja y algunas provincias del Norte de Castilla-León. En todo donante que se detecte en una

de éstas Comunidades Autónomas, la extracción de los órganos se rige por las siguientes prioridades:

- 1º El hospital trasplantador detector.
- 2º La ciudad, si hay otro hospital trasplantador en la misma ciudad.
- 3º La Comunidad Autónoma.
- 4º La Zona Norte.

Sólo en el caso de que no hubiera receptor adecuado en uno de estos hospitales, el donante pasaría a ser ofertado a la ONT. En cualquier caso la gestión de la oferta se hace a través del Coordinador de Trasplantes quien a su vez se pone en contacto con la ONT, y es ella, la que viendo la lista, oferta a los diferentes hospitales la posibilidad del donante.

Esto es válido salvo que exista alguna de las circunstancias de urgencia:

1.- **Urgencia 0.** Pacientes que precisen asistencia ventricular de corta duración o ECMO (durante un periodo ≤ 30 días) o asistencia ventricular de larga duración disfuncionante por una de estas tres causas: disfunción mecánica, infección o tromboembolismo. En el caso de los receptores infantiles, se considerará urgencia 0 el soporte cardiopulmonar con ECMO o la necesidad de un dispositivo de asistencia ventricular.

Este tipo de urgencia implica prioridad nacional, el primer donante compatible que se detecte será ofertado.

2.- **Urgencia 1.** Pacientes en situación de shock cardiogénico (se incluye la tormenta arrítmica) que requieren:

- Fármacos vasoactivos y ventilación mecánica con intubación invasiva.
- Balón intraaórtico de contrapulsación con o sin intubación asociada
- Asistencia ventricular de larga duración (>30 días).
- En caso de receptores infantiles, incluye aquellos que precisan de soporte inotrópico intravenoso con o sin ventilación mecánica.

Este tipo de urgencia implica prioridad sobre el resto de urgencias grado 1 de otras zonas y sobre el trasplante electivo a nivel nacional.

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRASPLANTADO

Una vez realizada la intervención quirúrgica, los cuidados post-operatorios del enfermo trasplantado difieren poco de la cirugía cardíaca convencional. Sin embargo hay que tener en cuenta algunas características especiales.

- Se trata de pacientes con distintos grados de hipertensión pulmonar a los que se trasplanta un corazón con un VD sano, no preparado para soportar cargas elevadas, con lo que es frecuente la existencia de un fallo derecho transitorio, que hay que saber manejar.

- Desde el mismo momento del acto quirúrgico se empiezan a utilizar inmunosupresores, por lo que nos encontraremos con un enfermo expuesto a infecciones oportunistas en el que hay que extremar los cuidados de asepsia e iniciar tratamientos de profilaxis de infecciones.

I. Inmunosupresión

El seguimiento de un paciente trasplantado se puede resumir en la siguiente frase: conseguir una inmunosupresión adecuada que evite los episodios de rechazo y a la vez no se produzcan infecciones oportunistas ni otros efectos adversos derivados del tratamiento inmunosupresor.

Los medios terapéuticos disponibles en la actualidad producen una inmunosupresión global y no específica. Todos ellos conllevan efectos secundarios indeseables, y por tanto el problema está en buscar la asociación más eficaz y con menos inconvenientes. El protocolo que vamos a desarrollar está basado en cinco familias terapéuticas: corticoides, anticalcineurínicos,

inhibidores de la síntesis de purinas, globulinas antitimocíticas e inhibidores de los m-TOR.

Este protocolo pretende ser dinámico y por tanto modificable en base a la experiencia acumulada, la investigación, o casos especiales que requieran otras opciones terapéuticas.

1.- Corticoesteroides: metilprednisolona, se administra 1 gr en el quirófano en bomba en el momento de iniciar la sutura de la arteria pulmonar. Posteriormente, en UVI, se administran 125 mg/8h por vía endovenosa (ev) durante las primeras 24 horas (3 dosis).

Posteriormente, se disminuye la dosis semanalmente durante el primer mes y cada mes hasta conseguir retirarlos al cabo de 8-12 meses, según peso y evolución del paciente trasplantado.

2.- Anticalcineurínicos: Hay dos preparados, la ciclosporina A y el tacrolimus. La ciclosporina ha sido el inmunosupresor universal y quien permitió el desarrollo del trasplante de órganos sólidos⁵⁷, sin embargo su uso está siendo desplazado por el tacrolimus, otro anticalcineurínico con mejor manejo clínico⁵⁸.

Se comienzan a administrar al 3-4^o día de postoperatorio, por vía oral o sonda nasogástrica, una vez que se ha estabilizado la hemodinámica y la función renal del enfermo trasplantado. La dosis de inicio de tacrolimus es entre 0.050 y 0.075 mg/kg/día, en toma oral única. Si fuera necesario utilizar la vía endovenosa, se usará la quinta parte de la dosis oral, en perfusión continua. Los niveles valle recomendados son de 10 -15 ng/ml los seis primeros meses tras el trasplante y de 5 - 10 ng/ml, posteriormente.

3.- Inhibidores de la Síntesis de Purinas: existen también varios preparados, el primero en usarse fue la azatioprina, actualmente abandonado en esta indicación se usa bien el micofenolato mofetilo o su metabolito activo, el ácido micofenólico.

En nuestro protocolo utilizamos habitualmente micofenolato mofetilo, se inicia cuando el enfermo comienza a tolerar por vía oral, a dosis de 1 gramo oral cada 12 horas, a ser posible en ayunas. La dosis se ajustará de acuerdo a la cifras de leucocitos, disminuyendo la dosis si ésta baja e 4000, y suspendiéndolo si es inferior a 3000. En casos necesarios se pueden determinar los niveles valle, que deberán estar entre 2-4 ng/ml.

4.- Globulinas Antitimocíticas: hay dos tipos principales, anticuerpos policlonales y monoclonales. En nuestro grupo usamos la inducción con monoclonales, en los primeros trasplantados con un anti CD-3, el OKT-3 (muromonab) y en la actualidad con un anti-CD25, el basiliximab.

Basiliximab: Es un anticuerpo monoclonal ant-CD25, se utiliza para inducción de la inmunosupresión. Se administra en UVI, a las 6 horas aproximadamente de la salida de CEC, cuando el enfermo se encuentre hemodinámicamente estable. La dosis es de 20 mg en bolo ev directo el primero día del trasplante y repetir la misma dosis el día 4 (contando el día del trasplante como día 0).

5.- Inhibidores de la Proteína TOR. También hay dos preparados, la rapamicina o sirolimus y el everolimus. Aunque la primera es más antigua y fue con la que se hicieron los primeros ensayos, solamente el everolimus está indicado en trasplante cardíaco, por lo que es el más utilizado.

Se trata de un nuevo inmunosupresor, anti-TOR, con buenos resultados en la prevención del rechazo. En un principio se empezó a utilizar en sustitución del anticalcineurínico para evitar insuficiencia renal, sin embargo en algunos estudios esto se acompañaba de aumento inesperado del número de rechazos. Por lo que en los protocolos actuales se tiende a sustituir el micofenolato por everolimus y minimizar la dosis de anticalcineurínicos⁵⁹.

Los inhibidores de los mTOR tienen una importante acción antiproliferativa, por lo que podrían ser útiles para disminuir la incidencia de enfermedad vascular del injerto⁶⁰ y también son eficaces antineoplásicos, como se demostró en el tratamiento del sarcoma de Kaposi cutáneo en pacientes con trasplante renal convertidos a rapamicina⁶¹ y el everolimus se usa con éxito en oncología⁶².

Dado su potente efecto antiproliferativo, es conveniente retrasar el inicio de estos fármacos respecto a la cirugía, por eso en nuestro protocolo se inician al tercer mes, se administran en dos dosis diarias, aproximadamente 1.5 gr al día, para obtener unos niveles valle entre 3 y 8 ng/ml⁶³, si bien en la realidad se intenta mantener niveles por debajo de 5, con lo que se obtiene el mismo efecto inmunosupresor y se minimizan los efectos adversos.

Seguimiento Clínico del Receptor

Se dice, no sin razón, que las complicaciones del enfermo trasplantado son las debidas al rechazo y al tratamiento que se usa para prevenirlo, por tanto podemos decir que en el seguimiento del receptor deberemos intentar evitar el rechazo con la inmunosupresión adecuada que minimice los riesgos y efectos adversos de la misma.

El control clínico del paciente trasplantado comporta la detección precoz y tratamiento de las complicaciones que pueden presentar en su curso evolutivo.

1. Rechazo.

El método diagnóstico del rechazo sigue siendo la biopsia endomiocárdica, aunque se han intentado muchas otras técnicas diagnósticas no invasivas, como la demostración de anticuerpos contra el antígeno A asociado a la cadena del complejo mayor de histocompatibilidad clase I⁶⁴, en sangre periférica⁶⁴, la biopsia sigue siendo el “gold standard”, sobre todo para el diagnóstico del rechazo celular.

Se realizan biopsias programadas seriadas, sobre todo durante el primer año de trasplante para realizar un diagnóstico histológico precoz y poder intervenir antes de que haya consecuencias hemodinámicas.

En nuestro protocolo se realizan biopsias endomiocárdicas antes del alta hospitalaria, aproximadamente entre el 10^o y 15^o día post-trasplante, y posteriormente cada mes hasta los 6 meses, a los 9 meses y al año, y siempre que haya sospecha clínica de rechazo y tras tratamiento del mismo. Se realizan según el protocolo clásico de Stanford¹⁹ y se informan según la clasificación renovada de la ISHLT⁶⁵ (Tabla 4).

Se unifican varios grados de la clasificación antigua, y para hacer referencia a la nueva clasificación se añade un “R” al grado de rechazo.

Tabla 4. Clasificación de rechazo agudo celular 2004⁶⁵, según la ISHLT

<p>Grado 0R Sin rechazo. Miocardio sin lesiones Sin rechazo.</p> <p>Grado 1R Rechazo ligero. Infiltrado linfocitario focal (perivascular o intersticial) sin miocitólisis, en una o más piezas. Infiltrado linfocitario disperso difuso sin miocitólisis, en una o más piezas. Infiltrado agresivo focal con miocitólisis o distorsión de miocardio. Infiltrado compuesto por linfocitos, linfocitos grandes y a veces eosinófilos.</p> <p>Grado 2R Rechazo moderado. Infiltrados agresivos con miocitólisis multifocal en una o más piezas. Puede haber eosinófilos. Miocardio normal entre los infiltrados.</p> <p>Grado 3R Rechazo severo. Inflamación agresiva difusa con miocitólisis. Puede haber polimorfonucleares neutrófilos, eosinófilos y hemorragia. Inflamación difusa agresiva con miocitólisis, endotelitis y vasculitis, hemorragia, polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos.</p>

Además del rechazo celular, existe el rechazo mediado por anticuerpos, que adquiere cada vez más protagonismo⁶⁶. Se trata de pacientes con criterios de disfunción ventricular, sin evidencia de rechazo celular, es un rechazo mediado por anticuerpos, que puede producirse de manera hiperaguda en la fase inicial del trasplante caso de incompatibilidad de grupo ABO o si existen anticuerpos preformados contra el donante. El diagnóstico se hace mediante la demostración de distintos componentes del complemento o de los anticuerpos en la biopsia endomiocárdica, y al igual que en el rechazo celular, podría tener algún valor diagnóstico la demostración de la expresión de distintos anticuerpos como los anticuerpos contra los HLA del donante o contra los anticuerpos contra células endoteliales incluidos los MICA⁶⁴.

Los episodios de rechazo, celular o mediado con anticuerpos se tratan con aumento de la inmunosupresión, además de bolos de corticoides. La dosis y protocolos varían de acuerdo con la antigüedad del trasplante y la severidad de rechazo, medida por la repercusión hemodinámica y los datos anatomopatológicos. Afortunadamente la mayoría son asintomáticos y responden a tratamiento con bolos ev de metil-prednisolona, sin requerir

ingreso del paciente ni medidas adicionales, salvo repetir la biopsia endomiocárdica para confirmar la respuesta al tratamiento.

2. Prevención y Tratamiento de Infecciones Oportunistas.

Como se decía anteriormente, el pronóstico del paciente trasplantado cardíaco depende del equilibrio entre la inmunosupresión para evitar el rechazo y la inmunocompetencia para prevenir infecciones oportunistas.

Todo enfermo trasplantado estará inmunodeprimido en mayor o menor grado durante toda su vida, por lo que las medidas de prevención de infecciones deberán ser permanentes.

En los periodos iniciales post-trasplante, la inmunosupresión será máxima, así como durante el tratamiento de cada episodio de rechazo, por lo que en estos periodos el cuidado será máximo.

La prevención debe incluir medidas generales, tanto para el paciente como para sus familiares y cuidadores. Higiene personal y del entorno, evitar alimentos contaminados, lavado frecuente de manos, evitar aglomeraciones o visitas de personas enfermas (gripe), etc. Y de una serie de medidas farmacológicas, dependiendo del periodo post-trasplante, de la inmunología personal, antecedentes infecciosos y epidemiología de la región que habite.

El espectro de las complicaciones infecciosas no ha variado grandemente a pesar de las variaciones en la terapia inmunosupresora ocurrida en los últimos años.

Existen tres periodos distintos que cursan a su vez con diferentes gérmenes:

- a. El postoperatorio inicial (1º mes) con infecciones de tipo nosocomial por gérmenes gram-negativos y estafilococo, propios de cualquier intervención quirúrgica.
- b. El postoperatorio tardío (2º a 6º mes), en el que predominan las infecciones de tipo oportunista, siendo las más frecuentes en nuestro medio los citomegalovirus⁴⁴, pneumocystis jirovecii, nocardia, aspergillus, pero son posibles todas las infecciones nosocomiales, por bacterias, parásitos y hongos.
- c. Tardías (después de 6 meses), son debidas a los gérmenes habituales en el medio.

El órgano diana más afectado en la fase precoz es el pulmón, de aquí que sea importante la radiografía de tórax en la vigilancia del trasplantado, y ante la menor sospecha realizar otras pruebas diagnósticas. La forma más frecuente de presentación es un nódulo pulmonar o un infiltrado, y su presencia obliga a realizar una broncoscopia y aspirado bronquial. Los infiltrados focales más frecuentes son por nocardia, aspergillus, y bacterias. Los infiltrados difusos o neumonitis suelen ser por pneumocystis jirovecii o CMV.

Pero sin duda el patógeno más frecuente en cualquier paciente trasplantado es el CMV^{44, 67} que se suele presentar entre la 4ª y la 6ª semana, como un cuadro febril con poca expresión radiológica y analítica, es más frecuente en enfermos que recibieron tratamiento inductor con citolíticos.

Para evitar la infección y la enfermedad por CMV se realizan determinaciones seriadas de antigenemia y carga viral de CMV en todos los enfermos trasplantados, y según los distintos protocolos, se realiza terapia anticipada o profilaxis con valganciclovir oral.

En nuestro protocolo, se realiza el siguiente esquema de quimioprofilaxis tras un trasplante cardíaco:

- Cotrimoxazol 800/160, 1 comprimido los días pares, frente a *Pneumocistis*, (durante 12 meses).
- Itraconazol, 100 mg/12 h, 2 meses, frente a *aspergillus*.
- Valganciclovir, 900 mg/día, ajustando según función renal, durante 100 días, como profilaxis de CMV. En casos de receptor y donantes negativos para CMV, se administra aciclovir, 200 mg cada 8 h durante 3 meses, como profilaxis frente a los virus herpes.
- Isoniazida, 300 mg/día durante un año, en pacientes con riesgo de tuberculosis (tuberculina positiva, antecedentes de tuberculosis, o cuando han tenido un contacto cercano con paciente enfermo o contagiado).
- Pirimetamina 25 mg, más ácido fólico 15 mg, durante 6 meses, en receptores toxoplasma negativo con donante toxoplasma positivo o desconocido.

Además de las profilaxis antiinfecciosas, los enfermos recibirán otros tratamientos para evitar o contrarrestar los efectos adversos del tratamiento inmunosupresor.

- Hipotensores: IECAs, ARA-II o Calcioantagonistas.
- Estatinas: único tratamiento con recomendación IA en las guías clínicas de la ISHLT, que debe prescribirse independientemente de los niveles de colesterol.
- Prevención de osteoporosis, con Ca, Vitamina D y Bifosfonados, mientras reciba corticoides.
- AAS, antidiabéticos, omeprazol, hierro, ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos, laxantes, etc. según necesidades.

3. Otras Complicaciones

a. Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial es una complicación frecuente en el trasplante cardíaco³, especialmente desde la introducción de la Ciclosporina A, calculándose su incidencia entre el 40-90% de los pacientes trasplantados. Suele aparecer de forma precoz (4-6 semanas postrasplante) y con cifras de hipertensión ligera- moderada. La etiología es multifactorial y tienen un papel importante la sobrecarga volumétrica, la persistencia del aumento de las resistencias sistémicas a pesar del trasplante, la deneravación cardiaca

con pérdida del control de los baroreceptores, aumento de la actividad renina-angiotensina y por efecto directo de los anticalcineurínicos.

b. Insuficiencia Renal

Es otra complicación frecuente tras el trasplante cardíaco.³ Su desarrollo esta en íntima relación con el uso de los anticalcineurínicos. Existe una forma aguda de insuficiencia renal que ocurre los primeros días post-trasplante. Esta toxicidad se correlaciona con las dosis y niveles de anticalcineurínicos. La forma crónica de afectación renal se presenta de forma progresiva y aparece semanas después del trasplante. Los anticalcineurínicos producen una reducción del flujo plasmático renal, un aumento de las resistencias vasculares y una reducción del flujo sanguíneo renal. Todo ello comporta un descenso del filtrado glomerular, de la excreción de urea, K⁺ y uratos, así como un aumento de la creatinina sérica. Un buen control de los niveles de anticalcineurínicos junto con una reducción de la dosis, ante un progresivo aumento de los valores de la función renal, podría limitar la nefrotoxicidad inducida por los anticalcineurínicos. La sustitución de Azatioprina por Micofenolato⁶⁸ y las estrategias de retirada o minimización de anticalcineurínicos al sustituirlos o asociarlos con m-TOR, pueden disminuir la incidencia y gravedad de la insuficiencia renal^{69, 70}.

c. Diabetes Mellitus

Las dosis importantes de corticoides que se administran en el trasplante cardíaco son la causa de la descompensación de una diabetes latente o controlada con dieta. Durante el post-operatorio precoz es preciso una pauta de insulina así como una dieta para diabéticos. Con la progresiva disminución de las dosis de corticoides se logra un control correcto de la

glucemia. En regímenes que utilizan tacrolimus aumenta la incidencia de diabetes⁷¹.

d. Dislipemias

Las hiperlipidemias post-trasplante son frecuentemente hiperlipoproteinemias primarias agravadas o modificadas por las condiciones del trasplante. Suelen aparecer precozmente y la corticoterapia crónica parece ser la causa principal junto con la obesidad, y así mismo el tratamiento inmunosupresor. El tratamiento con estatinas está indicado en todos los pacientes trasplantados (recomendación IA de las guías de la ISHLT), salvo contraindicaciones, no solo por su efecto hipolipemiante sino por sus efectos antiinflamatorios⁷².

e. Neoplasias.

Son una de las principales limitaciones a medio largo plazo del trasplante cardíaco. Su incidencia aumenta con el tiempo de evolución y en los pacientes que los sufren se ve comprometida la supervivencia. La incidencia de neoplasias es del 3% al primer año, 15% al 5º y casi el 30% a los 10 años de evolución, según datos del registro de la ISHLT³. La inmunosupresión prolongada aumenta la incidencia de tumores, especialmente, de origen linfoproliferativo. Estos suelen debutar precozmente en pacientes jóvenes y su mortalidad es muy elevada. La presencia del genoma del virus de Epstein-Barr en las células linfocíticas tipo B, sugieren un origen infeccioso de los mismos. Existen otros factores que ayudarían a su desarrollo como son las dosis elevadas de ciclosporina A, y dosis acumulativas de OKT-3 y globulinas antitimocíticas. La actitud ante estas neoplasias es disminuir al mínimo todas las drogas inmunosupresoras y descartar una infección activa por el virus Epstein-

Barr, y en este caso administrar un antiviral como el aciclovir. En el registro español de tumores del programa de trasplante cardíaco⁷³, se estudia la evolución de los pacientes trasplantados desde 1984. el cáncer pulmón es la neoplasia más frecuente, 14%, aumentando la incidencia con la edad del trasplantado, antecedentes de tabaquismo y en varones. En el grupo español no se observa el aumento de tumores linfoproliferativos que se escribe en otras series⁷⁴, probablemente debido a la profilaxis universal con antivirales.

f. Enfermedad Vascolar del Injerto

Antes conocida como *Rechazo Crónico*. La arteriopatía precoz del injerto es la mayor complicación en el seguimiento a largo plazo de los pacientes trasplantados³. La incidencia de esta complicación al año del trasplante es de un 8%, 30% a los 5 años y más del 50% a los 10. Las imágenes angiográficas muestran una afectación concéntrica, tubular y difusa. Los mecanismos fisiopatológicos son múltiples, pero son especialmente inmunológicos (inflamación de la íntima mediada por los linfocitos T), infecciosos⁴⁴ y ambientales (obesidad, hiperlipidemia, hipertensión). En ellos no suele existir clínica de angor, ya que es un corazón denervado, no obstante se están publicando casos aislados de reinervación cardíaca con clínica anginosa e infarto agudo de miocardio. En otras ocasiones el infarto agudo de miocardio o la muerte súbita son la primera manifestación de la enfermedad coronaria del injerto. Puesto que los test no invasivos, como la ergometría con talio, no han mostrado una clara sensibilidad en su diagnóstico, la coronariografía se hace indicativa en estos pacientes. Se buscan nuevos métodos diagnósticos no invasivos que permitan identificar este proceso. Antes de que aparezcan lesiones angiográficamente evidentes, se puede hacer el diagnóstico de arteriopatía mediante la utilización de los ultrasonidos intracoronarios (IVUS). No hay

ningún tratamiento que haya demostrado una clara influencia en evitar la progresión del proceso, la única medida farmacológica recomendada es la administración de estatinas, estricto control y prevención de la infección por CMV y control estricto de los factores de riesgo tradicionales. El cambio de azatioprina a micofenolato mofetilo parece que al menos retrasa la enfermedad vascular del injerto y parece ser que la utilización de fármacos antiproliferativos, como los inhibidores de los m-TOR pueden jugar un papel beneficioso. En casos con lesiones proximales se han publicado series de angioplastias coronarias realizadas con éxito. El tratamiento de elección cuando la arteriopatía del injerto es severa será el retrasplante. Este comporta, en centros con gran experiencia, todavía una gran mortalidad, calculándose una supervivencia al año del 60%.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

El objetivo principal es comprobar los resultados del trasplante de corazón en el programa del Principado de Asturias, comparando estos resultados con los publicados en el Registro Español y en el Registro Internacional de Trasplantes de Corazón. Analizar si las modificaciones en el tratamiento inmunosupresor han tenido algún efecto en aumentar la supervivencia y reducir efectos adversos y estudiar correlaciones entre los parámetros clínicos del donante y receptor y la supervivencia de los pacientes trasplantados. Para ello se han evaluado:

- 1.- Las características del receptor, analizando parámetros demográficos, clínicos, analíticos, antecedentes patológicos, con especial referencia a factores de riesgo cardiovascular, infecciones, función renal, función hepática, parámetros ecocardiográficos y hemodinámicas y su influencia sobre la mortalidad precoz, tardía y global.
- 2.- Las características del donante, sus parámetros demográficos, clínicos, infecciosos, ecocardiográficos y farmacológicos, así como las relaciones entre parámetros del donante y receptor y su relación con la supervivencia del injerto a corto y medio plazo.
- 3.- Las variables perioperatoria obtenidas del acto quirúrgico y postoperatorio precoz, como complicaciones clínicas, infecciosas, hemodinámicas, ecocardiográficas y tratamiento farmacológico recibido, relacionándolas, así mismo con la mortalidad precoz, tardía y global.
- 4.- Las variables obtenidas durante el seguimiento, analizando parámetros clínicos, analíticos, ecocardiográficos, hemodinámicas, angiográficos,

infecciosos, tumorales, estudiando igualmente, su influencia en la mortalidad precoz, tardía y global.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado todos los pacientes trasplantados desde el inicio del programa el 2 de febrero de 1998 hasta el 31 de diciembre de 2010, que suponen 215 pacientes, 207 trasplantes cardíaco ortotópicos, 5 retrasplantes cardíacos y 3 combinados corazón-riñón. Se excluyeron los retrasplantes y los combinados, por lo que el estudio se realizó con 207 pacientes. En todos los casos se recogen los parámetros de forma prospectiva desde el inicio del programa en las bases de datos propia de la unidad, en la del registro español y en la del registro internacional, dichas bases se han utilizado para realizar los análisis.

Las variables estudiadas en cada paciente se pueden esquematizar de la siguiente manera:

1. RECEPTOR

Las variables estudiadas relacionadas con el receptor son:

1.1. Edad, la edad del paciente en el momento en que se realizó el trasplante cardíaco. Para el estudio de la mortalidad precoz, tardía y global, hemos dividido a los pacientes en dos grupos: menores y mayores o igual a 60 años.

1.2. Días de supervivencia, restando la fecha del fallecimiento o fecha del cierre del seguimiento si el paciente estaba vivo, de la fecha en que se realizó el trasplante.

1.3. Estado funcional, según la clasificación de la NYHA (New York Heart Association). Se han subdividido artificialmente los

pacientes en tres grupos, clase funcional III (si presenta disnea de pequeños esfuerzos como aseo personal o caminar por llano), clase IV (si presenta síntomas en reposo o precisa apoyo inotrópico o mecánico), clase III-IV.

1.4. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

1.5. IMC (índice de masa corporal). Según sea normal, sobrepeso u obesidad.

1.6. Peso, menores y mayores de 70 Kg.

1.7. Sexo.

1.8. Diagnóstico del receptor: miocardiopatía dilatada idiopática, miocardiopatía isquémica, otras: valvulopatías, cardiopatías congénitas en edad adulta, miocardiopatía hipertrófica o restrictiva, angina refractaria.

1.9. Intervención quirúrgica cardíaca previa con circulación extracorpórea.

1.10. Necesidad de asistencia ventricular y tipo.

1.11. Hipertensión arterial en el receptor antes del trasplante cardíaco.

1.12. Historia de hipercolesterolemia.

1.13. Bilirrubina total

1.14. Incremento de transaminasas.

1.15. Cifra de creatinina antes del trasplante.

1.16. Existencia de diabetes mellitas y tratamiento para la misma.

1.17. Dermoreacción de tuberculina, Mantoux o determinación de quantiferon.

1.18. Serologías IgG e IgM frente a Hepatitis B y C, CMV, virus Ebstein Barr y Toxoplasma.

1.19. Grupo sanguíneo ABO.

1.20. Presiones y resistencia pulmonares, gradiente transpulmonar.

1.21. Gasto e índice cardíacos.

1.22. Grado de urgencia: electivo o urgente.

2. DONANTE

Las variables estudiadas relacionadas con el donante son:

2.1. Edad.

2.2. IMC, índice de masa corporal: normal, sobrepeso u obesidad.

2.3. Grupo sanguíneo.

2.4. Tiempo de isquemia, que depende de si se trata de un donante local o a distancia.

2.5. Grupo sanguíneo.

2.6. Causa de la muerte.

2.7. Tiempo de estancia en UCI.

2.8. Tratamiento inotrópico.

2.9. Antecedentes de fiebre, infección y/o tratamiento antibiótico.

2.10. Ecocardiograma estrictamente normal o con alguna alteración.

3. VARIABLES QUIRÚRGICAS

En lo que se refiere al acto quirúrgico y la situación posterior del trasplantado en la UCI se estudian los siguientes parámetros:

3.1. Tiempo de circulación extracorpórea.

3.2. Necesidad de fármacos inotrópicos, distinto a Isoproterenol, y duración del mismo.

3.3. Tiempo de intubación.

3.4. Hemorragia postoperatoria.

3.5. Necesidad de reintervención.

3.6. Fracaso renal.

3.7. Necesidad de ultrafiltración o diálisis.

3.8. Días de UCI.

4. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

4.1. Tratamiento de inducción: si ó no.

4.2. Tipo de tratamiento de inducción: OKT3 o anti CD25.

4.3. Tipo de anticalcineurínico: ciclosporina oral o tacrolimus.

4.4. Inhibidor de la síntesis de purinas: azatioprina o micofenolato mofetilo.

4.5. Retirada de corticoides.

5. EVOLUCION

5.1. Rechazo agudo

5.1.1. Número total de rechazos y rechazos durante el primer año.

5.1.2. Rechazo con repercusión hemodinámica.

5.1.3. Rechazo corticorresistente.

5.1.4. Enfermedad vascular del injerto.

5.1.5. Disfunción ventricular.

5.2. Infecciones.

5.2.1. Número total de infecciones.

5.2.2. Número de infecciones primer año.

5.2.3. Profilaxis CMV.

5.2.4. Prevención CMV.

5.2.5. Infección por CMV.

5.2.6. Enfermedad por CMV.

- 5.3. Hipertensión de novo.
- 5.4. Diabetes de novo.
- 5.5. Insuficiencia renal.
 - 5.5.1. Creatinina/Filtrado glomerular normal.
 - 5.5.2. Filtrado glomerular entre 40 y 59 mg/.
 - 5.5.3. Filtrado glomerular menor de 39 mg/.
 - 5.5.4. Necesidad de diálisis o trasplante renal.
- 5.6. Hipercolesterolemia.
- 5.7. Alteraciones neurológicas.
- 5.8. Alteraciones óseas.
- 5.9. Alteraciones digestivas.
- 5.10. Tumores de novo.
 - 5.10.1. cutáneo.
 - 5.10.2. linfoproliferativos.
 - 5.10.3. órgano sólido.
- 5.11. Trastornos del ritmo y/o necesidad de marcapasos.

5.12. Alteraciones ecocardiográficas.

5.13. Causa de la muerte.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados de las variables continuas se expresan como mediana y/o media \pm desviación estándar (DE) y las variables cualitativas como n (%). Se realizó un análisis descriptivo básico y un análisis univariante para evaluar las asociaciones entre las variables continuas y la probabilidad de tener un evento, y la prueba χ^2 para las variables discretas. Para una mejor interpretación clínica, algunas variables continuas se categorizaron. La información sobre el seguimiento estaba disponible en todos los pacientes incluidos en el estudio.

La variable dependiente del estudio fue la mortalidad. Las curvas de supervivencia se han calculado mediante el test de Kaplan-Meier y la comparación entre ellas, con el método log-rank test. Realizamos un análisis multivariante para evaluar los predictores independientes de mortalidad mediante un análisis de regresión logística binaria. Los parámetros de dicho análisis de regresión se obtuvieron con la prueba de Wald y la selección de las variables se realizó por pasos hacia delante, estableciendo así un modelo final para el cual seleccionamos los niveles de significación de 0,1 y 0,05 para incluir y excluir términos, respectivamente.

En el análisis multivariante incluimos aquellas variables que mostraron una correlación en el análisis univariado que fue significativa a un nivel de significación del 5%. En todos los análisis, las diferencias se consideraron estadísticamente significativas si la hipótesis nula podía ser rechazada con

una confianza >95%. Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS (*The Statistical Package for the Social Science Program*) versión 15.0 para Windows.

RESULTADOS

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO

1. Receptor.

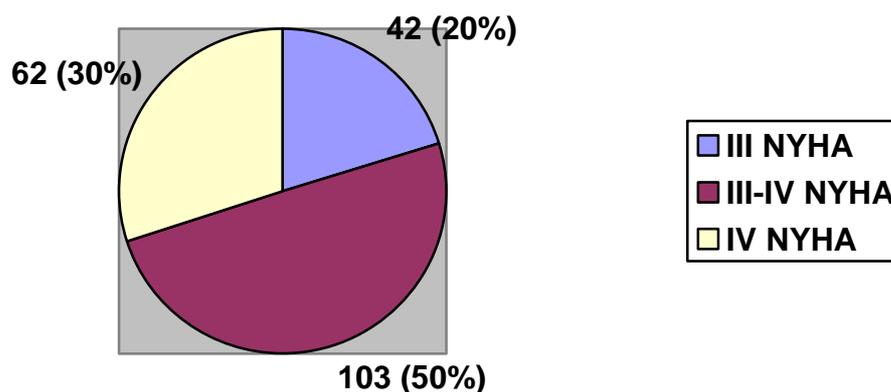
1.1. La edad de los receptores varió entre 16 y 69 años, con una media de 54.62 ± 9.59 años, y una mediana de 56.

1.2. El IMC (índice de masa corporal), se distribuyó para su análisis en tres grupos: < 25: 67 (32.4%), entre 25-30: 107 (51.7%), > 30: 33 (15.9%).

1.3. Sexo, la distribución fue 159 (76.8%) varones y 48 (23.2%) mujeres.

1.4. Grado funcional, en el momento de realizarse el trasplante cardíaco se distribuyó según se aprecia en la Fig.4:

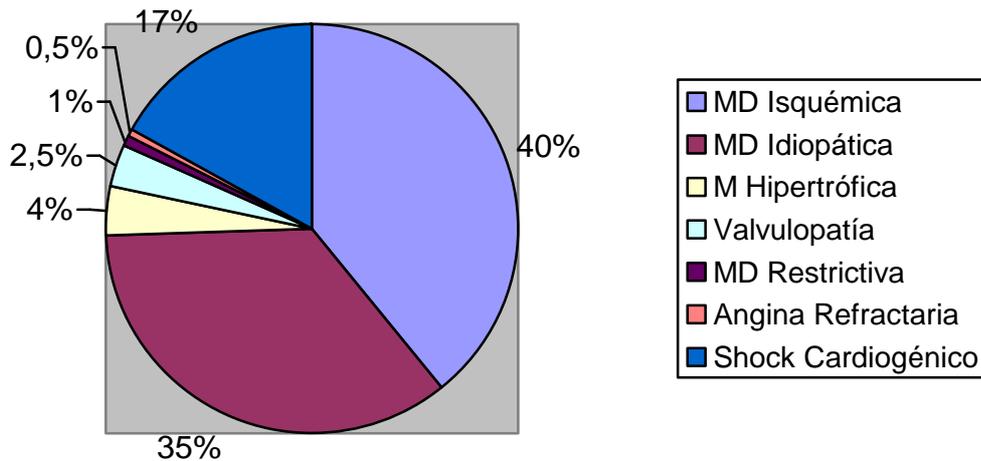
Fig. 4. Grado funcional según la NYHA de los receptores.



NYHA: clasificación de insuficiencia cardíaca según la New York Heart Association

1.5. Diagnóstico pre-trasplante. La causa más frecuente fue la miocardiopatía dilatada, siendo la etiología más frecuente la isquémica: 81 casos (39.1%), seguida de la idiopática: 73 (35.3%), menos frecuentes fueron otras etiologías: miocardiopatía hipertrófica: 8 (3.9%), valvulopatía: 7 (3.4%), miocardiopatía restrictiva: 2 (1.0%) o angina refractaria intratable: 1 (0.5%). Mención aparte hay 35 casos (16.9%) de pacientes en shock cardiogénico, la mayoría tras un infarto agudo de miocardio Fig. 5.

Fig. 5. Indicaciones de Trasplante



1.6. Otros parámetros del receptor, se pueden apreciar en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5. Resultado de los parámetros cuantitativos del receptor

Parámetro	Media \pm DS	Mediana	Mínimo	Máximo
Creatinina pre	1.21 \pm 0.69	1.14	0.42	2.34
PAPs	41.01 \pm 13.90	40.00	14	81
PAPd	20.21 \pm 7.92	20.00	6	45
PAPm	27.39 \pm 9.88	27.00	8	55
PCP	19.92 \pm 8.31	19.00	4	47
GTP	6.83 \pm 5.52	7.00	3	20
GC	3.51 \pm 0.98	3.40	0.9	6.1
RVP	2.42 \pm 2.35	2.10	0.20	8.90
FEVI	23.7 \pm 9.60	22.00	7	55

PAPs: presión sistólica de arteria pulmonar. PAPd: presión diastólica de arteria pulmonar. PAPm: presión media de arteria pulmonar. PCP: presión capilar pulmonar. GTP: gradiente transpulmonar. GC: gasto cardíaco. RVP: resistencia vascular pulmonar. FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

Tabla 6. Resultado de los parámetros cualitativos del receptor

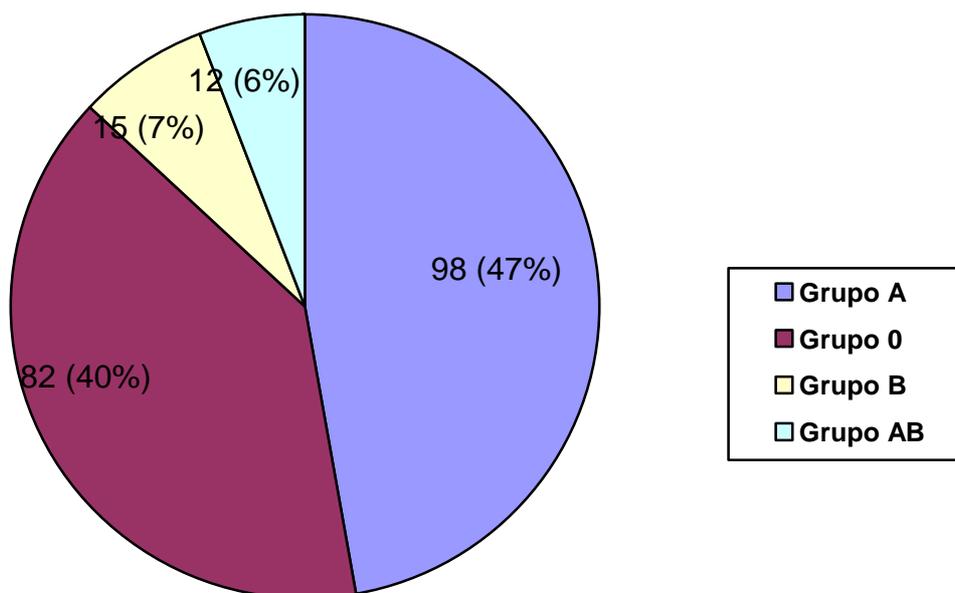
	SI	No
Inotrópicos e.v.	74 (35.7%)	133 (64.3%)
Disfunción Renal Pre	31 (15.0%)	176 (85.0%)
Bilirrubina > 2 mg/dl	44 (21.3%)	163 (78.7%)
Transaminasas > 40 mg/dl	62 (30.0%)	145 (70.0%)
Diabetes pre	45 (21.8%)	162 (78.3%)
HTA pre	76 (36.7%)	131 (63.3%)
Tabaquismo activo	62 (30.0%)	145 (70.0%)
No fumador o Ex > 10 años	68 (32.9%)	139 (67.1%)
Hiperuricemia	60 (29.0%)	147 (71.0%)
Hipercolesterolemia	59 (28.5%)	148 (71.5%)
Hipertrigliceridemia	48 (23.2%)	159 (76.8%)
Serología CMV IgG	160 (77.3%)	47 (22.7%)
Serología Ebstein Barr IgG	200 (96.6%)	7 (3.4%)
Serología Toxoplasma IgG	133 (64.3%)	74 (35.7%)
Mantoux	57 (27.5%)	150 (72.5%)
Enfermedad vascular periférica	12 (5.8%)	195 (94.2%)
Balón de Contrapulsación	32 (15.5%)	175 (84.5%)
Cirugía cardíaca previa	30 (14.5%)	177 (85.5%)
DAI previo	14 (6.8%)	193 (93.2%)
Ingresado pre trasplante	69 (33.3%)	138 (66.7%)

HTA: hipertensión arterial. CMV: citomegalovirus. DAI: desfibrilador automático implantable.

Los valores de creatinina en sangre estaban en el rango superior de la normalidad, 1.21 ± 0.69 mg/dl debido a que la insuficiencia renal avanzada es una contraindicación para el trasplante cardíaco. La mayoría de los pacientes presentaban una hipertensión pulmonar, signo de la insuficiencia cardíaca avanzada, con presión sistólica de arteria pulmonar de 41.01 ± 13.90 mmHg y resistencias vasculares pulmonares (RVP) de 2.42 ± 2.35 U. Wood.

La prevalencia de factores de riesgo tradicionales está en torno al 30%, la existencia de disfunción renal pretrasplante fue del 15%, alteraciones de las pruebas de función hepática en un tercio de pacientes y más del 35% precisaban inotrópicos iv para su control clínico, y la mitad de estos pacientes además un balón de contrapulsación. El 14.5% de los pacientes había ya sido sometidos a cirugía cardíaca previa, el 6.8% eran portadores de DAI y un tercio estaban ingresados por insuficiencia cardíaca en el momento del trasplante.

Fig. 6. Distribución del grupo sanguíneo del receptor



El grupo sanguíneo siguió la distribución de la población general, siendo más frecuente los grupos A y O, y más raros los B y AB. Aunque es posible el trasplante cardíaco con grupos compatibles, salvo casos urgentes o de falta de receptores, se prefiere el trasplante isogrupo.

DONANTE Y PROCEDIMIENTO QUIRURGICO

Tabla 7. Resultado de los parámetros cuantitativos del donante.

Parámetro	Media \pm DS	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad	37.72 \pm 12.71	40.00	10	62
IMC	26.17 \pm 3.75	25.71	19.53	44.08
Días UVI	3.40 \pm 3.96	2.00	1	31
Tº isquemia	198.70 \pm 64.81	210.00	80	348
Tº CEC	118.85 \pm 38.09	114.00	52	397
IMC: índice de masa corporal				

Tabla 8. Resultado de los parámetros cualitativos del donante.

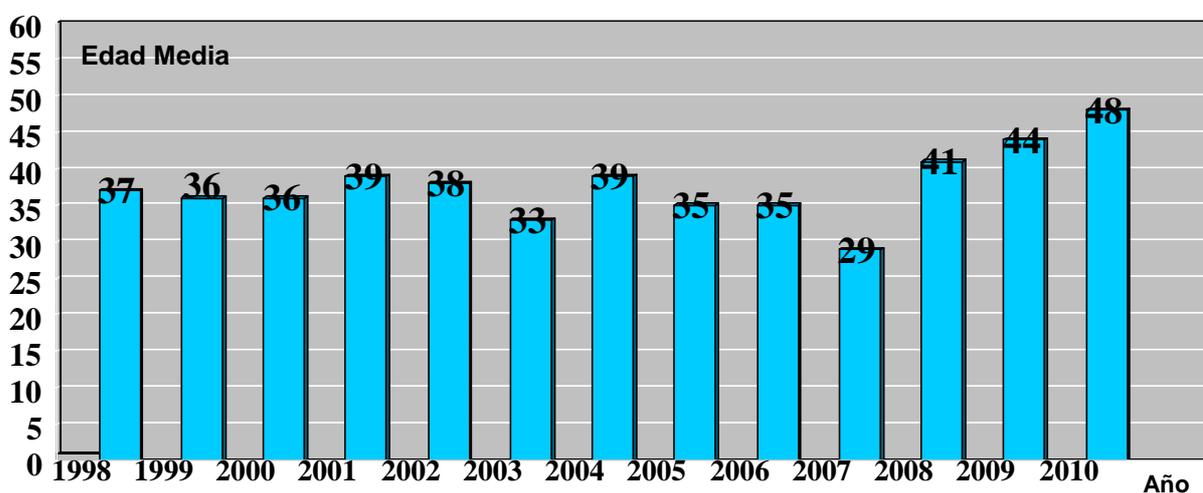
	SI	No
Sexo Varón	140 (67.6%)	67 (32.4%)
Donante Local	62 (30.0%)	145 (70.0%)
Serología CMV IgG	153 (73.9%)	54 (26.1%)
Serología Ebstein Barr IgG	197 (95.2 %)	10 (4.8%)
Serología Toxoplasma IgG	99 (47.8%)	108 (52.2%)
Parada cardíaca	11 (5.3%)	196 (94.7%)
Ecocardiograma	181 (87.2%)	26 (12.8%)
Hipotensión	46 (22.2%)	161 (77.8%)
Código Trasplante Urgente	49 (23.7%)	158 (76.3%)
Técnica bicava	20 (9.7%)	187 (90.3%)

En las Tablas 7 y 8, podemos ver un resumen de los datos más importantes del donante. Hay un predominio 2:1 de donante varón, así mismo solo un tercio son donantes locales, lo que se traduce en un tiempo de isquemia elevado en comparación a otras series, pues además del porcentaje alto de donantes a distancia, estamos penalizados por la localización

geográfica de Asturias, en la periferia y por la distancia desde el hospital al aeropuerto.

La edad media de nuestros donantes es de 37,72 años \pm 12,71, siendo más elevada que la comunicada en el registro internacional, que se mantiene en los últimos años, en torno a 31 años (Fig. 7).

Fig. 7. Edad media de los donantes en el programa del HUCA

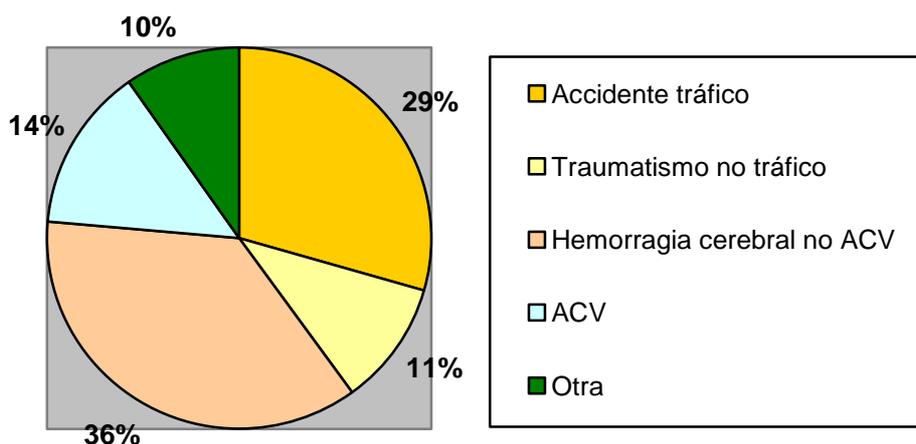


En el registro español⁴, la edad media de los donante ha ido aumentando en los últimos años, en la década de los noventa era de unos 30 años, en la anterior década llegó a 37 años y en el año 2010, 39 años. Desde el inicio de nuestro programa hemos mantenido una creciente de la edad de los donantes, desde 35 años en el año 1998 hasta un máximo de 48 años en 2010.

El grupo sanguíneo sigue también la distribución de la población general, grupo A: 94, grupo O: 93, grupo B: 13, grupo AB: 7, la existencia de un número mayor de donantes O que de receptores de este grupo, se debe a la utilización del grupo O en casos urgentes.

La causas de muerte de los donantes son hemorragias cerebral, bien por rotura de aneurisma o por accidente cerebrovascular (ACV) hemorrágico, y por traumatismo craneoencefálico, secundario a accidente de tráfico o por traumatismo laboral o casual Fig. 8.

Fig. 8. Causa de muerte del donante.



Actualmente el perfil del donante, con disminución muy importante del accidente de tráfico y aumento de la hemorragia cerebral secundaria a ACV.

POSTOPERATORIO Y SEGUIMIENTO

En la Tabla 9, resumimos los datos más relevantes del procedimiento quirúrgico y del seguimiento del paciente trasplantado.

Tabla 9. Resultados de los parámetros cuantitativos del procedimiento quirúrgico y del seguimiento del paciente trasplantado.

Parámetro	Media \pm DS	Mediana	Mínimo	Máximo
Días de UVI	8.56 \pm 11.50	5.00	0	72
Nº rechazos	0.45 \pm 0.80	0.00	0	5
Nº rechazos primer año	0.32 \pm 0.67	0.00	0	5
Nº Infecciones	1.06 \pm 1.12	1.00	1	5
Creatinina al mes	1.31 \pm 0.93	1.22	0.46	3.21
Creatinina al año	1.63 \pm 0.93	1.56	0.73	3.13
Creatinina a los 5 años	1.42 \pm 0.93	1.23	0.61	6.71
Creatinina a los 10 años	1.33 \pm 0.93	1.14	0.68	4.64

Hay una elevada estancia postrasplante en UVI, con una mediana de 5 días.

Tabla 10. Resultados de los parámetros cualitativos del procedimiento quirúrgico y del seguimiento del paciente trasplantado.

Parámetro	SI	NO
Fallo Primario Injerto	54 (26.1%)	153 (73.9%)
Rechazo \geq 2R	64 (30.9%)	143 (69.1%)
EVI	38 (18.4%)	169 (81.6%)
Disfunción VI	22 (10.6%)	185 (89.4%)
Profilaxis CMV	22 (10.6%)	185 (89.4%)
Terapia Anticipada CMV	58 (28.0%)	149 (72.0%)
Infección CMV	75 (36.3%)	132 (63.7%)
HTA	86 (41.5%)	121 (58.5%)
Diabetes	81 (39.1%)	126 (60.9%)
Compl. Neurológicas	22 (10.6%)	185 (89.4%)
Compl. Óseas	43 (20.8%)	164 (79.2%)
Compl. Digestivas	30 (14.5%)	177 (85.5%)
Diálisis	20 (9.7%)	187 (90.3%)
Marcapasos	6 (2.9%)	201 (97.1%)
Hiperuricemia	55 (26.6%)	152 (73.4%)
Hipercolesterolemia	53 (25.6%)	154 (79.2%)
Hipertrigliceridemia	43 (20.8%)	164 (79.2%)
Tumor	30 (14.4%)	177 (85.5%)
Alteraciones del QRS	113 (55.6%)	94 (45.4%)
EVI: enfermedad vascular del injerto.		

El tratamiento inmunosupresor es eficaz en evitar el rechazo agudo, siendo baja la incidencia de éste. A lo largo de estos años, ha ido cambiando el protocolo de inmunosupresión. Desde el inicio del programa de trasplante cardíaco se optó por terapia de inducción con anticuerpos antilinfocitos T y triple terapia inmunosupresora de mantenimiento con corticoides, anticalcineurínicos e inhibidores de la síntesis de purinas. En una primera fase se usaba un anticuerpo monoclonal anti CD3 (OKT3), que actualmente es sustituido por un anti CD25³⁷, basiliximab en nuestro caso, el anticalcineurínico usado inicialmente era la ciclosporina A, pero ahora se utiliza de inicio tacrolimus y aunque inicialmente se usaba azatioprina, en la actualidad ha sido sustituida de forma generalizada bien por micofenolato mofetilo o por ácido micofenólico. En los primeros meses tras el trasplante se mantiene tratamiento con corticoesteroides que se intentan retirar en todos los

pacientes entre el 6^o y 12^o mes. En las Fig. 9 y 10 se aprecia como ha ido modificándose el protocolo de inmunosupresión en nuestro programa de trasplante cardíaco, se dejaron de usar la azatioprina y el OKT3, disminuye la utilización de ciclosporina A y aumenta el basiliximab, el micofenolato mofetilo y el tacrolimus.

Fig. 9. Inmunosupresión de inducción por periodos.

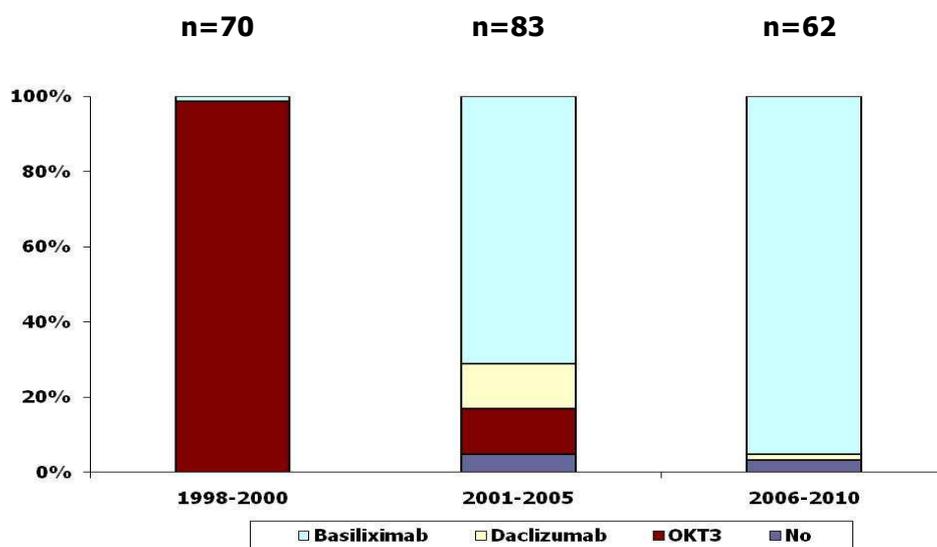
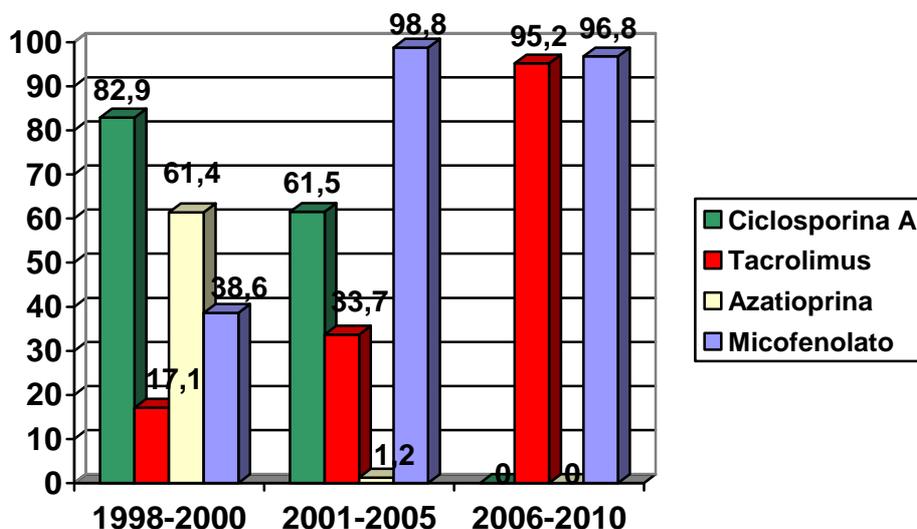


Fig. 10. Modificaciones en la inmunosupresión inicial por periodos.



ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

Se ha realizado el análisis de supervivencia global mediante el método de Kaplan-Meier, obteniéndose una distribución de supervivencia que se representa en la Fig. 11.

Fig. 11. Curva de supervivencia del programa de trasplante del HUCA



El porcentaje de pacientes vivos al finalizar el seguimiento fue del 59.4%, siendo la supervivencia al mes del 94%, al año del 83%, a los 5 años del 72% y a los 10 años del 55%.

De los 207 pacientes estudiados de nuestra serie, fallecieron 84 a lo largo de su evolución, lo que supone un 40.6%.

En la Tabla 11 se muestran las causas globales de muerte en el seguimiento tras un trasplante de corazón en nuestros pacientes, en la que, al igual que en los registros español⁴ e internacional³, las causas más frecuentes fueron la mortalidad postoperatoria precoz, en la que incluimos el fallo primario del injerto y el fallo multisistémico por complicaciones del estado

pretrasplante del donante y complicaciones quirúrgicas, las neoplasias y la enfermedad vascular del injerto.

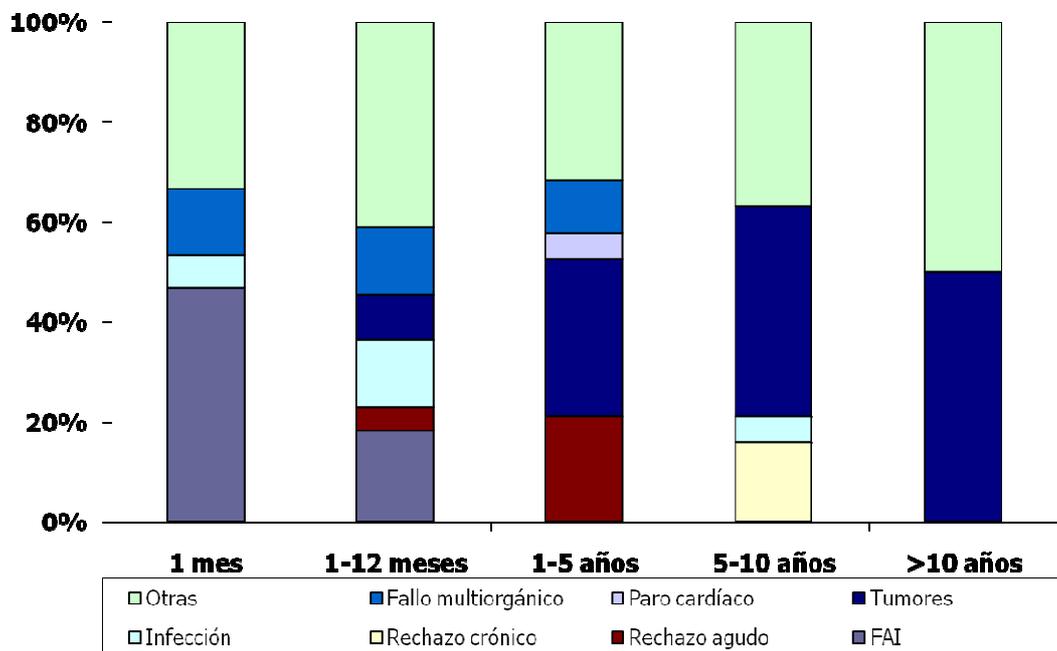
Tabla 11. Causas de muerte en el seguimiento postrasplante cardíaco

Causa Muerte	Frecuencia	Porcentaje
Precoz postoperatoria	18	21.4%
Neoplasia	18	21.4%
Enfermedad Vascular Injerto	16	19.0%
Rechazo agudo	6	7.1%
Infección	6	7.1%
Otra cardiovascular	6	7.1%
Neurológica	4	4.8%
Otra	9	10.7%

Al analizar la causa de muerte, se debe tener en cuenta el tiempo transcurrido desde el trasplante, pues la causa es diferente según el tiempo de evolución (Fig. 12).

La mortalidad se dividió en dos periodos, la mortalidad precoz, antes de 30 días, atribuida a complicaciones perioperatorias o de la situación del paciente pretrasplante, y la mortalidad tardía, después del alta hospitalaria. La mortalidad precoz es del 7.25% (15 pacientes) y la mortalidad tardía del 32.37% (67 pacientes). En la Fig. 11 se pueden ver las causas más frecuentes de mortalidad, dependiendo del tiempo de evolución postrasplante.

Fig 12. Causas de mortalidad por períodos



Se aprecia que la causa de muerte de un paciente trasplantado es distinta según el periodo evolutivo del mismo. En el primer mes las causas más frecuentes son el fallo primario del injerto (FPI), el fallo multisistémico y las infecciones, que se relacionan con la situación del receptor previa al trasplante y con el acto quirúrgico. Durante el primer año adquiere relevancia el rechazo agudo y se mantiene el riesgo infeccioso, debido a la potente inmunosupresión utilizada. A partir del primer año aparecen los tumores y la enfermedad vascular del injerto o rechazo crónico como causas significativas de mortalidad.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA UNIVARIANTE

Para el análisis de supervivencia se ha utilizado el método de Kaplan Meier, calculando el Log-rank (Matel-Cox) y obteniéndose una distribución de supervivencia representada gráficamente y también el método de la χ^2 . Seguidamente se muestran en las tablas 12 y 13, los valores obtenidos:

Tabla 12. Análisis univariante de supervivencia para los parámetros del receptor.

RECEPTOR		
Variable	Chi-cuadrado	Valor P
Sexo	6.618	0,010
Mioc Isq vs. Idiop	3.680	0,055
GF NYHA IV	5.804	0,016
RVP > 1.5 UW	0.280	0,597
Bilirrubina	0.201	0,654
Diabetes	0.987	0,321
Tabaquismo	6.769	0,050
Hipercolesterolemia	0.004	0.948
CMV negativo	10.017	0,002
Toxoplasma negativo	1.082	0,298
Balón previo	12.374	0,001
DAI previo	5.904	0,015
UCI pretrasplante	5.120	0,024
Grupo sanguíneo	5.575	0,124
IMC > 30	1.159	0,282
Inotrópicos	6.305	0,012
RVP > 3 UW	0.963	0,326
Disfunción Renal	14.021	0,001
Transaminasas	0.091	0,763
HTA	0.567	0,452
Hiperuricemia	1.297	0,255
Hipertrigliceridemia	0.192	0,661
E. Barr negativo	0.083	0,774
Enfermedad Vascular Periférica	1.145	0,285
CEC previa	5.542	0,019
Amiodarona pre	0.405	0,524
IMC: índice masa corporal. GF: grado funcional. RVP: resistencia vascular pulmonar. HTA: hipertensión arterial. CMV: Citomegalovirus. DAI: desfibrilador automático implantable. CEC: circulación extracorpórea. UCI: unidad cuidados intensivos.		

Tabla 13. Análisis univariante de supervivencia para los parámetros relacionados con el receptor, la cirugía, la inmunosupresión inicial y el seguimiento.

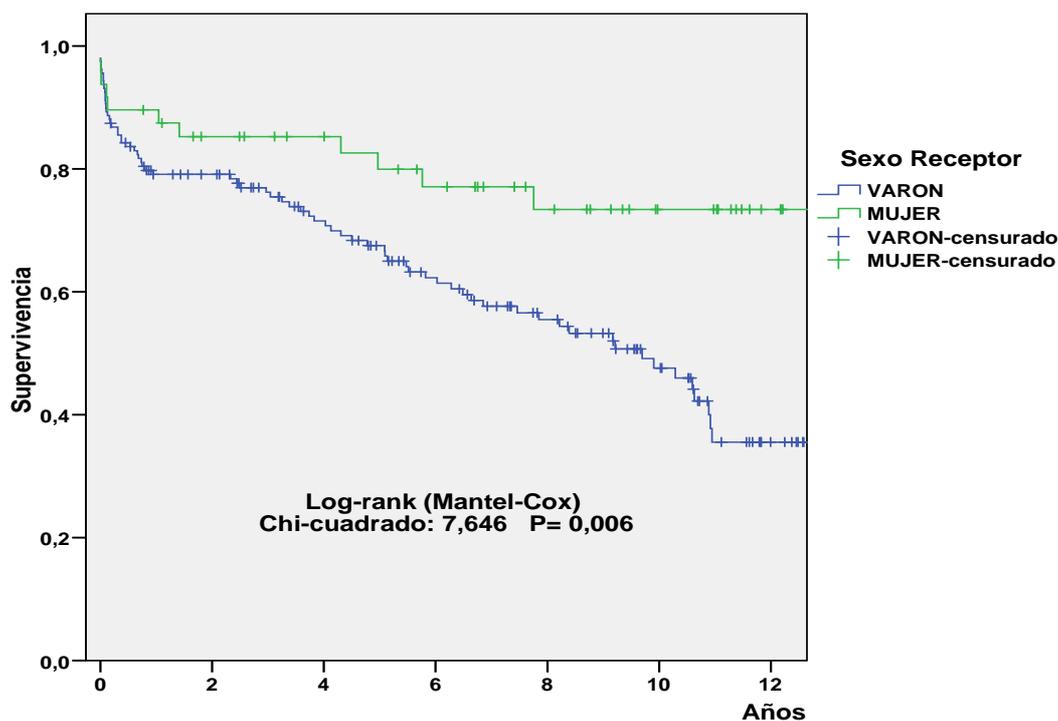
DONANTE/CIRUGIA QUIRURGICA		
Variable	Chi-cuadrado	Valor P
Sexo	0.018	0,895
Serología CMV	2.538	0,111
Serología Toxoplasma	3.168	0,205
Hipotensión Donante	0.766	0,382
Tx Urgente	4.164	0,041
Procedencia	3.600	0,65
Serología E. Barr	0.72	0,965
Parada Donante	0.909	0,340
ACV Donante	0.779	0,377
Técnica quirúrgica bicava	0.341	0,559
INMUNOSUPRESIÓN		
Ciclosporina Inicio	0.400	0.527
AZA/MMF Inicio	0.166	0.684
Tacrolimus Inicio	0.436	0.539
SEGUIMIENTO		
Fallo Primario	3.896	0,048
Disfunción VI	2.509	0,113
Terapia Anticipada CMV	1.926	0,165
HTA	20.880	0,001
Complicaciones Neurológicas	9.462	0,002
Complicaciones Digestivas	5.974	0,050
Marcapasos	2.628	0,105
Hipercolesterolemia	2.628	0,105
Tumor	11.661	0,009
EVI	0.121	0,728
Profilaxis CMV	0.410	0,522
Infección CMV	7.834	0,020
Diabetes	4.392	0,036
Complicaciones Oseas	11.869	0,001
Necesidad de diálisis postrasplante	33.119	0,001
Hiperuricemia	2.652	0,103
Hipertrigliceridemia	4.111	0,043
ACV: accidente vascular cerebral. Tx: trasplante. AZA: azatioprina. MMF: micofenolato mofetilo. EVI: enfermedad vascular del injerto. VI: ventrículo izquierdo. CMV: Citomegalovirus. HTA: hipertensión arterial.		

ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN LAS VARIABLES CATEGORIZADAS

Se estimó la distribución de supervivencia entre las variables cualitativas estudiadas, observándose una significación estadística, con un intervalo de confianza de un 95%, y se estudio la relación con la mortalidad global de las siguientes variables.

1. Sexo del Receptor

Fig. 13. Influencia del sexo del receptor en la supervivencia global tras un trasplante cardíaco.

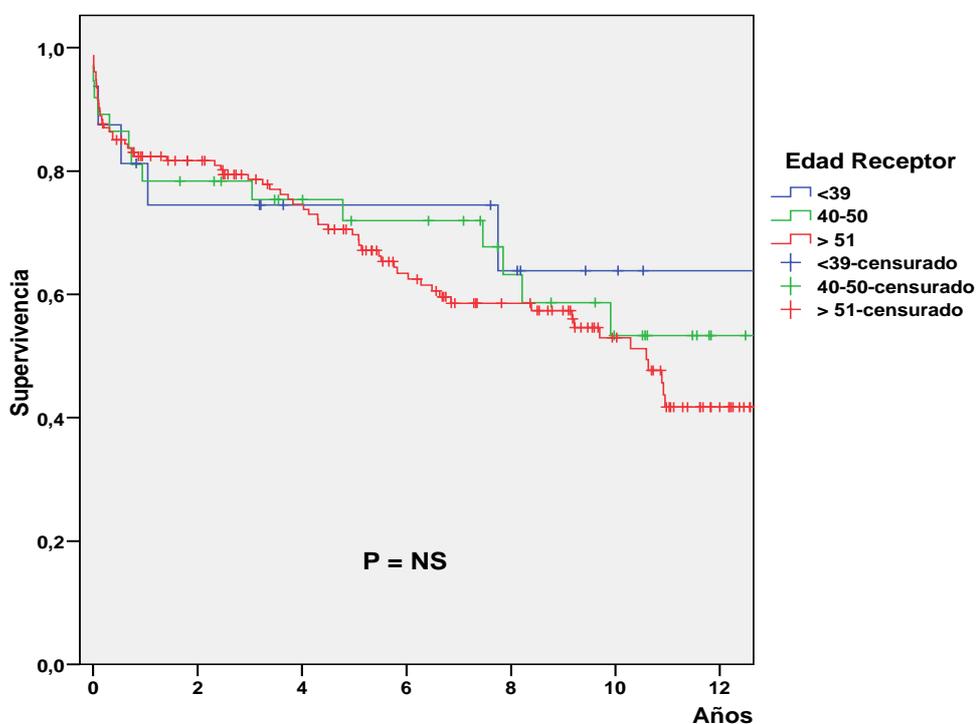


Como se observa en la figura 13, en el análisis univariable del sexo del receptor, se encuentra que la mortalidad es mayor cuando es varón.

2. Edad del Receptor

Aunque en el registro internacional³, se encuentra una relación entre la supervivencia y la edad del receptor, siendo mayor en los receptores de mediana edad, entre 45 y 50 años, respecto a los demás, en nuestro registro no encontramos ninguna diferencia respecto a la edad del receptor, Fig. 14.

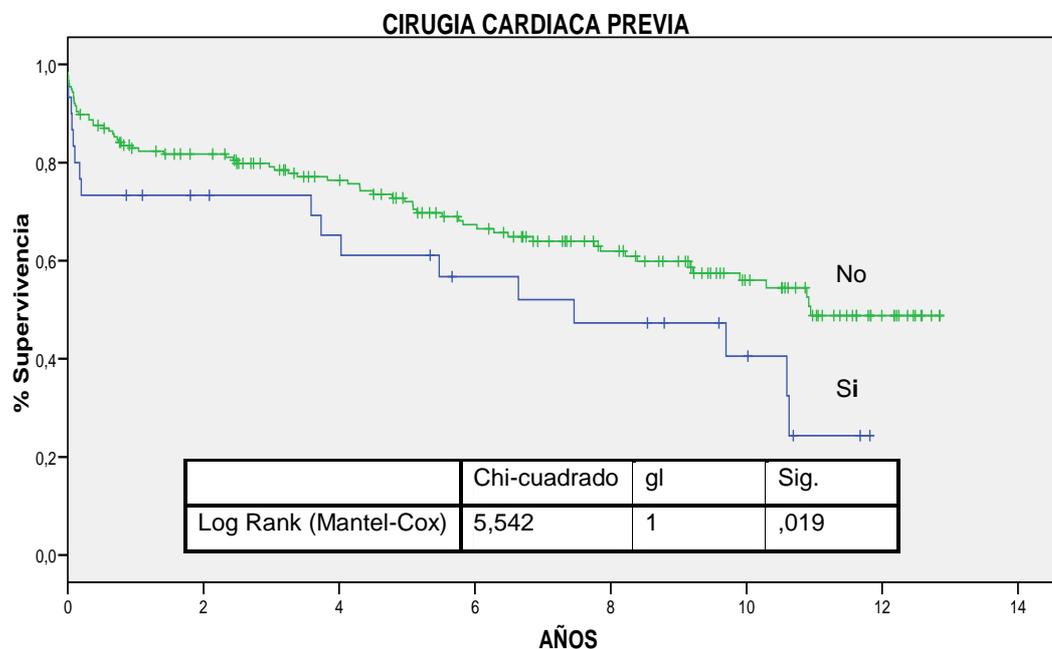
Fig.14. Supervivencia tras trasplante en relación con la edad del receptor.



3. Cirugía Cardíaca Previa

Si el receptor había sido sometido a una intervención con cirugía extracorpórea previamente al trasplante, también se encontró un aumento significativo de la mortalidad global, tal como se observa en la figura 15.

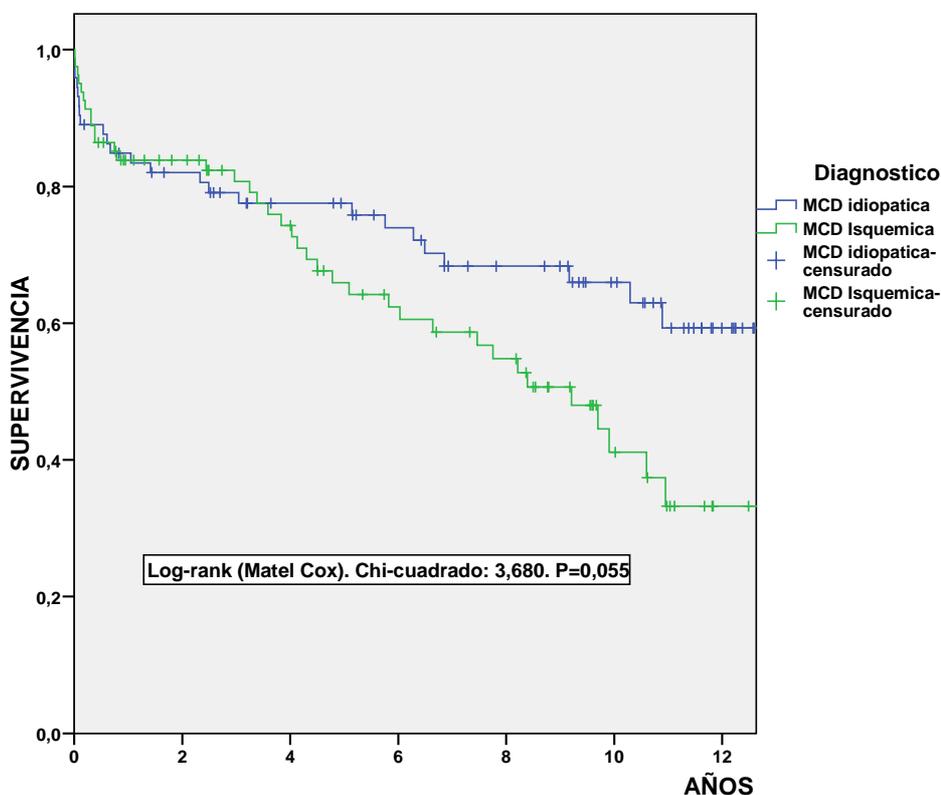
Fig.15. Supervivencia tras trasplante en relación a cirugía cardíaca previa.



4. Cardiopatía que induce al trasplante.

En nuestros datos aunque hay una tendencia a un aumento de la mortalidad global si la causa del trasplante es miocardiopatía isquémica, no alcanza una significación estadística, $p= 0.055$. (Fig. 16). Tampoco se encuentran diferencias con otras etiologías, debido, probablemente a que el número de casos de cada grupo es pequeño y no permite demostrar diferencias, ya que llama especialmente la atención que no existan estas diferencias en el caso del trasplante urgente por shock cardiogénico post-infarto agudo de miocardio (Fig.16).

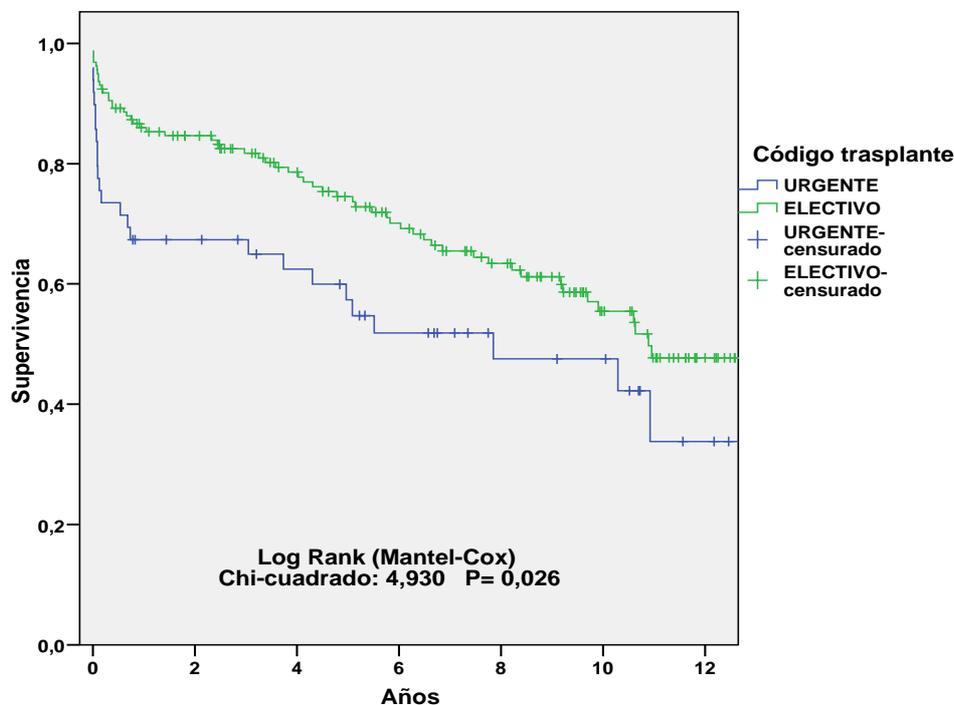
Fig. 16. Diferencias en la supervivencia global postrasplante entre miocardiopatía dilatada idiopática e isquémica.



5. Trasplante urgente.

La necesidad de un trasplante urgente fue también un factor negativo en cuanto a la supervivencia global a largo plazo, pero esta diferencia está relacionada casi en su totalidad con la mortalidad precoz, que es donde realmente se distancian las curvas de supervivencia (Fig.17), pues luego las curvas se vuelven paralelas. La mortalidad precoz más elevada se debe a la situación clínica del paciente que obliga a realizar el trasplante de forma urgente y no electiva

Fig. 17. Curvas de supervivencia global, según se trate de un trasplante urgente o electivo.



6. Resistencias Pulmonares.

En nuestra serie no encontramos diferencias de la mortalidad global en relación con las resistencias pulmonares del receptor. Ni en el punto de corte de 1.5 U. Wood ($p = 0,451$), ni en el de 3 U. Wood ($p = 0,322$) a diferencia de lo encontrado en otras series.

En las Fig. 18 y 19 se puede apreciar que aunque en los primeros meses de evolución hay un cierto aumento de mortalidad en relación a hipertensión pulmonar pretrasplante, las curvas se hacen paralelas y finalmente acaban convergiendo.

Fig. 18. Diferencias de supervivencia según la hipertensión pulmonar pre-trasplante para un corte de 1.5 unidades Wood (U.W.).

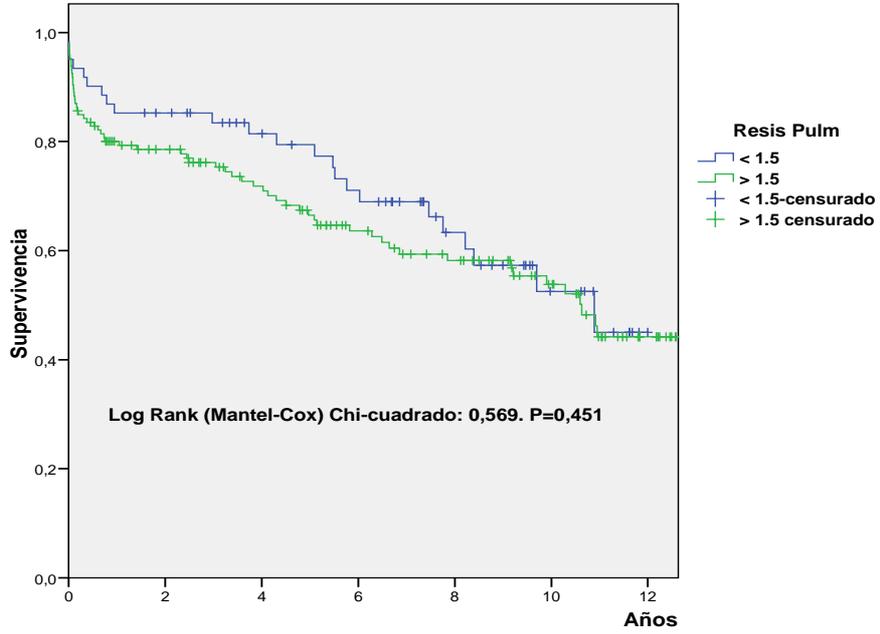
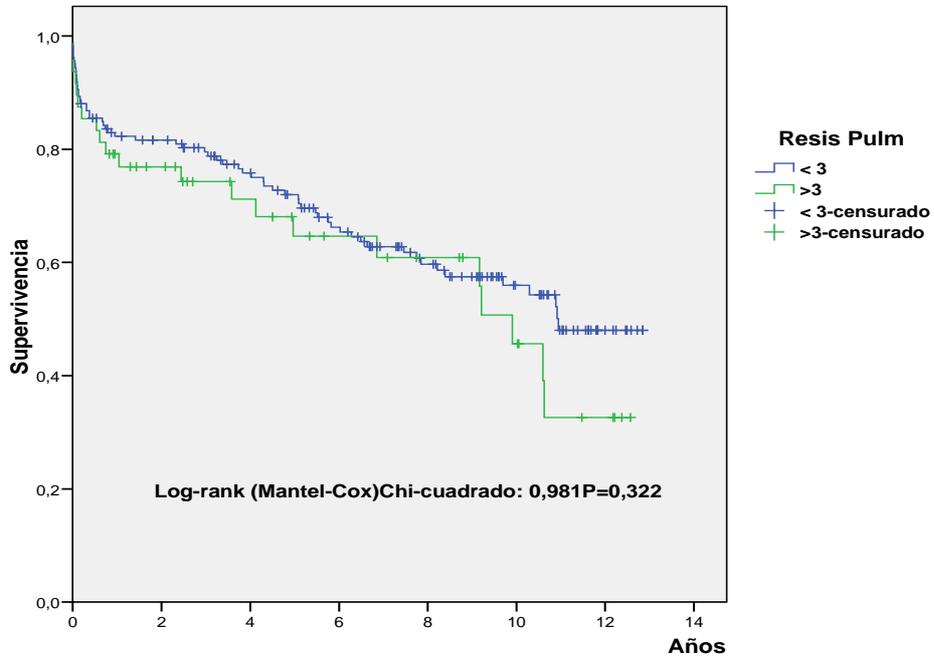
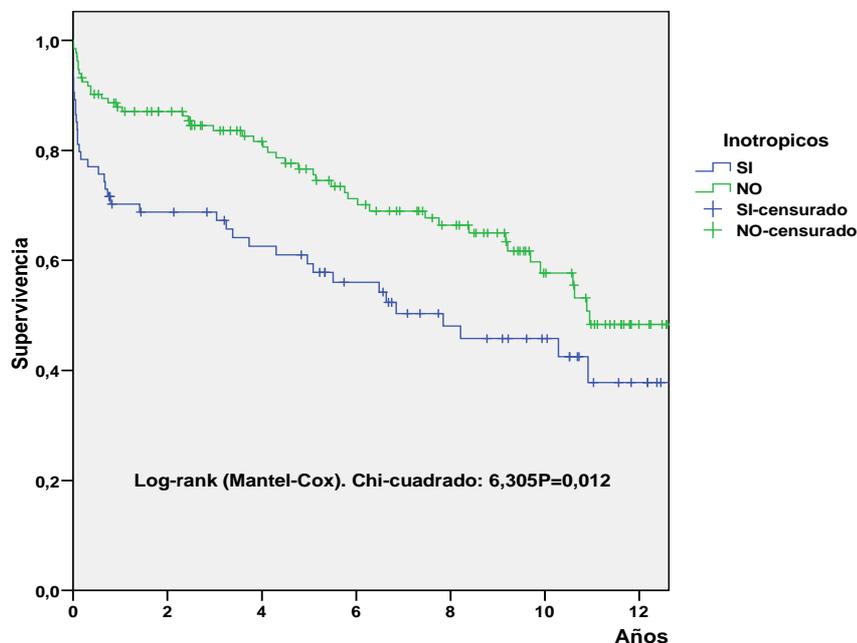


Fig. 19. Diferencias de supervivencia según la hipertensión pulmonar pre-trasplante para un corte de 3 unidades Wood (U.W.).



7. Necesidad de tratamiento inotrópico ev pre-trasplante.

Fig. 20. Necesidad de soporte inotrópico pre-trasplante

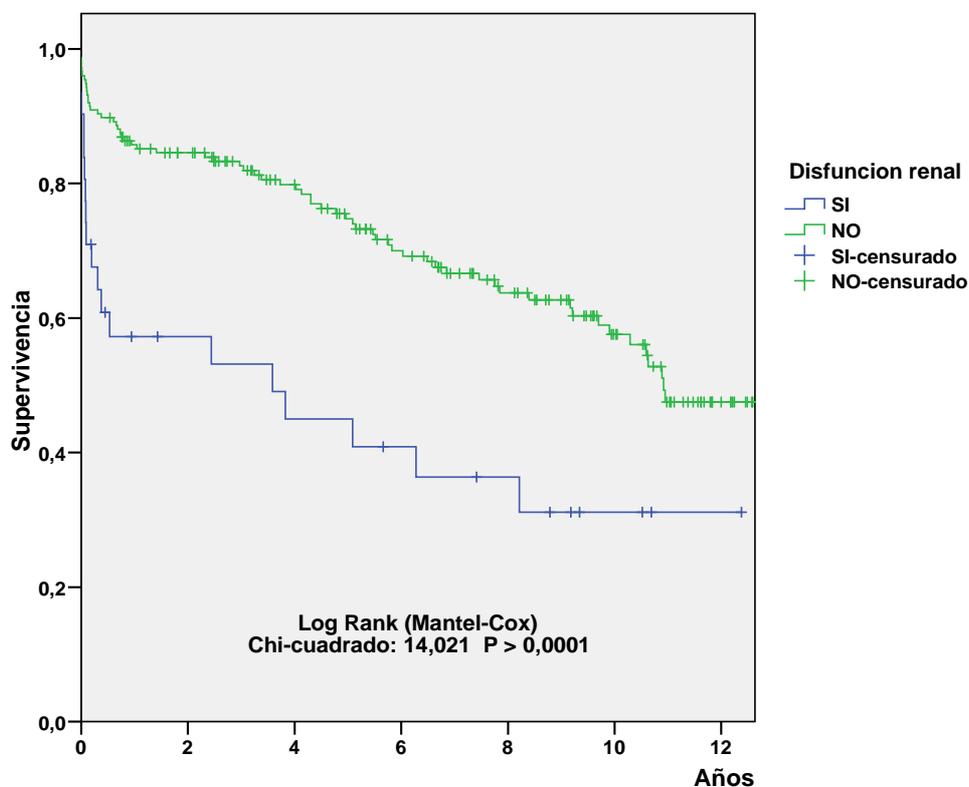


La necesidad de tratamiento inotrópico ev como soporte al receptor en el periodo pre-trasplante es también un factor limitante de la supervivencia, con un aumento de la mortalidad precoz, tal como se aprecia en la Fig. 20.

8. Antecedentes de Disfunción Renal.

Definida como creatinina basal pre-trasplante ≥ 1.4 mg/dl y/o un filtrado glomerular ≤ 40 ml/min/1.73 m². También fue un factor de riesgo de mortalidad global, y como se aprecia en la Fig. 21 el mayor aumento de la mortalidad se produce en las etapas iniciales, inmediatamente después del trasplante.

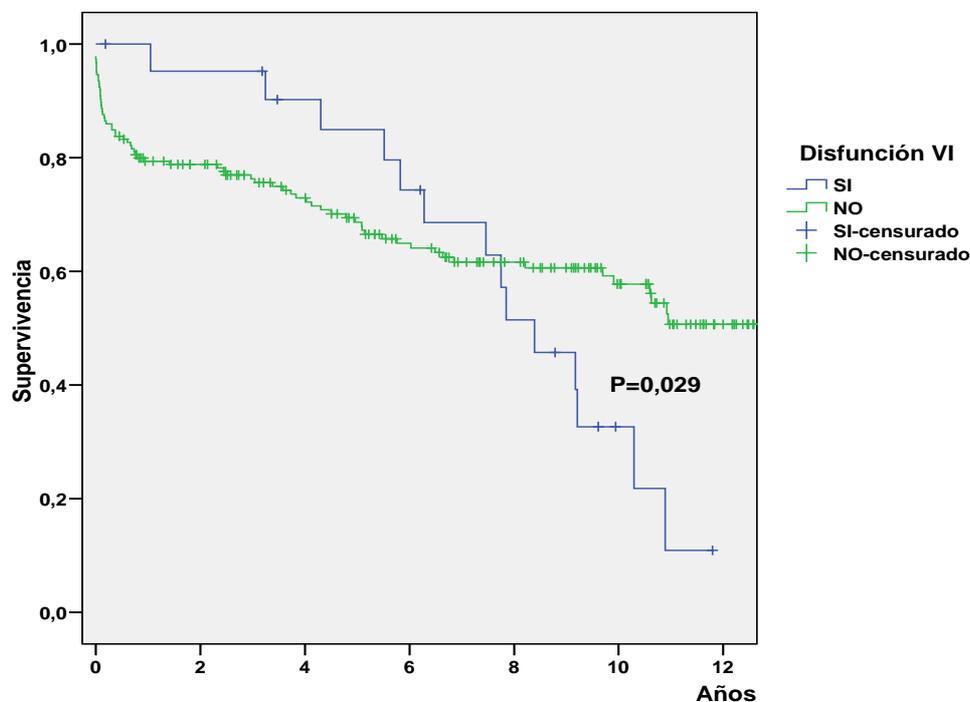
Fig. 21. Mortalidad en relación a la existencia de disfunción renal pretrasplante



9. Disfunción de ventrículo izquierdo post-trasplante.

Se encontró que la disfunción de ventrículo izquierdo que aparece en el seguimiento tras un trasplante cardíaco es un marcador de mortalidad global, pero a expensas de la mortalidad tardía, a partir de 7 años de evolución. (Fig. 22). La aparente contradicción que muestra la curva con una mortalidad inicial de los pacientes que no tienen disfunción ventricular, se debe a que ésta se presenta a lo largo de la evolución y una vez que aparece es cuando se convierte en un marcador de mortalidad, por eso solo hay diferencias significativas a partir del 7º año de seguimiento, pero una vez que aparece es un signo de muy mal pronóstico.

Fig. 22. Influencia de la disfunción del ventrículo izquierdo post-trasplante en la supervivencia global.

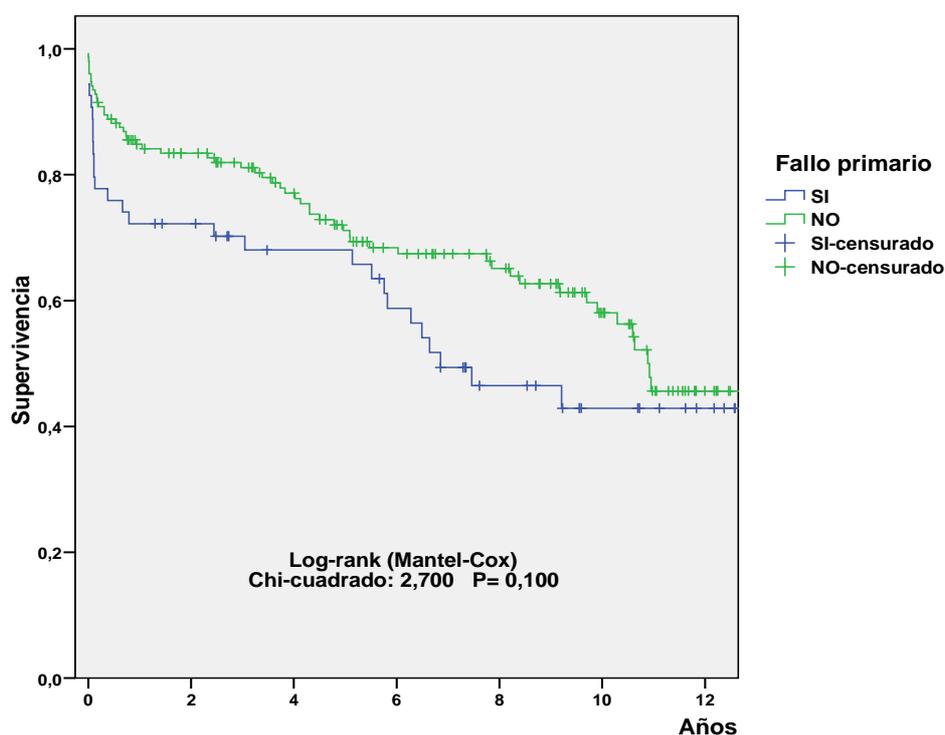


10. Otras variables.

No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad global, respecto a otras variables estudiadas: índice masa corporal (IMC) del donante y receptor, la relación peso o IMC donante/receptor, procedencia del donante, (que en realidad estaría en relación con los tiempos de isquemia y no con variaciones geográficas), tipo de tratamiento de inducción, tratamiento inmunosupresor de inicio: no encontramos diferencias entre los distintos protocolos de inmunosupresión inicial utilizados (ciclosporina vs. tacrolimus, azatioprina vs. micofenolato mofetilo).

Tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad global, dependiendo si el receptor presentó fallo primario del injerto en el post-trasplante inmediato, aunque la mortalidad inicial sí fue mayor, Fig. 23.

Fig. 23. Influencia del fallo primario del injerto en la supervivencia global

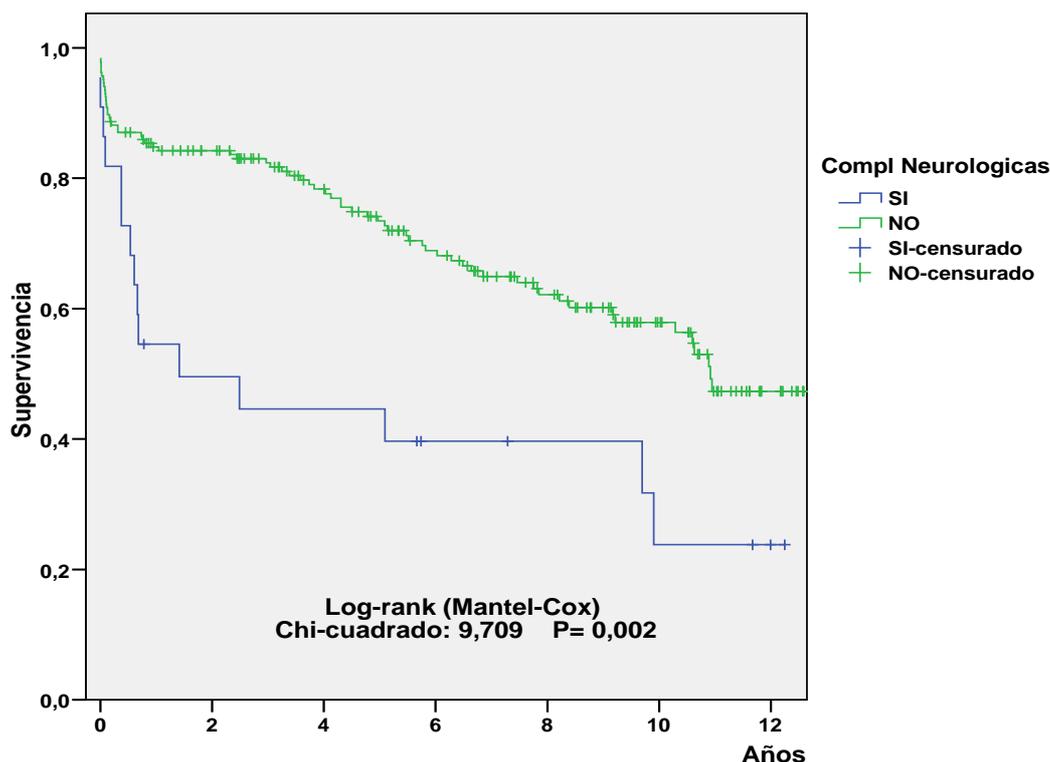


Llama la atención que no encontramos diferencias en la mortalidad global en relación al rechazo celular agudo, ni a la presencia de enfermedad vascular del injerto diagnosticada por coronariografía ($p=0,569$).

Otras complicaciones tardías del trasplante, como aparición de HTA, diabetes, dislipemia, hiperuricemia, necesidad de implante de marcapasos, alteraciones digestivas u óseas, no tuvieron influencia en la mortalidad global.

Aunque poco frecuentes, las complicaciones neurológicas, cuando se presentan, se acompañan de una elevada mortalidad (Fig. 24).

Fig. 24. Reducción de la supervivencia global con la aparición de complicaciones neurológicas.



La necesidad de terapia sustitutiva renal, diálisis o ultrafiltración, comporta una elevada mortalidad, pero como se ve en la Fig. 25, está relacionada con la situación de complicaciones en la fase post-operatoria precoz, ya que los pocos casos en los que esta circunstancia ocurre en la fase tardía del seguimiento, no supone cambios en la curva de mortalidad. La mortalidad en la fase precoz no debe ser atribuida al tratamiento del fracaso renal, sino a la situación global.

Fig. 25. Incidencia de la necesidad de terapia sustitutiva renal en la supervivencia.

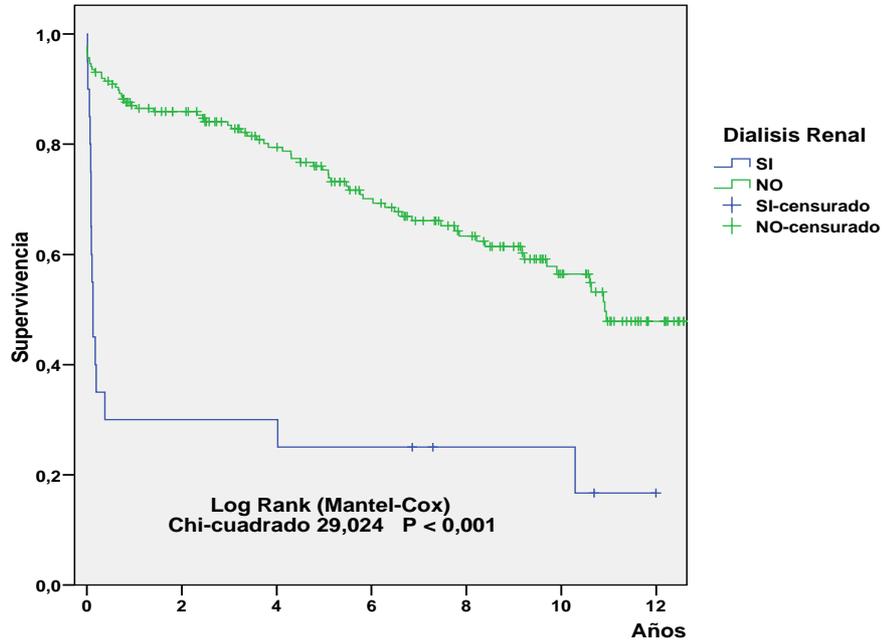
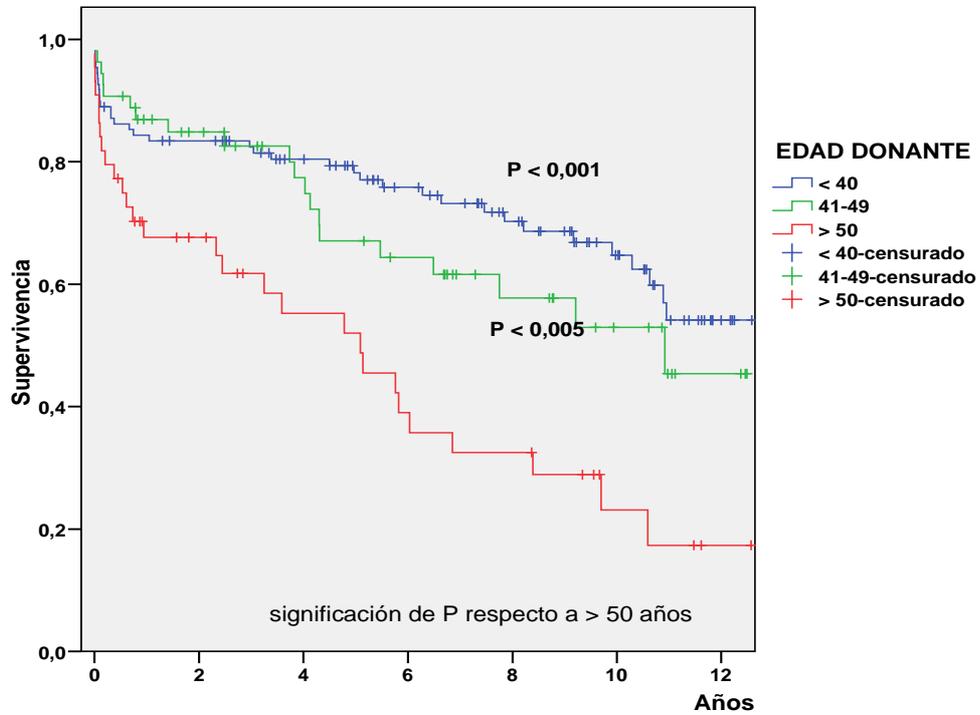
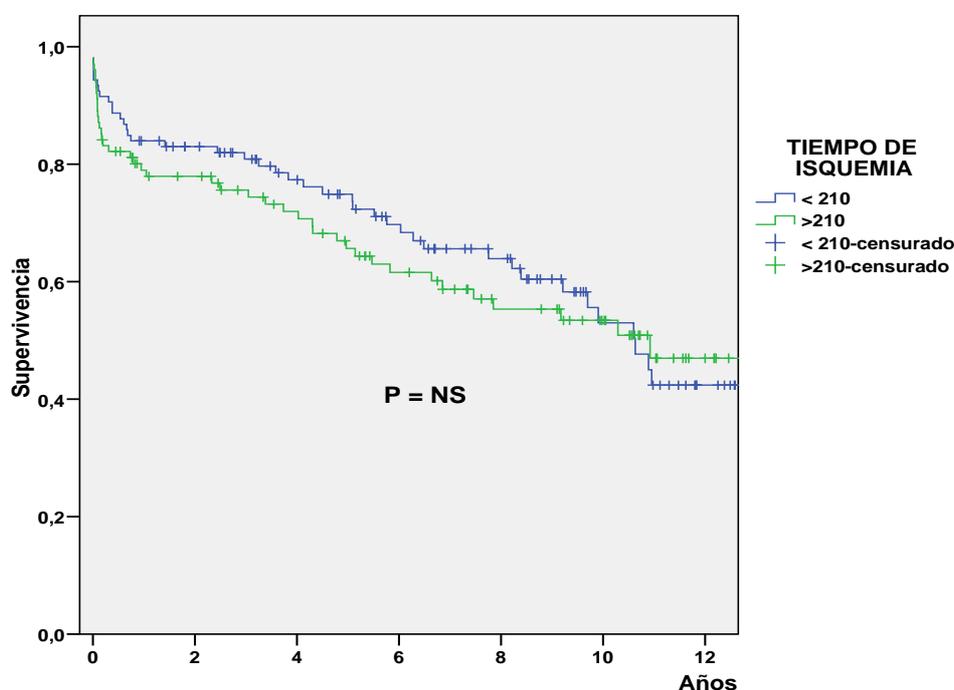


Fig. 26. Mortalidad relacionada con la edad de los donantes.



Si comparamos la edad de los donantes, separándolos en tres grupos, encontramos que en los donantes de más de 50 años está aumentada la mortalidad global comparada con el grupo de donantes menores de 40 años o de 41 a 49 años. Esto se relaciona con el aumento de la incidencia de factores de riesgo clásicos y una mayor incidencia del ACV isquémico como causa de la muerte del donante (Fig. 26).

Fig. 27. Supervivencia global en relación con el tiempo de isquemia.

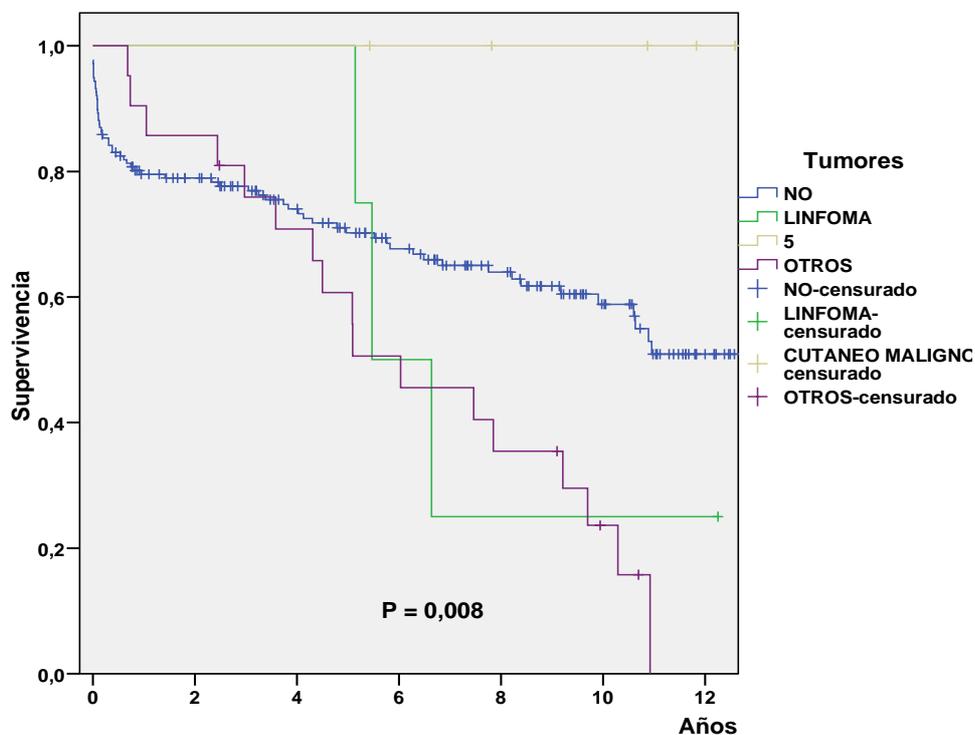


Aunque el tiempo de isquemia durante el trasplante cardíaco siempre se ha considerado un factor pronóstico, ni para un corte a los 180 min ($P=0,412$) ni a los 210 min ($P=0,604$), encontramos que haya un aumento de la mortalidad global en relación al tiempo de isquemia (Fig. 27). Solo empezamos a encontrar cierta significación, si el tiempo de corte lo ponemos en 240 min. ($P=0,056$).

TUMORES.

Un de las más importantes limitaciones del trasplante cardíaco en particular y de todos los trasplantes en general, es el aumento de la incidencia de todo tipo de tumores, en relación con el tratamiento inmunosupresor (Fig. 28).

Fig. 28. Relación de la aparición de tumores tras un trasplante cardíaco y la supervivencia global.



El desarrollo de tumores cutáneos malignos es poco frecuente en nuestra serie (2,4%), y no supone un incremento de la mortalidad.

A diferencia de lo que se publica en series internacionales, pero igual que en el resto de programas de trasplante cardíaco en España, la incidencia

de síndromes proliferativos es baja (1,9%), pero con una mortalidad muy alta (75%).

Sí se encontró una mayor incidencia en los tumores de órganos sólidos, respecto a la población general, 21 casos en 207 enfermos estudiados (10%) con una mortalidad muy elevada (81%), que en el caso del cáncer de pulmón alcanza el 100% a los pocos meses del diagnóstico. Dado el escaso número de tumores cutáneos malignos y linfomas, la comparación estadística se hizo entre la aparición de tumores sólidos y los que desarrollaron tumores, obteniéndose una $P= 0,008$.

Llama la atención que no pudimos demostrar relación entre antecedentes de tabaquismo previo al trasplante y la incidencia de cáncer en el seguimiento, probablemente porque se relacione más con la situación de inmunosupresión que con factores de riesgo previos.

ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO

La enfermedad vascular del injerto (EVI), también conocida como rechazo crónico, es, junto al desarrollo de tumores, la mayor limitación de la supervivencia a medio y largo plazo de un trasplantado cardíaco.

La incidencia en nuestra serie es del 18,4%, diagnosticada por coronariografía, que se hacen en el seguimiento protocolizado al año de evolución y a los 3, 5, 10 y 12 años.

Es más frecuente en el receptor varón que en la mujer, 20,8% vs. 10,4% ($p = 0,038$). Pero no hay diferencias según el sexo del donante. Respecto a la causa de la muerte del donante, aunque hay una tendencia a mayor incidencia de EVI en los casos que el donante falleció por accidente cerebrovascular isquémico (ACV), sólo alcanza significación estadística si se compara con los fallecidos por accidente de tráfico ($P = 0,027$), que por otro lado son mucho más jóvenes. No existe diferencia de incidencia de EVI entre los donantes fallecido por ACV isquémico y el resto de causas de mortalidad.

Tampoco encontramos una incidencia elevada de EVI en los pacientes diagnosticados de miocardiopatía dilatada isquémica, por tanto con antecedentes de enfermedad coronaria, con respecto a otras etiologías.

No encontramos diferencias en la EVI según los distintos protocolos de inmunosupresión utilizados. Tampoco si había sufrido episodios de rechazo agudo igual o superior a 2R, según las clasificaciones renovada de la ISHLT.

Y tampoco encontramos relación de la EVI con la infección o enfermedad por CMV.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA MULTIVARIANTE

Tras el análisis multivariante, los predictores independientes de mortalidad global en los pacientes sometidos a un trasplante cardíaco de nuestra serie son sexo: varón, infección previa por CMV en el receptor, necesidad de uso de balón intraórtico de contrapulsación pre-trasplante (BIAC), complicaciones neurológicas pos-trasplante, desarrollo de tumores malignos durante el seguimiento y necesidad de terapia sustitutiva renal postoperatoria, tal como se aprecia en la Tabla 14.

Tabla 14. Predictores independientes de mortalidad en pacientes trasplantados cardíacos.

	OR	Valor P	Intervalo confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Varón	2,8	0,014	1,2	6,4
Infección previa por CMV	4,9	0,001	1,9	12,6
Uso previo de BIAC	3,1	0,016	1,2	8
Complicaciones neurológicas	3,0	0,033	1,1	8,7
Tumores post-trasplante	3,5	0,006	1,4	8,7
Necesidad de terapia sustitutiva renal postoperatoria	8,4	0,001	2,4	29

OR= odds ratio.

Las siguientes variables no fueron predictoras de mortalidad:

DAI previo (P=0,7), NYHA IV (P=0,93), antecedentes de tabaquismo (P=0,4), insuficiencia renal previa (P=0,19), procedencia del paciente (P=0,6), utilización de fármacos inotrópicos previo al trasplante (P=0,4), uso de CEC (P=0,29), trasplante urgente (P=0,45), fallo del injerto (P=0,61), infección por CMV tras el trasplante (P=0,28), desarrollo de diabetes mellitus (P=0,12), complicaciones óseas (P=0,08), desarrollo de hipertrigliceridemia (P=0,18).

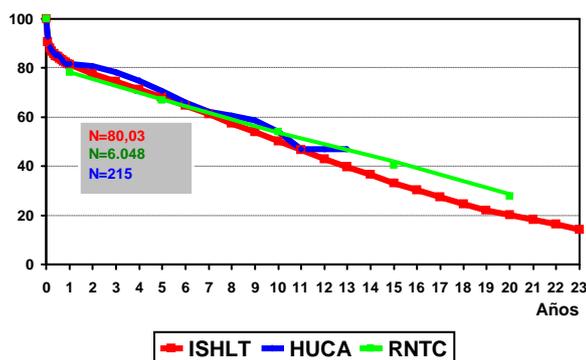
DISCUSIÓN

En España, el primer trasplante cardíaco que se realizó en Barcelona en mayo de 1.984, no es hasta 14 años después que se realiza el primer trasplante cardíaco en Asturias, el 2 de febrero de 1.998.

En 1.998 asistimos al máximo número de trasplantes realizados en el mundo y en España, desde entonces su número se ha limitado fundamentalmente por el número de donantes disponibles, por lo que en los últimos años se realizan entre 12 y 15 trasplantes por año en Asturias, y alrededor de 240 y 270 en España.

La supervivencia actuarial del trasplante cardíaco ortotópico en España, según datos del Registro Nacional de Trasplante Cardíaco (RNTC) hasta diciembre de 2.010 es del 78% al primer año, 67% a los 5 años y del 54% a los 10⁴. Los datos del registro internacional de la ISHLT³ son similares con supervivencias a los 1, 5 y 10 años, del 83%, 70% y 53 %, respectivamente. En nuestra experiencia obtenemos unas supervivencias del 81%, 70% y 54% para los mismos periodos de tiempo. (Fig. 29).

Fig. 29. Supervivencia Trasplante Cardíaco



	1 año	5 años	10 años
Asturias	81 %	70 %	54 %
RNTC	78 %	67 %	54 %
Registro ISHLT	83 %	70 %	53 %

La mayor mortalidad es durante las primeras fases del trasplante, en que se suma la mortalidad quirúrgica a la propia del estado del receptor y a las

complicaciones propias del trasplante como fallo primario del injerto y complicaciones infecciosas y disfunción renal secundarios al tratamiento inmunosupresor.

Tabla 15. Comparación de parámetros de donante y receptor de nuestra serie (HUCA) y los registros español (RNTC)⁴ e internacional (ISHLT)³.

	ISHLT 2002-2010	HUCA	RNTC
	(N=27.387)	(N=207)	(N=5.490)
Edad receptor años	54.0 ± 12.4 (25.0 - 67.0)	54.6 ± 9.6	53.2 ± 11.9
Edad donante años	34.0 ± 13.1 (16.0 - 56.0)	37,72 ± 12.71	
Sexo varón del receptor/donante	77.2%/ 69.5%	76.8%/67.6%	82.1%
IMC receptor	25.8 ± 4.7 (19.2 - 34.4)	26.61 ± 3.77	25.4 ± 4
IMC donante	25.2 ± 4.9 (19.7 - 35.4)	26.17 ± 3.75	
Diabetes receptor	22.7%	21.8%	13.6%
Tabaquismo receptor	46.9%	30%	
HTA receptor	40.9%	36.7%	27.9%
Cirugía cardíaca previa	43.0%	14.5%	24.6%
Enfermedad vascular periférica	3.0%	5.8%	
Tiempo de isquemia	180 ± 90 min	198.70 ± 64.8 min	
PRA > 10%	9.2%	< 1	
Creatinina previa al trasplante mg/dl	1.2 ± 0.9 (0.7 - 2.3)	1.21 ± 0.69	
Resistencias pulmonares (unidades Wood)	2.1 ± 2.0 (0.3 - 5.6)	2.42 ± 2.35	2.5 ± 4.1
Hospitalizado previo al trasplante	58.7%	33.3%	
Tratamiento inotrópico ev	55.3%	35.7%	33.8%
Diagnostico			
Miocardopatía isquémica	45.7%	39.1%	34.6%
Miocardopatía dilatada	46.4%	35.3%	29.9%
Valvular	3.7%	3.4%	9%
Otras	4.2%	5.4%	26.5%
Shock cardiogénico (post-IAM)		16.8%	
Causa muerte donante			
Traumatismo craneoencefálico	45.7%	40.1%	
ACV	28.5%	14%	
Hemorragia cerebral no ACV		36.2%	
Otros	25.8%	9.7%	

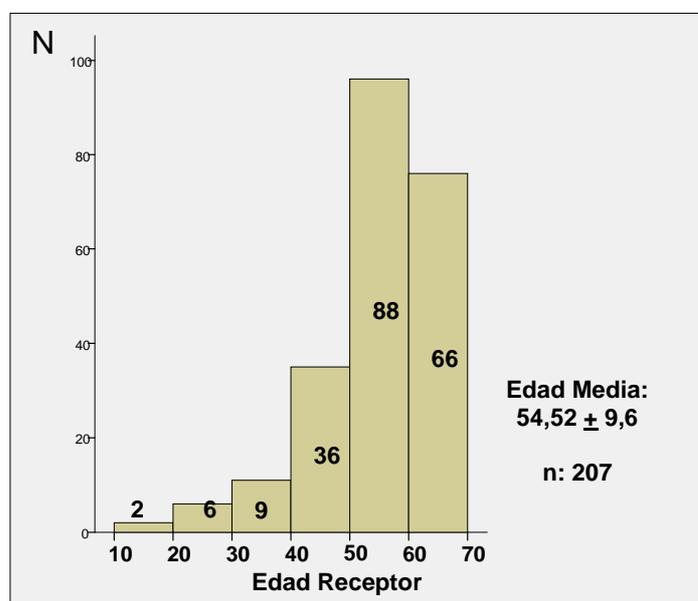
IMC: índice de masa corporal. HTA: hipertensión arterial. PRA: panel reactivo de anticuerpos. ACV: accidente cerebrovascular.

Los resultados como se ve son prácticamente iguales. Los protocolos de tratamiento y seguimiento son casi los mismos y cualquier avance terapéutico se incorpora casi de inmediato por todos los grupos de trasplante cardíaco, además el hecho de mantener un grupo homogéneo al cuidado de los enfermos a lo largo de toda la existencia del programa favorece la estabilidad de los resultados.

1. RECEPTOR

La edad media de los 207 pacientes trasplantados en el HUCA entre 1998 y 2010 es de $54,52 \pm 9,6$ años, similar a la del registro español $53,2 \pm 11,9$ años y al registro internacional $54,0 \pm 12,4$ años.

Fig. 30. Distribución de edades del receptor en el programa del HUCA.



La edad de los trasplantados está comprendida entre 16 y 70 años, 66 de más de 60 años, que supone el 31,9% (Fig. 30). La mayoría de los receptores tenían entre 40 y 60 años en el momento de ser trasplantados, 124 (59,9%). En el registro internacional aproximadamente el 25% de los receptores son mayores de 60 años.

Tal como podemos ver en la Tabla 15, las características de los donantes y receptores de nuestra serie y la de los registros español e internacional son muy similares. No hay diferencias en los datos demográficos ni en la prevalencia de factores de riesgo tradicionales. Sí llama la atención que los enfermos del registro internacional tienen en mayor porcentaje necesidad de hospitalización previa al trasplante y de tratamiento con inotrópicos ev. Esto puede ser explicado porque, al menos hasta este año, la disponibilidad de donantes es mayor en España que en otros países y por tanto, se trasplantan antes de un deterioro clínico que obligue a ser ingresados o tratados con inotrópicos. En los últimos meses, esta tendencia está cambiando, al disminuir la oferta de donantes para trasplante cardíaco también en España.

No encontramos diferencias en la mortalidad global relacionada con la edad del receptor, como se puede ver en la figura 14 de nuestros resultados, aunque en el registro internacional sí se encuentra una relación, siendo mayor la mortalidad en los receptores más jóvenes y en los de mayor edad, siendo menor la mortalidad si el receptor tiene entre 45 y 50 años³.

La distribución por sexos muestra un claro predominio de hombres respecto a mujeres (76,8% vs. 23,2%), lo que es una constante en todas las series de trasplante cardíaco. En nuestra serie, la mortalidad es mayor en los receptores varones, (ver figura 13 de nuestros resultados), lo que no se repite

en otras series. En el registro de la ISHLT el sexo del receptor no influye en la mortalidad global³. En el último registro español, no hay diferencias en relación al sexo del receptor, aunque en los inicios del trasplante cardíaco en España, si se encontraban estas diferencias⁷⁵.

No se encontró relación de los datos antropométricos de nuestros pacientes con su evolución (Tabla 12 de resultados), incluida la mortalidad global. La mayoría de los pacientes presentaron un IMC superior a 25 (67,6%), de los cuales 33, el 15,9%, presentaban obesidad (IMC>30), esta distribución no es diferente de la que presentan otros pacientes cardiopatas, siendo igual a la distribución del IMC en los enfermos ingresados en nuestra unidad coronaria por un síndrome coronario (datos de la Unidad Coronaria del HUCA). La relación de peso donante/receptor es un factor importante a la hora de seleccionar un receptor para un determinado donante. La proporción ideal entre el peso del donante y el receptor se asume que es entre 1.0 y 1.2, incrementándose la probabilidad de fallo primario del injerto y mortalidad precoz cuando no se cumplen estas proporciones. En nuestra serie no lo confirmamos, pero esto se debe sin duda a que tenemos muy pocos receptores fuera de la proporción ideal, lo que impide hacer análisis estadísticos.

El tipo de cardiopatía que padece el receptor antes del trasplante se distribuye de manera similar a otros estudios o registros, con un predominio de la miocardiopatía dilatada isquémica (39.1%), miocardiopatía idiopática (35.3%) y la situación de shock cardiogénico secundaria en la mayoría de los casos a un infarto agudo de miocardio (16.9%), como se aprecia en la figura 5 de resultados. Otras etiologías, como valvulopatías, miocardiopatía hipertrófica o restrictiva, son menos frecuentes. En los registros internacional³ y español⁴, también son la miocardiopatía isquémica y la idiopática las etiologías más frecuentes. La mortalidad global en relación con la cardiopatía

de base que padecía el receptor antes del trasplante no muestra diferencias estadísticamente significativas en nuestro estudio, (Fig. 16), aunque si hay una tendencia de que la causa isquémica tiene peor pronóstico que la idiopática. Sin embargo, en el registro de la ISHLT, la etiología isquémica tiene un riesgo 1.19 veces superior a la etiología idiopática ($P=0.0126$)³, lo mismo se encuentra en el registro español⁴. Esta discordancia se explica porque en nuestro registro se diferencia la miocardiopatía isquémica de la situación de shock, la mayoría de las veces secundaria a un infarto agudo de miocardio, que en otros registros se suma a la miocardiopatía isquémica. De cualquier manera, si existe una tendencia, con $P=0.055$ de mayor mortalidad en la miocardiopatía isquémica, respecto a la miocardiopatía idiopática en los receptores que no se trasplantan en código urgente. La diferencia no es evidente en los primeros años de evolución, empezando a separarse las curvas a partir del 4º año de evolución, esto puede ser atribuido a que la edad de los pacientes con miocardiopatía isquémica es mayor y hay más incidencia de los factores de riesgo tradicionales (tabaco, HTA, diabetes y dislipemia) y de enfermedad arterioesclerosa sistémica.

Con respecto al grado funcional, (Fig. 4), la mayoría estaban en clase funcional III-IV ó IV de la clasificación de la NYHA, pero esta clasificación permite discriminar mal a los enfermos críticos, por lo que se han intentado agrupar a los receptores de otras maneras, como la necesidad recibir tratamiento oral o endovenosos, permanecer hospitalizado, o precisar apoyo mecánico. Más recientemente se aplica una nueva clasificación para estos casos, la clasificación INTERMACS^{76, 77}, pero que no hemos utilizado en nuestro estudio por la dificultad que implica hacer clasificaciones a posteriori.

Los pacientes que habían sufrido una cirugía cardíaca previa con circulación extracorpórea tienen una menor supervivencia, como se aprecia en la figura 15 de nuestros resultados, ($p=0.019$). En el registro español⁴ el

antecedente quirúrgico es un factor de riesgo, pero solo para la mortalidad precoz, al mes, mientras que en el registro internacional no se considera un factor de riesgo.

En nuestro estudio, no encontramos que los antecedentes del receptor, como HTA, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, incremento de bilirrubina o transaminasas, sean factores que incrementen el riesgo de mortalidad precoz o tardía tras un trasplante cardíaco.

Tampoco encontramos, a diferencia de otros registros y estudios^{3, 4, 78}, que el aumento de las resistencias pulmonares sean un factor de peor pronóstico. Los datos no se ajustan a la percepción clínica de que los enfermos con hipertensión pulmonar tienen una evolución más complicada que los que tiene resistencias bajas o moderadamente elevadas. En nuestro estudio no encontramos diferencias ni en el corte de 1.5 U. Wood (Fig. 18) ni en el de 3 U. Wood (Fig. 19), lo que se puede explicar por un mejor manejo de la hipertensión pulmonar con nuevas medidas farmacológicas⁷⁸⁻⁸⁰ o porque el número de casos estudiado no sea suficiente para alcanzar significación estadística.

Al igual que otros autores y registros, los grupos sanguíneos más frecuentes de donante y receptor fueron el A y el O, (Fig. 6), como corresponde a la distribución de la población general y no se han encontrado diferencias en la mortalidad en relación al grupo sanguíneo.

La situación clínica del receptor previa al trasplante es un importante factor pronóstico de mortalidad, sobre todo a expensas de la mortalidad precoz. Se encuentran diferencias significativas en la mortalidad global para

los siguientes parámetros, que son indicativos de la gravedad de la situación clínica pre-trasplante:

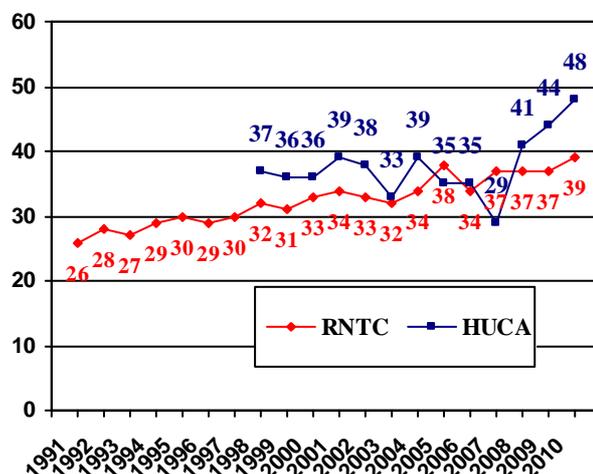
- Necesidad de ingreso en UCI, (Tabla 12).
- Necesidad de inotrópicos endovenosos, (Fig. 20).
- Necesidad de balón de contrapulsación, (Tabla 12).
- Disfunción renal pretrasplante, (Fig. 21).

También se encontró significación en el antecedente de ser portador de desfibrilador automático implantable ^{49, 49}, (Tabla 12), pero este hecho se explica porque son enfermos con cardiopatía isquémica, que ya discutimos anteriormente que es un factor de riesgo de mortalidad global, y no por el hecho de portar el dispositivo.

2. DONANTE

La edad media de nuestros donantes es de 37,72 años \pm 12,71, siendo más elevada que la comunicada en el registro internacional, que se mantiene en los últimos años, en torno a 31 años (Fig. 31).

Fig. 31. Comparación de la edad media de los donantes en el registro Español (RNTC) y en el programa del HUCA



En el registro español⁴, la edad media de los donante ha ido aumentando en los últimos años, en la década de los noventa era de unos 30 años, en la anterior década llegó a 37 años y en el año 2010, 39 años. Desde el inicio de nuestro programa hemos mantenido una tendencia creciente de la edad de los donantes, desde 35 años en el año 1998 hasta un máximo de 48 años en 2010 (Fig. 7 de nuestros resultados).

Las características de los donantes se resumen en la Tabla 8 de nuestros resultados, la mayoría de fueron varones, 67,6%, igual que en el resto de estudios y registros, la mayoría tenían serologías positivas para CMV y virus Ebstein Barr, la mitad serología para toxoplasma positiva. Entre sus antecedentes el 5,3% había sufrido una parada cardíaca y el 22,2% una hipotensión transitoria, pero en el momento de la aceptación y extracción se encontraban hemodinámicamente estables con estudio ecocardiográfico normal.

A pesar de que en el protocolo de donación de corazón está incluida la realización de un ecocardiograma, en un 12,8% de casos no se disponía de este estudio.

Todos estos datos son similares a los del registro español⁴.

De los parámetros estudiados en el donante, solo la edad tiene relación con la mortalidad global.

Si comparamos la edad de los donantes, separándolos en tres grupos, encontramos que en los donantes de más de 50 años está aumentada la mortalidad global comparada con el grupo de donantes menores de 40 años o

de 41 a 49 años. Esto se relaciona con el aumento de la incidencia de factores de riesgo clásicos y una mayor incidencia del ACV isquémico como causa de la muerte del donante (ver Fig. 26).

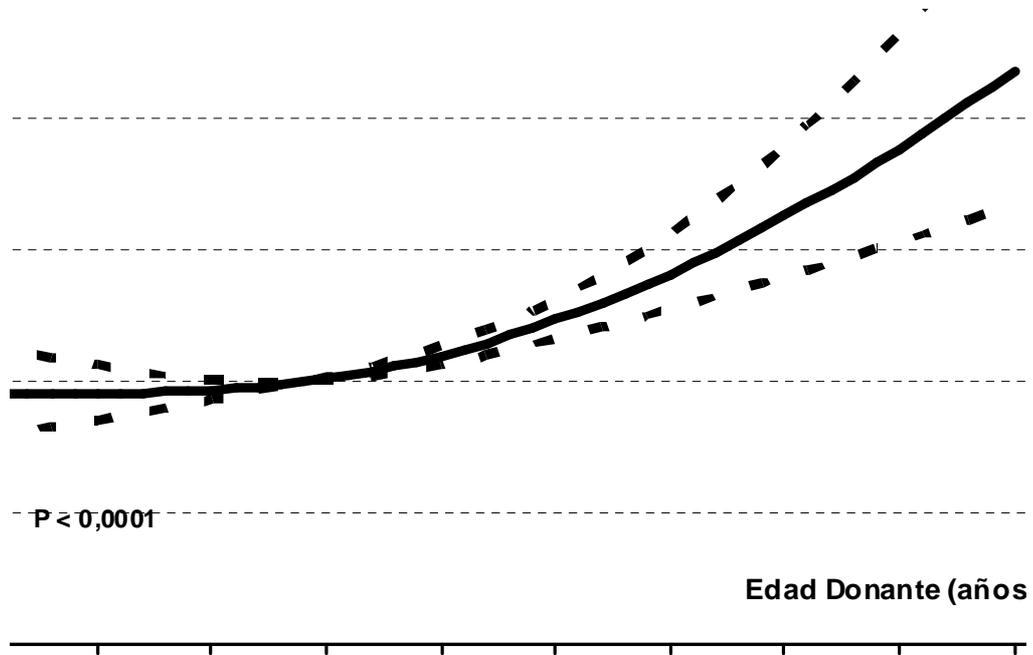
En el registro internacional, se encuentra que la edad del donante está directamente relacionada con un aumento del riesgo de muerte, con un RR de 1.5 si el donante es de más de 50 años, respecto a si es de 30 (Fig. 32).

El sexo femenino del donante no supone un aumento del riesgo de mortalidad en nuestro registro, como se ve en la Tabla 13 de nuestros resultados.

Tampoco se encontró relación con aumento de la mortalidad global con la procedencia del donante, la serología para CMV, Toxoplasma, Ebstein Barr o hepatitis, antecedentes de hipotensión transitoria ni dosis de inotrópicos necesaria para su mantenimiento.

La causa más frecuente de muerte del donante fue el traumatismo craneoencefálico, con un 40,1%, (29,5% por accidente de tráfico y 10,6% por otros traumatismos) (29,5%), en el registro internacional, esta causa supone el 50,2%. La hemorragia cerebral, fue del 50,2%, de los cuales 14% fueron ACV en nuestra serie. (Fig.8). En el registro internacional, el 28,8% fueron por ACV. Ninguna de estas causas supone un aumento de mortalidad a corto o largo plazo respecto a las otras.

Fig. 32. Aumento del riesgo de mortalidad global según se incrementa la edad del donante. Datos del registro de la ISHLT.



3. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

La técnica quirúrgica, estándar o bicava, no supuso diferencias de mortalidad en nuestra serie, aunque en el registro español hay una tendencia a mejor supervivencia con la técnica bicava ($p=0.048$).

No podemos hacer estudios comparativos con el líquido de preservación usado, pues en los registros no se especifica y en nuestro caso, siempre usamos el mismo, Celsior®.

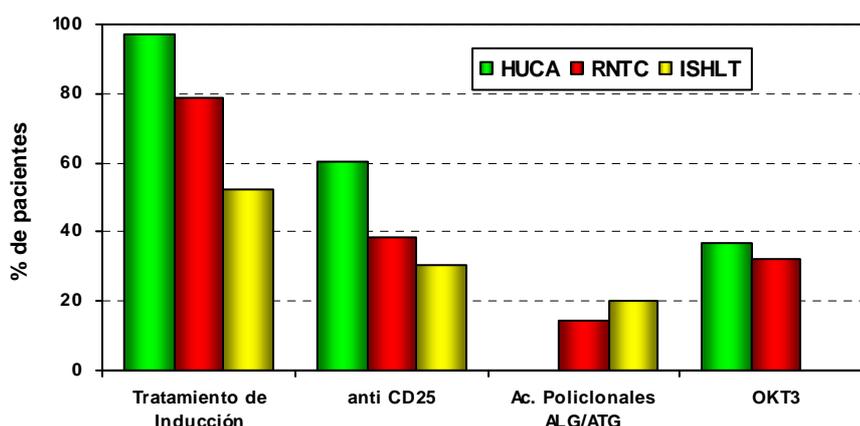
El tiempo de isquemia prolongado es un factor universalmente reconocido que condiciona la supervivencia del paciente trasplantado. De hecho, se intenta evitar utilizar donantes con tiempo de isquemia superiores a 4 horas. En el registro internacional, el riesgo relativo (RR) para mortalidad no aumenta hasta una isquemia de 180 min, sin embargo, a partir de esta cifra, el riesgo comienza a aumentar y para 240 min hay un RR de 1.1 y a los 320 min, 1.5. En nuestros pacientes tenemos un tiempo de isquemia medio de $198,70 \pm 64,81$ min, superior al tiempo de isquemia del registro del ISHLT, 180 ± 90 min. (Tabla 6).

Sin embargo, ni haciendo un corte a los 180 min ($P=0,412$) ni a los 210 ($P=0,604$), (Fig. 27 de nuestros resultados), encontramos que haya un aumento de la mortalidad global en relación al tiempo de isquemia. Solo empezamos a encontrar cierta significación, si el tiempo de corte lo ponemos en 240 min ($P=0,056$). En el registro español, tampoco se encuentra que esta variable sea un potente predictor de riesgo de mortalidad.

4. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.

Gracias a la introducción de la ciclosporina², el trasplante de órganos sólidos pudo desarrollarse. Desde esa época inicial se han modificado de manera importante los protocolos de inmunosupresión, al principio se basaban en la ciclosporina más corticoides, asociándose azatioprina, generalizándose la llamada triple terapia. A principios de los 80, se inicia el tratamiento de inducción con terapia antilinfocitaria, policlonal⁸¹ o monoclonal^{82, 83}. En un principio se usaron anticuerpos antilinfocitarios policlonales o monoclonales murínicos contra los CD3 del linfocito T, a finales de los 90 se desarrollan los anticuerpos antiCD25, sobre todo el basiliximab³⁷, que ha desplazado totalmente al OKT3. Sin embargo, aun hoy existe controversia sobre la utilidad de estos tratamientos en el trasplante cardíaco, y su uso no se ha generalizado. En nuestra serie usamos inducción de inmunosupresión en la práctica totalidad de pacientes, al principio OKT3 y actualmente basiliximab, (Fig. 9), en España, se utiliza en casi el 80% de casos, pero en el registro internacional en poco más del 50%. En la Fig. 33 podemos ver estas diferencias, para interpretar bien estos datos hay que tener en cuenta que los datos del HUCA y del registro español corresponden a la totalidad de los enfermos trasplantados, en cambio los datos de la ISHLT a periodo 2002-2010, en el que ya no estaba disponible el OKT3.

Fig. 33. Tratamiento de Inducción de la Inmunosupresión.



El tratamiento de mantenimiento también ha sufrido modificaciones. Siempre se ha basado en la triple terapia inmunosupresora con un anticalcineurínico, bien ciclosporina o actualmente tacrolimus, un antimetabolito, bien azatioprina o micofenolato mofetilo, o su metabolito activo, ácido micofenólico, y corticoesteroides.

Ni en nuestra serie ni en los estudios más amplios se ha demostrado la superioridad de un anticalcineurínico sobre otro, (Tabla 13), aunque en algún aspecto pueda parecer superior el tacrolimus⁵⁸, lo que si es un hecho es que siguen siendo la base de la inmunosupresión y hay una tendencia a una mayor utilización de tacrolimus respecto a ciclosporina.

La aparición de micofenolato mofetilo y los estudios iniciales en los que se demostraba su superioridad respecto a azatioprina, permitieron la generalización de su uso, y la desaparición de ésta del arsenal terapéutico del trasplante cardíaco³⁵.

Todos los protocolos de inmunosupresión incluyen corticoesteroides como tratamiento de inducción y de mantenimiento, y son el tratamiento inicial del rechazo agudo. Desde siempre se conocen los efectos adversos del tratamiento con esteroides, por lo que desde el inicio del trasplante cardíaco varios grupos han intentado su retirada del tratamiento de mantenimiento. Las experiencias son contradictorias, algunos grupos lo retiran de manera sistemática^{84, 85}, otros encuentran mejoría de la supervivencia a largo plazo en subgrupos determinados⁸⁶, pero de ninguna manera es una práctica unánime, En el registro internacional, más del 90% reciben corticoides al final del primer año de evolución y un 58%, al cabo de 5 años. En el registro español, un

58.8% de los pacientes reciben esteroides en su tratamiento de mantenimiento. Nuestro protocolo contempla la disminución progresiva de la dosis de corticoesteroides hasta suspenderlos antes del año de evolución, consiguiéndose en un 80% de los casos.

Recientemente ha aparecido un nuevo grupo de inmunosupresores, los inhibidores de los mTOR o inhibidores de la señal de proliferación, su uso está en aumento, aunque en nuestro grupo aun representa una pequeña proporción, 9%, y no es posible realizar estudios comparativos.

5. EVOLUCION

Se han diagnosticado histológicamente 64 episodios de rechazo $\leq 2R$, lo que supone $0.45 \pm 0,80$ rechazos por receptor, el 69% de los receptores no tuvieron ningún rechazo $\geq 2R$ ó 3ª, y solamente 21 (10%) tuvieron 2 ó más rechazos (Tabla 9). No encontramos diferencias de supervivencia entre los enfermos que tuvieron algún episodio de rechazo agudo o no.

Tampoco se encontraron diferencias de mortalidad entre los enfermos con más de un año de supervivencia (71% vs. 71.7%), según hayan tenido o no episodios de rechazo, sin embargo en el registro internacional si se encuentra una menor supervivencia en los enfermos que tuvieron un episodio de rechazo que requirió bien tratamiento antirechazo u hospitalización, ($P < 0,0001$)³.

En el registro nacional⁴, solo se encontró relación con la mortalidad al hecho de tener un episodio de rechazo corticorresistente (HR: 1.52), pero no en la incidencia ni número de rechazos.

Una de las principales complicaciones de los enfermos trasplantados, derivadas de la inmunosupresión, son las infecciones, y sobre todo por gérmenes oportunistas. En nuestro protocolo se realiza profilaxis contra CMV solamente en receptores con serología negativa que reciben un órgano de un donante seropositivo, supone el 10% de los casos (Tabla 10). El 28% recibieron terapia anticipada, y el resto 62%, no recibieron nunca tratamiento antiCMV. Se diagnosticó infección por CMV en 75 pacientes (36.3%) de los cuales un 25% se resolvió únicamente con ajuste de la inmunosupresión, sin necesidad de tratamiento antiviral. Estas cifras son similares a los registros más importantes, sin embargo es difícil hacer comparaciones pues los protocolos de profilaxis, tratamiento preventivo, tratamiento y seguimiento son muy diferentes de un equipo de trasplante a otro.

Las alteraciones metabólicas y analíticas observadas en el seguimiento del paciente trasplantado son muy frecuentes en todas las series, como se ve en la Tabla 10. Presentaron HTA 41,5%, hipercolesterolemia 25.6%, hipertrigliceridemia 20,8%, hiperuricemia, 26,6%, diabetes mellitus 39,1%, elevación de la creatinina, con cifras medias de 1.31, 1.63, 1.42 y 1.33 mg/dl al mes, al año, 5 y 10 años respectivamente (Tabla 9 de resultados). En 85 pacientes (41,1%) se encontró una creatinina mayor de 1.5 mg/dl en el último seguimiento, y 20 pacientes precisaron diálisis en algún momento de su evolución, la mayoría en la fase aguda, en el contexto de un fallo multisistémico postrasplante con alta mortalidad precoz, y 6 pacientes en fase tardía, dos fallecieron, a dos se les realizó trasplante renal y los otros 2 continúan en programa de diálisis peritoneal domiciliaria.

Tabla 16. Complicaciones del Trasplante en el Seguimiento

	ISHLT			HUCA
	1er año	5º año	10º año	1998-2010
Hipertensión arterial	72.9%	92.9%	-	41.5%
Función renal alterada (Cr \geq 1.4)	26.6%	30.3%	36.0%	45.4%
<i>Creatinina entre 1.4 - 2.5 mg/dl</i>	18.1%	20.5%	24.4%	33.3%
<i>Creatinina > 2.5 mg/dl</i>	6.7%	7.0%	5.3%	12.1%
<i>Diálisis</i>	1.5%	2.3%	4.8%	2.9%
<i>Trasplante Renal</i>	0.3%	0.4%	1.5%	0.9%
Hiperlipemia	58.2%	87.9%	-	25.6%
Diabetes	26.9%	37.4%	-	39.1%
Enfermedad Vascular del Injerto	7.8%	30.6%	51.1%	18.4%
Tumores	2.7%	14.15	28.7%	14.5%
Linfoma	0.6%	1.3%	2.8%	1.9%
Cutáneo maligno	1.4%	11%	28.7%	2.5%
Tumor órgano sólido	0.7%	4.7%	12.6%	10.1%

Comparando nuestros resultados con los de registro internacional, tal como se aprecia en la tabla anterior, aunque en nuestra serie hay una alta incidencia de hipertensión arterial y dislipemia, es significativamente menor que en el ISHLT, se podría explicar porque en nuestro programa se intenta la retirada de corticoesteroides en todos los casos, lográndose en un 80%. Sin embargo, este posible efecto no se encuentra en relación con la diabetes, cuya incidencia es similar. Esta falta de efecto antidiabético de la retirada de los corticoesteroides podría estar relacionada con el uso predominante de tacrolimus como anticalcineurínico, con un mayor efecto diabético que la ciclosporina.

El análisis de la hiperlipemia ofrece alguna dificultad. El uso de estatinas como prevención secundaria tras un trasplante es la única recomendación con

nivel de evidencia IA en las guías de trasplante cardíaco de la ISHLT, por lo que, independientemente de sus antecedentes y cifras de colesterol, todos los enfermos reciben tratamiento con estatinas, por lo que las cifras pueden estar artefactadas, pues no se considera dislipemia si reciben una dosis inferior a 10 mg de simvastatina al día o equivalente de otro fármaco.

La disfunción renal (Fig. 25) y la alta incidencia de tumores (Fig. 28) son otras de las complicaciones y limitaciones más frecuentes del tratamiento inmunosupresor, su incidencia es alta y aumenta de manera exponencial con el tiempo de evolución.

Comparando nuestros resultados, los datos de disfunción renal de nuestros pacientes y los del registro internacional, son similares. La diferencia en la incidencia global de disfunción renal, se debe a problemas de definición, nuestra serie la define cuando la creatinina sérica es igual o mayor de 1.4 mg/dl, mientras que en el registro internacional no hay una definición clara.

La incidencia de todo tipo de tumores está aumentada, pero llama la atención la menor incidencia de linfomas y tumores cutáneos en nuestra serie, que se confirma con los datos del estudio de tumores del registro español⁸⁷, que podría deberse a la profilaxis antivírica universal con aciclovir, lo que podría explicar una menor incidencia de linfomas relacionados con los virus del grupo herpes, y la menor incidencia de tumores cutáneos en los equipos de trasplante cardíaco del norte de España, con respecto al resto, se justifica por la menor exposición a la radiación solar que soportamos.

La otra gran limitación del trasplante cardíaco es la enfermedad vascular del injerto, antes llamada rechazo crónico. Su incidencia es alta y aumenta a medida que aumenta el seguimiento. Su incidencia es variable dependiendo

del método empleado para su diagnóstico. El patrón oro, no por ser el mejor, sino por ser el más accesible es la coronariografía, que es el método que usamos en nuestros pacientes, pero que es mucho menos sensible que otros métodos como los ultrasonidos intracoronarios (IVUS) o pruebas que estudian la reactividad endotelial de las arterias coronarias, como el test de acetilcolina. La diferencia de incidencia entre nuestro registro y el internacional (Tabla 16) se explica por dos motivos, diferente tiempo de seguimiento y diferentes métodos para el diagnóstico. Se están desarrollando nuevos métodos no invasivos para el diagnóstico de la EVI, nuestro grupo está estudiando la utilidad del estudio ecocardiográfico de estrés con dipiridamol y la medida de la reserva del flujo coronario para el diagnóstico no invasivo de la enfermedad vascular del injerto encontrando una sensibilidad del 100%, especificidad de 74% y un valor predictivo negativo cercano al 100% comparando con la coronariografía estándar, aunque son datos preliminares pendientes de confirmación⁸⁸.

6. CAUSA DE MUERTE

De los 207 pacientes estudiados de nuestra serie, fallecieron 84 a lo largo de su evolución, lo que supone un 40.6%, con una curva de supervivencia que se muestra en la figura 11. El porcentaje de pacientes vivos al finalizar el seguimiento fue del 59.4%, siendo la supervivencia al mes del 94%, al año del 83%, a los 5 años del 72% y a los 10 años del 55%.

Ya se han mostrado la mortalidad global y los factores que inciden en ella. En la Tabla 11 de nuestros resultados se mostraron las causas globales de muerte en el seguimiento tras un trasplante de corazón en nuestros pacientes, en la que, al igual que en los registros español⁴ e internacional³, las causas más frecuentes fueron la mortalidad postoperatoria precoz, en la que

incluimos el fallo primario del injerto y el fallo multisistémico por complicaciones del estado pretrasplante del donante y complicaciones quirúrgicas, las neoplasias y la enfermedad vascular del injerto.

Al analizar la causa de muerte, se debe tener en cuenta el tiempo transcurrido desde el trasplante, pues la causa es diferente según el tiempo de evolución, como se aprecia en la Fig. 12 de los resultados. Si comparamos nuestros resultados con los del registro español⁴ que se muestran en la Fig. 34 y del registro internacional³, de la Tabla 17, vemos que las causas son muy similares.

Fig. 34. Causa de muerte según tiempo de evolución en el RNTC.

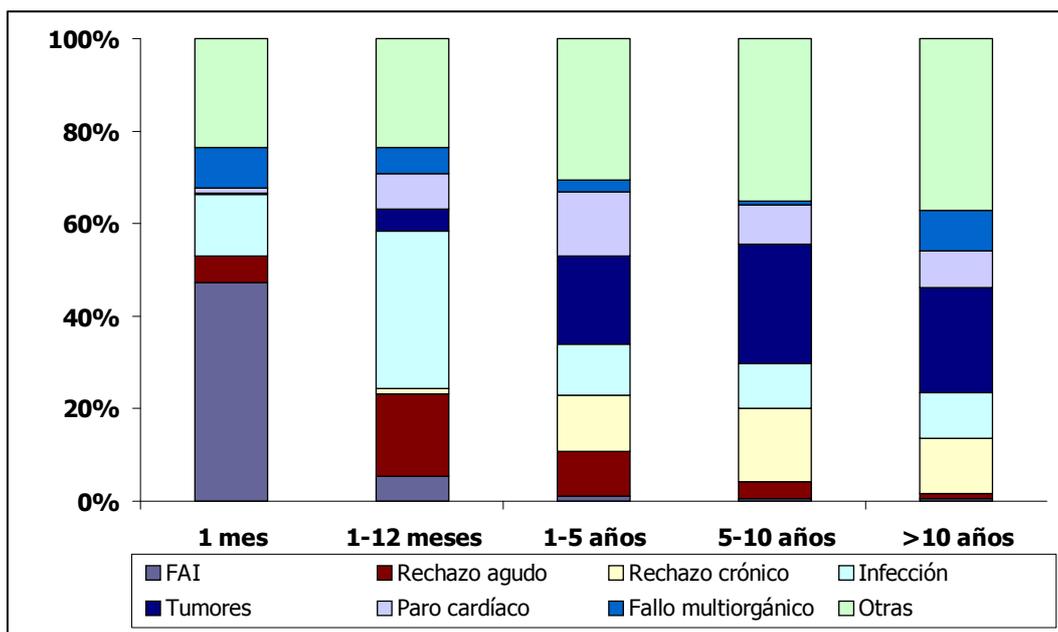


Tabla 17. Causa de mortalidad por periodos. ISHLT.

	0-30 días	1 mes - 1 año	1-3 años	3-5 años	5-10 años	10-15 años	>15 años
Enfermedad vascular del injerto	1.9%	4.8%	14.5%	16%	15%	14.4%	13.2%
Rechazo agudo	6.3%	11.8%	10.2%	4.6%	1.8%	1%	1.8%
Linfoma	0.1%	1.9%	3.5%	4.1%	4.3%	4%	3.5%
Otras neoplasias	0.1%	2.6%	11.4%	18.3%	19.2%	20%	16.7%
Infección por CMV	0.1%	1.1%	0.6%	0.2%	0.1%	0	0.2%
Otras infecciones	13.2%	29.9%	12.4%	10%	10.9%	10.3%	14.8%
Fallo injerto	40.1%	17.9%	23.1%	20.3%	17.7%	16.1%	14%
Fallo técnico	7.3%	1.3%	1.1%	1%	0.9%	1.1%	2.2%
Otro	4.9%	7.7%	9.1%	7.8%	8.5%	8.2%	9%
Fallo multiorgánico	14.4%	11.4%	4.8%	5.6%	7%	8%	8.2%
Fallo renal	0.6%	1%	1.7%	3.6%	5.9%	8.2%	7.6%
Pulmonar	4%	4%	3.9%	4.7%	4.1%	4.1%	4.4%
Cerebrovascular	7%	4.4%	3.7%	3.8%	4.4%	4.5%	4.4%
J Heart Lung Transplant. 2011 Oct; 30 (10): 1071-1132							

Las causas más frecuentes de muerte durante el primer mes de evolución son el fallo primario del injerto y el fallo multiorgánico, que a veces coinciden y las relacionadas con el acto quirúrgico. En periodos más tardíos aparecen las causas relacionadas con el rechazo agudo y el tratamiento inmunosupresor (infecciones oportunistas). A partir del primer año, aparecen ya las causas directamente relacionadas con la situación postrasplante y que limitarán el éxito del trasplante a largo plazo. Las causas más frecuentes de muerte a largo plazo son las infecciones, el fallo del injerto y, sobre todo, los tumores y la enfermedad vascular del injerto, que es responsable de muchos casos de muerte súbita, fallo tardío del injerto e insuficiencia cardíaca.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Como en el análisis univariante de las causas de muerte puede existir alguna interacción múltiple, es necesario, para una mayor precisión, terminar con un análisis multivariante, cuyos resultados mostramos en la Tabla 14 de los resultados y en la que encontramos que el sexo varón del receptor, la infección previa por CMV en el receptor, necesidad de utilización de balón de contrapulsación previa al trasplante, necesidad de terapia sustitutiva renal postoperatoria y complicaciones neurológicas o aparición de neoplasias malignas a lo largo del seguimiento, son factores independientes de mortalidad en nuestra serie.

Sin embargo, la necesidad de DAI previo ($P=0,7$), clase funcional NYHA IV ($P=0,93$), antecedentes de tabaquismo ($P=0,4$), insuficiencia renal previa ($P=0,19$), procedencia del paciente ($P=0,6$), utilización de fármacos inotrópicos previo al trasplante ($P=0,4$), antecedentes de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea ($P=0,29$), trasplante con carácter urgente ($P=0,45$), fallo primario del injerto ($P=0,61$), infección por CMV tras el trasplante ($P=0,28$), desarrollo de diabetes mellitus ($P=0,12$), complicaciones óseas ($P=0,08$) ni desarrollo de hipertrigliceridemia ($P=0,18$), fueron predictores independientes de mortalidad global.

LIMITACIONES

El estudio realizado presenta varias limitaciones:

- ❖ El protocolo de tratamiento y seguimiento del enfermo trasplantado cambia a lo largo de tiempo, por tanto hay mucha diferencia entre los primeros casos y los últimos. Es muy importante tener en cuenta los cambios en el tratamiento inmunosupresor. Al inicio del programa de trasplante en el HUCA, la inmunosupresión se basaba en inducción con OKT3, ciclosporina, azatioprina y corticoides, a lo largo del tiempo el OKT3 se sustituyó por basiliximab, la azatioprina por micofenolato mofetilo y la ciclosporina por tacrolimus. Esto que puede ser interesante para comparar varias combinaciones de tratamiento, es una limitación al no disponer de suficientes casos en cada grupo.
- ❖ A lo largo del tiempo se van incorporando nuevos métodos diagnósticos que permiten un mejor control y diagnóstico de distintas patologías, lo que hace que la muestra no sea homogénea y por tanto más difícil su estudio y la posibilidad de sacar conclusiones.
- ❖ Durante estos años ha cambiado significativamente el perfil tanto de los receptores como de los donantes. Se trasplantan enfermos que hace 10 años tenían contraindicaciones absolutas (hipertensión pulmonar, disfunción renal) y la práctica totalidad de los donantes serían subóptimos o rechazados hace 10 años.
- ❖ El estudio se ha centrado en la mortalidad global, podría haberse ampliado a la mortalidad por periodos o al análisis de otros factores que influyan en la mortalidad o morbilidad, como por ejemplo las infecciones y el rechazo. Pero ni el diseño inicial de la base de datos, que se hizo para el estudio de la mortalidad global ni el tamaño de la muestra, por

la variabilidad del tratamiento y seguimiento, permiten hacer un análisis más desagregado.

- ❖ Disponemos de dos importantes registros con los que comparar nuestros datos. Sin embargo, también tienen limitaciones.
 - ✓ El registro nacional tiene la fortaleza de incluir a la totalidad de los trasplantes cardíacos realizados en España, lo que nos da una visión exacta de la realidad, sin embargo, al disponer solo de los resultados del análisis es difícil hacer las comparaciones y no disponemos de los mismos datos que en nuestro registro.
 - ✓ El registro internacional, es muy extenso, recoge datos de más de 100.000 trasplantes, pero es un registro voluntario y con datos incompletos.
 - ✓ Además las definiciones de las distintas variables no son siempre iguales y en muchos casos no están definidas, por lo que hacer comparaciones a veces es arriesgado o poco exacto.

CONCLUSIONES

1. El trasplante cardíaco es un tratamiento eficaz y con resultados previsibles de las cardiopatías en fase muy evolucionada.
2. No existen diferencias en la supervivencia global entre los registros español e internacional y los resultados del programa del HUCA.
3. A pesar de los cambios en las características de los receptores, de mayor edad y con más comorbilidades, y de los donantes, de más edad, con mayor prevalencia de factores de riesgo y aumento de la enfermedad cerebrovascular como causa de la muerte, los resultados a corto y largo plazo no han empeorado.
4. Las características de los receptores y donantes del programa de trasplante cardíaco del HUCA son similares a la de los registros español e internacional, y lo que es más importante, también lo son los resultados a corto y medio plazo de la mortalidad global y de las complicaciones y efectos adversos mayores.
5. Las siguientes variables, en las que se encontraron diferencias en el estudio univariable, no fueron predictoras de mortalidad en el estudio multivariable: DAI previo, clase funcional NYHA IV, antecedentes de tabaquismo, insuficiencia renal previa), procedencia del donante, edad del donante utilización de fármacos inotrópicos previo al trasplante), antecedentes CEC, trasplante urgente, fallo del injerto, infección por CMV tras el trasplante), desarrollo de diabetes mellitus, complicaciones óseas, desarrollo de hipertrigliceridemia.

6. No encontramos diferencias en la mortalidad global en relación al tiempo de isquemia, si bien el tiempo de corte superior a 240 min, tiene una mayor mortalidad en el límite de la significación estadística, $P= 0,055$.
7. No encontramos ninguna diferencia en relación a los cambios en el tratamiento inmunosupresor, si bien puede deberse a que hay muchas combinaciones de fármacos inmunosupresores y pocos elementos en cada grupo, con lo que es difícil sacar conclusiones estadísticamente significativas.
8. En nuestra serie, los predictores independientes de mortalidad en pacientes trasplantados cardíacos relacionados con la situación pretrasplante, son el sexo varón, infección previa por CMV, necesidad de asistencia con balón de contrapulsación pretrasplante.
9. Los predictores independientes de mortalidad relacionados con el seguimiento postrasplante son: complicaciones neurológicas, desarrollo de tumores y necesidad de terapia sustitutiva renal en el postoperatorio, en relación con fallo multisistémico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967; 41:1271-4.
- 2.- Calne RY, Rolles K, White DJ, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 1979; 2:1033-6.
- 3.- Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report--2011. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:1078-94.
- 4.- Almenar L, Segovia J, Crespo-Leiro MG, et al. Spanish Registry on Heart Transplantation. 22nd Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2010). *Rev Esp Cardiol* 2011; 64:1138-46.
- 5.- Kahan BD. Ganesha: the primeval Hindu xenograft. *Transplant Proc* 1989; 21:1-8.
- 6.- Magee R. Transplantation: fantasy, fiction and fact. *ANZ J Surg* 2004; 74:171-4.
- 7.- Rinaldi E. The first homoplastic limb transplant according to the legend of Saint Cosmas and Saint Damian. *Ital J Orthop Traumatol* 1987; 13:393-406.

- 8.- Squifflet JP. From leg transplantation by St Cosmas and St Damian to the modern era. *Acta Chir Belg* 2003; 103:6-9.
- 9.- Carrel A. Landmark article, Nov 14, 1908: Results of the transplantation of blood vessels, organs and limbs. By Alexis Carrel. *JAMA* 1983; 250:944-53.
- 10.- Carrel A. The transplantation of organs: a preliminary communication. 1905 [classical article]. *Yale J Biol Med* 2001; 74:239-41.
- 11.- Demikhov VP. [Problem of transplantation of organs according to Michurin's theory.]. *Khirurgiia (Mosk)* 1953; 9:27-33.
- 12.- Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1960; 11:18-9.
- 13.- Lower RR, Dong E Jr, Shumway NE. Long-term survival of cardiac homografts. *Surgery* 1965; 58:110-9.
- 14.- Medawar PB. The Nobel Lectures in Immunology. The Nobel Prize for Physiology or Medicine, 1960. Immunological tolerance. *Scand J Immunol* 1991; 33:337-44.
- 15.- Hardy JD. The first lung transplant in man (1963) and the first heart transplant in man (1964). *Transplant Proc* 1999; 31:25-9.
- 16.- Stinson EB, Griepp RB, Dong E Jr, Shumway NE. Results of human heart transplantation at Stanford University. *Transplant Proc* 1971; 3:337-42.

- 17.- Griep RB, Stinson EB, Dong E Jr, Clark DA, Shumway NE. Determinants of operative risk in human heart transplantation. *Am J Surg* 1971; 122:192-7.
- 18.- Caves PK, Stinson EB, Graham AF, Billingham ME, Grehl TM, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy. *JAMA* 1973; 225:288-91.
- 19.- Caves PK, Stinson EB, Billingham M, Shumway NE. Percutaneous transvenous endomyocardial biopsy in human heart recipients. Experience with a new technique. *Ann Thorac Surg* 1973; 16:325-36.
- 20.- Bieber CP, Griep RB, Oyer PE, Wong J, Stinson EB. Use of rabbit antithymocyte globulin in cardiac transplantation. Relationship of serum clearance rates to clinical outcome. *Transplantation* 1976; 22:478-88.
- 21.- Coulson AS, Zeitman VH, Stinson EB, et al. Immunodepressive serum treatment of acute heart transplant rejection. *Br Med J* 1976; 1:749-50.
- 22.- Baumgartner WA, Reitz BA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Cardiac homotransplantation. *Curr Probl Surg* 1979; 16:1-61.
- 23.- Griep RB, Stinson EB, Clark DA, Dong E Jr, Shumway NE. The cardiac donor. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133:792-8.
- 24.- Shiba N, Chan MC, Kwok BW, Valantine HA, Robbins RC, Hunt SA. Analysis of survivors more than 10 years after heart transplantation in

- the cyclosporine era: Stanford experience. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23:155-64.
- 25.- Valantine H, Hunt S, Gamberg P, Miller J, Luikart H. Impact of cyclosporine dose on long-term outcome after heart transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26:2710-2.
- 26.- Sears HF, Herlyn D, Steplewski Z, Koprowski H. Phase II clinical trial of a murine monoclonal antibody cytotoxic for gastrointestinal adenocarcinoma. *Cancer Res* 1985; 45:5910-3.
- 27.- Mayes JT, Thistlethwaite JR, Jr., Stuart JK, Buckingham MR, Stuart FP. Reexposure to OKT3 in renal allograft recipients. *Transplantation* 1988; 45:349-53.
- 28.- Debure A, Chkoff N, Chatenoud L, et al. [Preventive treatment of rejection by the prolonged administration of OKT3: decrease of the immune response of the host]. *Nephrologie* 1987; 8:87-94.
- 29.- Hegewald MG, O'Connell JB, Renlund DG, et al. OKT3 monoclonal antibody given for ten versus fourteen days as immunosuppressive prophylaxis in heart transplantation. *J Heart Transplant* 1989; 8:303-9.
- 30.- Renlund DG, O'Connell JB, Bristow MR. Early rejection prophylaxis in heart transplantation: is cytolytic therapy necessary? *J Heart Transplant* 1989; 8:191-3.
- 31.- Kreis H, Chkoff N, Chatenoud L, et al. A randomized trial comparing the efficacy of OKT3 used to prevent or to treat rejection. *Transplant Proc* 1989; 21:1741-4.

- 32.- Goto T, Kino T, Hatanaka H, et al. FK 506: historical perspectives. *Transplant Proc* 1991; 23:2713-7.
- 33.- Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part I: cardiac rejection and immunosuppressive drugs. *Circulation* 2004; 110:3734-40.
- 34.- Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. *Circulation* 2004; 110:3858-65.
- 35.- Kobashigawa JA, Meiser BM. Review of major clinical trials with mycophenolate mofetil in cardiac transplantation. *Transplantation* 2005; 80:S235-S243.
- 36.- Beniaminovitz A, Itescu S, Lietz K, et al. Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody. *N Engl J Med* 2000; 342:613-9.
- 37.- Rodríguez Lambert JL, Crespo Leiro MG, Segovia J, et al. Final Results of the Study of Safety and Tolerability of Simulect (Basiliximab) Versus OKT3 in Heart Transplantation (abstr). *J Heart Lung Transplant* 2004;23:S112.
- 38.- Eisen H, Kobashigawa J, Starling RC, Valentine H, Mancini D. Improving outcomes in heart transplantation: the potential of proliferation signal inhibitors. *Transplant Proc* 2005; 37:4S-17S.

- 39.- Valantine H, Zuckermann A. From clinical trials to clinical practice: an overview of Certican (everolimus) in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:S185-S190.
- 40.- Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation* 2004; 110:2694-700.
- 41.- Ferguson R, Grinyo J, Vincenti F, et al. Immunosuppression with belatacept-based, corticosteroid-avoiding regimens in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2011; 11:66-76.
- 42.- de Ona M, Melon S, Galarraga MC, et al. Comparison of cytomegalovirus pp-65 antigenemia assay and plasma DNA correlation with the clinical outcome in transplant recipients. *Transpl Int* 2005; 18:43-6.
- 43.- Rubin RH. Prevention and treatment of cytomegalovirus disease in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19:731-5.
- 44.- Andrews PA, Emery VC, Newstead C. Summary of the British Transplantation Society Guidelines for the Prevention and Management of CMV Disease After Solid Organ Transplantation. *Transplantation* 2011; 92:1181-7.
- 45.- Luan FL, Kommareddi M, Ojo AO. Universal prophylaxis is cost effective in cytomegalovirus serology-positive kidney transplant patients. *Transplantation* 2011; 91:237-44.

- 46.- Platt J, DiSesa V, Gail D, Massicot-Fisher J. Recommendations of the National Heart, Lung, and Blood Institute Heart and Lung Xenotransplantation Working Group. *Circulation* 2002; 106:1043-7.
- 47.- Frazier OH, Delgado RM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: where does it stand in 2003? *Circulation* 2003; 108:3064-8.
- 48.- Smart FW, Palanichamy N. Left ventricular assist device therapy for end-stage congestive heart failure: from REMATCH to the future. *Congest Heart Fail* 2005; 11:188-91.
- 49.- Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1435-43.
- 50.- Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, et al. Long-term destination therapy with the HeartMate XVE left ventricular assist device: improved outcomes since the REMATCH study. *Congest Heart Fail* 2005; 11:133-8.
- 51.- Frazier OH, Myers TJ, Westaby S, Gregoric ID. Use of the Jarvik 2000 left ventricular assist system as a bridge to heart transplantation or as destination therapy for patients with chronic heart failure. *Ann Surg* 2003; 237:631-6.
- 52.- Caralps JM. The heart transplant in Spain. The history of a decade: the first intervention. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48:S3-S4.

- 53.- Figuera D. The history of the heart transplant in Spain. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48:S7-S10.
- 54.- Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47:525-31.
- 55.- Stevenson LW, Fowler MB, Schroeder JS, Stevenson WG, Dracup KA, Fond V. Poor survival of patients with idiopathic cardiomyopathy considered too well for transplantation. *Am J Med* 1987; 83:871-6.
- 56.- Crespo-Leiro MG, Almenar L, Alonso-Pulpon L, et al. Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60:4B-54B.
- 57.- Calne RY, White DJ, Thiru S, Rolles K, Drakopoulos S, Jamieson NV. Cyclosporin G: immunosuppressive effect in dogs with renal allografts. *Lancet* 1985; 1:1342.
- 58.- Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients--a large European trial. *Am J Transplant* 2006; 6:1387-97.
- 59.- Lehmkuhl HB, Arizon J, Vigano M, et al. Everolimus with reduced cyclosporine versus MMF with standard cyclosporine in de novo heart transplant recipients. *Transplantation* 2009; 88:115-22.
- 60.- Delgado JF, Manito N, Segovia J, et al. The use of proliferation signal inhibitors in the prevention and treatment of allograft vasculopathy in heart transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2009; 23:69-79.

- 61.- Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352:1317-23.
- 62.- Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364:514-23.
- 63.- Manito N, Delgado JF, Crespo-Leiro MG, et al. Clinical recommendations for the use of everolimus in heart transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2010; 24:129-42.
- 64.- Suarez-Alvarez B, Lopez-Vazquez A, Gonzalez MZ, et al. The relationship of anti-MICA antibodies and MICA expression with heart allograft rejection. *Am J Transplant* 2007; 7:1842-8.
- 65.- Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:1229-42.
- 66.- Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:252-69.
- 67.- Delgado JF, Manito N, Almenar L, et al. Risk factors associated with cytomegalovirus infection in heart transplant patients: a prospective, epidemiological study. *Transpl Infect Dis* 2011; 13:136-44.
- 68.- Manito N, Rabago G, Palomo J, et al. Improvement in chronic renal failure after mycophenolate mofetil introduction and cyclosporine dose reduction: four-year results from a cohort of heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2011; 43:2699-706.

- 69.- Boffini M, Sansone F, Patane F, et al. Does everolimus associated with a low dose of cyclosporine in long-term cardiac transplant recipients improve renal function? Initial experience. *Transplant Proc* 2009; 41:1349-52.
- 70.- Gonzalez-Vilchez F, de Prada JA, Exposito V, et al. Avoidance of calcineurin inhibitors with use of proliferation signal inhibitors in de novo heart transplantation with renal failure. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27:1135-41.
- 71.- Guitard J, Rostaing L, Kamar N. New-onset diabetes and nephropathy after renal transplantation. *Contrib Nephrol* 2011; 170:247-55.
- 72.- Mehra MR, Raval NY. Metaanalysis of statins and survival in de novo cardiac transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36:1539-41.
- 73.- Crespo-Leiro MG, Villa-Arranz A, Manito-Lorite N, et al. Lung cancer after heart transplantation: results from a large multicenter registry. *Am J Transplant* 2011; 11:1035-40.
- 74.- Watorek E, Boratynska M, Smolska D, Patrzalek D, Klinger M. Malignancy after renal transplantation in the new era of immunosuppression. *Ann Transplant* 2011; 16:14-8.
- 75.- Arizon JM, Segura J, Anguita M, Vazquez de Prada JA. Registro Nacional de Trasplante Cardíaco. Tercer Informe. *Rev Esp Cardiol* 1992; 45:618-21.

- 76.- Barge-Caballero E, Paniagua-Martin MJ, Marzoa-Rivas R, et al. Utilidad de la escala INTERMACS para estratificar el pronóstico tras el trasplante cardíaco urgente. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64:193-200.
- 77.- Miller MA, Ullisney K, Baldwin JT. INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support): a new paradigm for translating registry data into clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:738-40.
- 78.- Drakos SG, Kfoury AG, Gilbert EM, et al. Effect of reversible pulmonary hypertension on outcomes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:319-23.
- 79.- Al-Hiti H, Melenovsky V, Syrovatka P, Kettner J, Malek I, Kautzner J. Sildenafil is more selective pulmonary vasodilator than prostaglandin E1 in patients with pulmonary hypertension due to heart failure. *Physiol Res* 2011; 60:303-8.
- 80.- Perez-Villa F, Farrero M, Sionis A, Castel A, Roig E. Therapy with sildenafil or bosentan decreases pulmonary vascular resistance in patients ineligible for heart transplantation because of severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:817-8.
- 81.- Ladowski JS, Dillon T, Schatzlein MH, et al. Prophylaxis of heart transplant rejection with either antithymocyte globulin-, Minnesota antilymphocyte globulin-, or an OKT3-based protocol. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1993; 34:135-40.

- 82.- O'Connell JB, Bristow MR, Hammond EH, et al. Antimurine antibody to OKT3 in cardiac transplantation: implications for prophylaxis and retreatment of rejection. *Transplant Proc* 1991; 23:1157-9.
- 83.- Gay WA, Jr., O'Connell JG, Burton NA, Karwande SV, Renlund DG, Bristow MR. OKT3 monoclonal antibody in cardiac transplantation. Experience with 102 patients. *Ann Surg* 1988; 208:287-90.
- 84.- Renlund DG, Bristow MR, Crandall BG, et al. Hypercholesterolemia after heart transplantation: amelioration by corticosteroid-free maintenance immunosuppression. *J Heart Transplant* 1989; 8:214-9.
- 85.- O'Connell JB, Bristow MR, Rasmussen LG, et al. Cardiac allograft function with corticosteroid-free maintenance immunosuppression. *Circulation* 1990; 82:IV318-IV321.
- 86.- Felkel TO, Smith AL, Reichenspurner HC, et al. Survival and incidence of acute rejection in heart transplant recipients undergoing successful withdrawal from steroid therapy. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:530-9.
- 87.- Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpon L, Vazquez de Prada JA, et al. Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant* 2008; 8:1031-9.
- 88.- Fernández-Cimadevilla OC, Pasanisi EM, de la Hera-Galarza JM, et al. Usefulness of dipyridamol-stress echocardiography and coronary flow reserve in the diagnosis of vascular allograft disease in heart transplant recipients. *Eur J Heart Failure*; 2012 (en prensa).