

UNIVERSIDADE DA CORUÑA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



***DISFUNCIÓN DEL INJERTO A LARGO PLAZO
TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO: INCIDENCIA,
CAUSAS Y PRONÓSTICO***



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

***DISFUNCIÓN DEL INJERTO A LARGO PLAZO TRAS
EL TRASPLANTE CARDIACO: INCIDENCIA, CAUSAS
Y PRONÓSTICO***

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
POR:

Dña. Ángela López Sainz

DIRECTORES DE TESIS:

Dr. Eduardo Barge Caballero

Dra. María Generosa Crespo Leiro

A Coruña, Noviembre de 2017

D. EDUARDO BARGE CABALLERO, Doctor en Medicina y Facultativo Especialista de Área de Cardiología adscrito a la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

Dña. MARÍA GENEROSA CRESPO LEIRO, Doctora en Medicina, Profesora Asociada de Medicina de la Universidad de A Coruña y Coordinadora de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

Certifican

Que el trabajo contenido en la presente memoria y titulado:

***DISFUNCIÓN DEL INJERTO A LARGO PLAZO
TRAS EL TRASPLANTE CARDÍACO: INCIDENCIA,
CAUSAS Y PRONÓSTICO***

Que para optar al grado de Doctor presenta **Dña. Ángela López Sainz**, licenciada en Medicina y Cirugía y Médico Especialista en Cardiología ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las características precisas para su presentación y defensa pública como Tesis Doctoral

A Coruña, 10 de Noviembre de 2017

Dr. Eduardo Barge Caballero

Dra. Marisa Crespo Leiro

Resultados parciales de la investigación que nuclea esta Tesis Doctoral han sido comunicados en forma de *póster* en el **37th Annual Meeting and Scientific Sessions. International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)**, celebrado en San Diego, EEUU, en abril de 2017. A continuación se presenta la referencia correspondiente al libro de resúmenes de dicho foro científico:

Lopez-Sainz A et al. Heart Failure After Heart Transplantation. Incidence, Etiology and Outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36 (4): S306–S307 (Abstract 0946).

Asimismo, esta investigación ha dado lugar a un artículo científico publicado recientemente en la prestigiosa revista **European Journal of Heart Failure**. Esta revista es editada mensualmente por la Heart Failure Association (HFA) de la European Society of Cardiology (ESC), sigue proceso de revisión por pares, y cuenta con un factor de impacto de 6.968 según el *SCI Journal Citation Reports* del año 2016, lo que la sitúa en el primer cuartil de la especialidad de Cardiología. El artículo, cuya referencia se muestra a continuación, se adjunta como material suplementario al final de esta Tesis Doctoral (Anexo 2).

Lopez-Sainz A, Barge-Caballero E, Barge-Caballero G, Couto-Mallon D, Paniagua-Martin MJ, Seoane-Quiroga L, Iglesias-Gil C, Herrera-Noreña JM, Cuenca-Castillo JJ, Vázquez-Rodríguez JM, Crespo-Leiro MG. Late graft failure in heart transplant recipients: incidence, risk factors and clinical outcomes. *Eur J Heart Fail.* 2017 Jun 5. doi: 10.1002/ejhf.886. [Epub ahead of print]

En el Anexo 3 también se adjunta el comentario editorial que acompaña a nuestro artículo, realizado por el Dr. Lars H. Lund, profesor asociado del Instituto Karolinska (Estocolmo, Suecia) y reconocido experto mundial en el campo de la insuficiencia cardiaca avanzada y el trasplante cardiaco.

Lund LH. Optimizing outcomes after heart transplantation. Eur J Heart Fail 2017; Epub Oct 16; DOI 10.1002/ejhf.1026

AGRADECIMIENTOS

Antes de comenzar con la redacción de mi Tesis Doctoral, me gustaría expresar mi más profunda gratitud hacia todos aquellos que han hecho posible que este proyecto se llevara a cabo. Y aún a riesgo de dejarme a algunas personas importantes, no puedo evitar el expresar un agradecimiento especial y de manera individual a las que se enumeran a continuación:

- A la **Dra. María Generosa Crespo Leiro**, coordinadora de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y directora de esta Tesis Doctoral, por su cariño personal, por su apoyo constante en mi proceso de formación académica, pero sobre todo por resultar el mejor ejemplo de trabajo y dedicación personal.
- Al **Dr. Eduardo Barge Caballero**, cardiólogo de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y director de esta Tesis Doctoral, por su apoyo personal, por acompañarme durante la realización de este proyecto de investigación y especialmente por su capacidad de convertir en fácil todo lo difícil.
- A todo el equipo del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, a médicos, residentes, enfermeras y auxiliares. A cada una de las personas que participaron de alguna manera en mi periodo de formación, por su grano de arena en mi desarrollo tanto personal como

profesional. En especial a los **Dres. Manuel López Pérez, David Couto Mallón e Iria Rodríguez Osorio**, compañeros de residencia, de piso, pero sobretodo compañeros de camino.

- A mi hermana **María José** y a mis padres, **Carmen y Juan**, por ser las otras tres patas de esta mesa. Por su apoyo incondicional, por su escucha diaria y por enseñarme que, a veces, aunque una de las patas cojee, las otras la sujetan con fuerza. Y por supuesto a **Marcos**, por convertirse en la “quinta pata” de esta mesa. Sin ellos estoy segura de que nada de esto hubiera sido posible
- No quiero finalizar estos agradecimientos sin nombrar al añorado **Prof. Dr. Alfonso Castro Beiras**. Por haber sido ese líder que te hace sentir que tu trabajo es importante, por su apoyo y confianza. Pero especialmente por haber compartido conmigo todos esos minutos de conversación, los cuales se han convertido en las mejores lecciones de medicina, cultura y vida que haya podido recibir.

Mi más profundo y sincero agradecimiento a todos vosotros.

Ángela



***Ama tus miedos, porque mañana serán
tus mayores logros***

Foto: Frida Kahlo - "Las dos Fridas" (1939, óleo sobre lienzo, 173 x 173 cm, Museo de Arte Moderno, Ciudad de México)

INDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS	1
ABREVIATURAS	5
RESUMEN	7
RESUMEN (ESPAÑOL)	9
RESUMO (GALEGO)	11
ABSTRACT (INGLÉS)	13
PRESENTACIÓN DEL TRABAJO	15
INTRODUCCIÓN	17
TRASPLANTE CARDIACO: GENERALIDADES	19
Técnica quirúrgica	19
Cardiopatías que pueden motivar el trasplante cardiaco	20
Indicaciones de trasplante cardiaco	21
Criterios de prioridad en espera de trasplante cardiaco	28
Resultados a largo plazo	30
INMUNOSUPRESIÓN	33
Tratamiento de inducción	33
Inmunosupresión de mantenimiento	34
Tratamiento de los episodios de rechazo	37
COMPLICACIONES	41
Rechazo del injerto	45
Diagnóstico de rechazo	45
Rechazo hiperagudo	47
Rechazo agudo celular	46
Rechazo humoral	50
Enfermedad vascular del injerto	55
Neoplasias	61

Infecciones	63
Otras complicaciones	65
Insuficiencia renal.....	65
Hipertensión arterial	66
Dislipemia	66
Osteoporosis.....	66
DISFUNCIÓN DEL INJERTO E INSUFICIENCIA CARDIACA	69
PROGRAMA DE TRASPLANTE CARDIACO.....	71
JUSTIFICACIÓN	75
DISFUNCIÓN DEL INJERTO TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO	76
¿Por qué estudiar esta entidad?	77
Literatura previa sobre el tema a estudio.....	79
OBJETIVOS	81
METODOLOGÍA	85
Población a estudio	87
Fuentes de información	88
Recogida de variables	89
Protocolo asistencial y definiciones.....	90
Análisis estadístico	93
Tamaño muestral	95
RESULTADOS.....	97
Incidencia de disfunción tardía del injerto tras el trasplante cardiaco	99
Características clínicas basales de los receptores con y sin disfunción tardía del injerto en el seguimiento.....	101
Factores de riesgo para el desarrollo de disfunción tardía del injerto tras el trasplante cardiaco.....	104
Presentación clínica de los pacientes con disfunción tardía del injerto cardiaco	109
Causas de disfunción tardía del injerto cardiaco.....	113
Tratamiento de los pacientes con disfunción tardía del injerto cardiaco	115
Supervivencia tras el diagnóstico de disfunción tardía del injerto cardiaco	117

Rehospitalizaciones por insuficiencia cardiaca tras el diagnóstico de disfunción tardía del injerto cardiaco	120
Impacto de la disfunción tardía del injerto sobre el pronóstico global de los receptores de trasplante cardiaco	122
Predictores del pronóstico de los pacientes con disfunción tardía del injerto cardiaco: evento principal	125
Predictores del pronóstico de los pacientes con disfunción tardía del injerto cardiaco: eventos secundarios	131
Evolución de la incidencia y el pronóstico de la disfunción tardía del injerto cardiaco a lo largo de diferentes eras temporales.....	136
DISCUSIÓN	139
Resumen de los principales hallazgos del estudio.....	141
Incidencia de disfunción tardía del injerto tras el trasplante cardiaco	142
Factores clínicos asociados al desarrollo de disfunción tardía del injerto tras el trasplante cardiaco	144
Presentación clínica de los pacientes con disfunción tardía del injerto cardiaco .	147
Etiología de la disfunción tardía del injerto cardiaco	149
Pronóstico de pacientes con disfunción tardía del injerto de nueva aparición.....	153
Limitaciones del estudio	158
CONCLUSIONES	161
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	165
TABLAS	167
FIGURAS	169
BIBLIOGRAFÍA	173
ANEXO 1	189
APLICACIÓN INFORMÁTICA SiMon	191
APLICACIÓN INFORMÁTICA IANUS	194
ANEXO 2	197
ANEXO 3	209

ABREVIATURAS

ARA II, Antagonista receptor aldosterona

BEM, Biopsia Endomiocárdica

CAV, Coronay Artery Vasculopathy

CHUAC, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

CI, Confidence Interval (Intervalo de confianza)

CMV, Citomegalovirus

CsA, Ciclosporina

DM, Diabetes Mellitus

DS, Desviación Estándar

ECG, Electrocardiograma

ECMO, Extracorporeal Membrane Oxigenator

EVI, Enfermedad Vasculardel Injerto

FEVI, Fracción de eyección de Ventrículo Izquierdo

GTP, Gradiente Transpulmonar

HTA, Hipertensión Arterial

HTP, Hipertensión Pulmonar

HR, Hazard Ratio

IC, Insuficiencia Cardíaca

ICN, Inhibidores Calcineurina

ISHLT, International Society of Heart and Lung Transplantation

IECA, Inhibidor de la Enzima Conversora de la Angiotensina

IVUS, IntraVascular UltraSonography (Ultrasonografía Intravascular)

LVEDD, Left ventricular End Diastolic Diamenter (Diámetro telediastólico de Ventrículo Izquierdo)

MMF, Micofenolato Mofetil



ONT, Organización Nacional de Trasplante

PAP, Presión Arterial Pulmonar

PCP, Presión Capilar Pulmonar

PPM, Presión Pulmonar Media

PVC, Presión Venosa Central

RMA, Rechazo Mediado por Anticuerpos

SERGAS, SERvicio GAlego de Saúde

SiMon, Sistema de Monitorización Inteligente

Tac, Tacrolimus

TAPSE, Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

TC, Trasplante Cardiaco

TI, Terapia de inducción

VO₂, Consumo de oxígeno

RESUMEN

RESUMEN

OBJETIVOS: El desarrollo de disfunción tardía del injerto es una causa frecuente de hospitalización y mortalidad en pacientes que reciben un trasplante cardiaco. A pesar de lo común del cuadro, existe escasa información en la literatura previa relativa a su fisiopatología, incidencia, presentación clínica e implicaciones pronósticas.

MÉTODOS: Hemos realizado un estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico, basado en una cohorte de 547 pacientes que recibieron un trasplante cardiaco en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña en el periodo 1991–2014, y que sobrevivieron a la hospitalización postoperatoria. Se definió disfunción tardía del injerto como el primer episodio de hospitalización por este motivo tras el primer alta tras el trasplante.

RESULTADOS: Durante un periodo de seguimiento medio de 8.4 ± 6 años tras el primer alta post-TC, 178 (32.5%) pacientes fueron hospitalizados por disfunción tardía del injerto cardiaco (tasa de incidencia: 3.6 casos por 100 pacientes-año, Intervalo de Confianza (IC) 95% 3.1-4.2). Mediante análisis multivariable de regresión de Cox, la diabetes preexistente al trasplante, un gradiente transpulmonar elevado, y un ratio peso donante/receptor bajo se identificaron como predictores independientes de disfunción tardía del injerto en el seguimiento tras el trasplante.

Se detectó enfermedad vascular del injerto, rechazo celular grado $\geq 1R$, y rechazo mediado por anticuerpos grado pAMR ≥ 1 en 50.6%, 44.9% y 19.2% de los pacientes

hospitalizados por disfunción del injerto de nueva aparición. El 60.1% de estos individuos presentaban una fracción de eyección de ventrículo izquierdo $\geq 50\%$ en el momento del diagnóstico de disfunción del injerto.

La supervivencia libre de re-TC 1,5,10 y 15 años tras la primera hospitalización por disfunción tardía del injerto fue de 72.2%, 38.4%, 18.4%, y 7.5% respectivamente; la tasa de incidencia de reingreso por insuficiencia cardiaca sintomática fue de 40.9 episodios por 100 pacientes-año (CI 95% 36.6-46.6). La necesidad de inotrópicos, la presencia de vasculopatía coronaria, mayores niveles de creatinina sérica, una fracción de eyección disminuida y la presencia de hiponatremia se asociaron de modo independiente con un peor pronóstico en estos pacientes.

En los pacientes con evidencia de disfunción del injerto y rechazo agudo, la presencia de hallazgos histopatológicos sugestivos de rechazo mediado por anticuerpos se asoció con una menor supervivencia libre de retrasplante ($p=0.038$).

CONCLUSIONES: La disfunción tardía del injerto es un fenómeno común en los receptores de trasplante cardiaco que se asocia a una pobre supervivencia. Las causas subyacentes más habituales de disfunción del injerto son el rechazo agudo y la vasculopatía coronaria.

RESUMO

OBXECTIVOS: A aparición de disfunción tardía do enxerto é una causa frecuente de hospitalización e morte en receptores dun transplante cardiaco. Malia que se trata de un cadro común, existe pouca información na literatura previa relativa á súa fisiopatoloxía, prevalencia, presentación clínica e implicacións prognósticas.

MÉTODOS: Realizamos un estudio retrospectivo, observacional e unicéntrico baseado nunha cohorte histórica de 547 doentes que recibiron un TC no Complexo Hospitalario Universitario da Coruña entre 1991 e 2014, e que sobreviviron á hospitalización postoperatoria. Definiuse disfunción tardía do enxerto como o primeiro ingreso hospitalario por este motivo trala primeira alta tralo transplante.

RESULTADOS: Durante un periodo de seguemento medio de 8.4 ± 6 anos trala primeira alta tralo transplante, 178 (32.5%) doentes foron hospitalizados por disfunción tardía do enxerto cardiaco de nova aparición (tasa de incidencia: 3.6 casos por 100 doentes-ano, Intervalo de Confianza (IC) ó 95% 3.1-4.2). Mediante análise multivariable de regresión de Cox, a diábetes previa ó transplante, un gradiente transpulmonar alto, é unha relación de peso doante/receptor baixa foron identificadas como predictores independentes de disfunción tardía do enxerto no seguemento tralo transplante.

Detectouse vasculopatía coronario do enxerto, rexeitamento celular grado $\geq 1R$, e rexeitamento mediado por anticorpos grado pAMR ≥ 1 en 50.6%, 44.9% e 19.2% dos doentes

hospitalizados por disfunción do enxerto de novo diagnóstico. O 60.1% de estes doentes presentaban unha fracción de exección do ventrículo esquerdo $\geq 50\%$ no momento do diagnóstico do cadro de disfunción do enxerto.

A supervivencia libre de retransplante 1, 5, 10 e 15 anos trala primeira hospitalización por disfunción tardía do enxerto foi de 72.2%, 38.4%, 18.4% e 7.5%, respectivamente; a taxa de incidencia de reingreso por insuficiencia cardíaca sintomática foi de 40.9 episodios por 100 doentes-ano (IC 95% 36.6-46.6). A necesidade de inotrópicos, a presenza de vasculopatía coronaria, maiores niveles de creatinina sérica, unha menor fracción de exección e a presenza de hiponatremia asociáronse de xeito independente cun peor pronóstico nestes doentes.

Nos doentes con evidencia de disfunción do enxerto e rexeitamento agudo, a presenza de achados histopatolóxicos suxestivos de rexeitamento mediado por anticorpos asociouse cunha menor supervivencia libre de retransplante ($p=0.038$).

CONCLUSIÓN: A disfunción tardía do enxerto é un fenómeno frecuente nos receptores de TC que se asocia a una curta supervivencia. As causas subxacentes máis frecuentes de disfunción do enxerto cardíaco son o rexeitamento agudo e a vasculopatía coronaria.

ABSTRACT

OBJECTIVES: Late graft failure is a major cause of hospitalization and death among heart transplant recipients. Despite this is a common condition, there is little previously published information about its pathophysiology, incidence, clinical presentation, and prognostic implications.

METHODS: We conducted a single-center, retrospective, observational study, based in a historical cohort of 547 patients who underwent heart transplantation in the Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña from 1991 to 2014, and who survived the in-hospital postoperative period. Late graft failure was defined as the first hospital admission during long-term post-transplant follow-up.

RESULTS: Over a mean follow-up period of 8.4 ± 6 years beyond the first hospital discharge, 178 (32.5%) patients were admitted due to new-onset late graft failure (incidence density rate: 3.6 cases per 100 patients-year, 95% Confidence Interval (CI) 3.1-4.2). By means of multivariable Cox's regression, pre-transplant diabetes, a higher transpulmonary gradient and a lower donor/recipient weight ratio were identified as independent predictors of late graft failure.

Coronary allograft vasculopathy, acute rejection grade $\geq 1R$, and antibody-mediated rejection grade pAMR ≥ 1 were identified in 50.6%, 44.9% and 19.2% patients admitted due to new-onset late graft failure. Left ventricular ejection fraction was $\geq 50\%$ in 60.1% of these subjects upon diagnosis of late graft failure.

Retransplant-free survival 1, 5, 10 and 15 years after the diagnosis of new-onset late graft failure was 72.2%, 38.4%, 18.4%, and 7.5% respectively; the incidence density rate of re-hospitalization due to decompensated heart failure was 40.9 episodes per 100 patients-years (CI 95% 36.6-46.6). The need for inotropes, the presence of coronary allograft vasculopathy, higher levels of serum creatinin, a reduced ejection fraction, and hyponatremia were independently associated with poorer outcomes in these individuals.

In the subgroup of patients admitted due to late graft failure who showed evidence of acute rejection, the presence of signs of antibody-mediated rejection was associated with lower retransplant-free survival ($p=0.038$).

CONCLUSIONS: Late graft failure is frequent in heart transplant recipients, and it is associated with poor survival. The most frequent underlying causes of late graft failure are coronary allograft vasculopathy and acute rejection.

PRESENTACIÓN



PRESENTACIÓN DEL TRABAJO

El trasplante cardiaco (TC) es una opción terapéutica eficaz en pacientes que presentan insuficiencia cardiaca (IC) avanzada, cuando ya no existen más alternativas médicas o quirúrgicas eficaces. En pacientes cuidadosamente seleccionados, el TC conlleva una importante ganancia en términos de calidad de vida y supervivencia (1). No obstante, no se trata de un tratamiento inocuo, ya que los receptores de TC están expuestos al riesgo de desarrollar algunas complicaciones, tanto a corto como a largo plazo, que pueden limitar los beneficios de la intervención.

Uno de los problemas que desarrollan con cierta frecuencia los receptores de TC es el deterioro de la función del injerto, lo que puede desencadenar un síndrome similar al síndrome de IC nativa en pacientes no trasplantados. Los datos publicados referentes a esta condición, no obstante, son escasos. Se ha descrito una incidencia de disfunción del injerto de en torno al 16% a los 2 años (2), siendo una de las causas más importantes de morbimortalidad en la cohorte estudiada; sin embargo, apenas existen publicaciones que nos permitan caracterizar de manera fidedigna las características del cuadro clínico y el pronóstico de estos individuos.

Esta Tesis Doctoral, por ello, pretende describir de forma sistemática la incidencia, la presentación clínica, las causas subyacentes y el pronóstico de los receptores de trasplante cardiaco que desarrollan disfunción del injerto sintomática en el seguimiento a largo plazo. Como se explica en detalle más adelante, el trabajo se centra específicamente en la disfunción del injerto que se presenta tardíamente, es decir, más allá del periodo postoperatorio inmediato tras la intervención.

INTRODUCCIÓN

TRASPLANTE CARDIACO: GENERALIDADES

El TC es en la actualidad la mejor opción terapéutica para determinados pacientes con cardiopatías en fase terminal. Es por ello que se ha convertido en el tratamiento de elección en aquellos individuos en los que la enfermedad no es manejable mediante otras alternativas médicas o quirúrgicas.

Técnica quirúrgica

El primer trasplante cardiaco a nivel mundial se realizó en diciembre del año 1967, por el cirujano sudafricano Christian Barnard (3). Sin embargo, no fue hasta unas décadas más tarde, en 1984, cuando se inició su desarrollo en España.

El procedimiento consiste básicamente en la sustitución del corazón enfermo del receptor, por un corazón normofuncionante procedente de un donante, en la inmensa mayoría de los casos, fallecido por muerte encefálica.

Existen varias técnicas para el implante del corazón donado. De ellas, las dos más más frecuentemente empleadas (4) son:

- **IMPLANTE ORTOTÓPICO CON SUTURA BIATRIAL** (5)(*técnica clásica*) (figura 1.A): Este procedimiento implica la realización de una anastomosis auricular derecha a través de una atriotomía. Este tipo de intervenciones predispone a un mayor riesgo de alteraciones en el ritmo auricular así como insuficiencia tricuspídea.
- **IMPLANTE ORTOTÓPICO CON SUTURA DERECHA BICAVA** (6)(*técnica bicava*) (figura 1B): Consiste en una anastomosis auricular realizada entre las dos venas cavas, de ahí su nombre. Se trata del procedimiento más empleado actualmente por su seguridad y sencillez, ya que tiende a preservar la anatomía auricular.

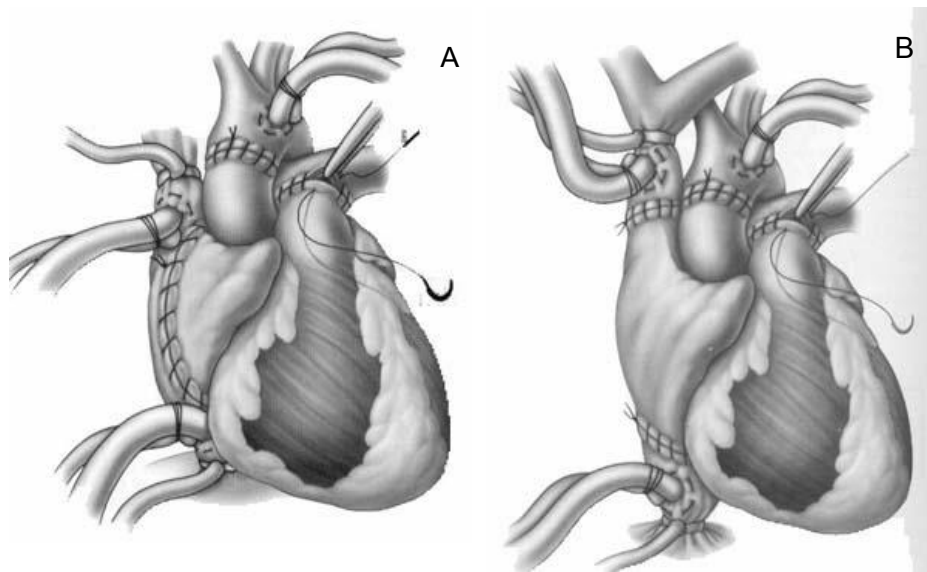


Figura 1: Panel A: Técnica clásica descrita por Norman E. Shumway en la que se conservan de forma parcial ambas aurículas. Panel B: Técnica bicava. En este caso se mantiene parcialmente la aurícula izquierda, resecando de forma completa la aurícula derecha, suturando posteriormente las venas cavas del donante a las del receptor.

Fuente:

http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=Page&cid=1142675485522&pagename=HospitalGregorioMaranon%2FPage%2FHGMA_contenidoFinal

Cardiopatías que pueden motivar un TC

Toda aquella cardiopatía que evolucione a un estado de insuficiencia terminal puede motivar la indicación de TC.

En el Registro Español de Trasplante Cardiaco (7), la cardiopatía isquémica constituye la causa más frecuente para indicar un TC, seguida de cerca por la miocardiopatía dilatada.

No obstante, en los últimos años se observa una tendencia al alza de otras cardiopatías menos comunes como las patologías congénitas, como consecuencia del aumento de la supervivencia de estos pacientes.

En el Registro de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT)(8), se establece además una diferenciación de la etiología en función del sexo del receptor (figura 2). Así, en varones será la cardiopatía isquémica y en mujeres la miocardiopatía dilatada de origen no isquémico las causas más frecuentes.

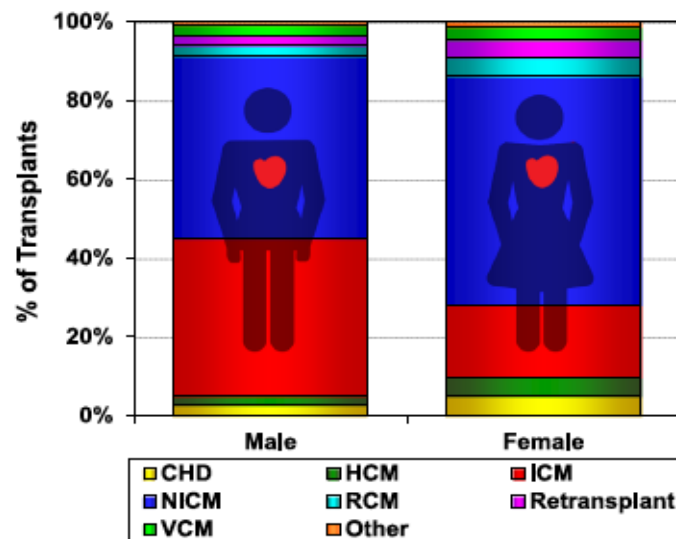


Figura 2: Distribución de la etiología que motiva el trasplante cardiaco en función del sexo del receptor. Lund LH et al. *J Hear Lung Transplant* . 2015;35(10):online document.

Indicaciones de TC

Una vez se plantea el TC como la mejor opción terapéutica en un paciente con IC en estadio terminal, es necesario realizar una valoración exhaustiva del individuo, con el fin de seleccionar a aquellos que más se beneficien del procedimiento.

Así, como indicaciones para la realización del TC deberemos diferenciar (9):

- **INDICACIONES ABSOLUTAS:**

- Estado de compromiso hemodinámico secundario a IC:
 - Shock cardiogénico refractario.
 - Dependencia demostrada de soporte con inotrópicos intravenosos para mantener la perfusión adecuada de los órganos.
 - Consumo de oxígeno (VO₂) máximo <10 ml/kg/min, habiendo alcanzado el umbral anaeróbico.
- Isquemia miocárdica severa con limitación de la actividad rutinaria y no susceptible de cirugía de revascularización o angioplastia percutánea.
- Arritmias ventriculares sintomáticas recurrentes refractarias a todas las modalidades terapéuticas.

- **INDICACIONES RELATIVAS:**

- VO₂ máximo entre 11 y 14 ml/kg/min (o 55% del previsto) y limitación importante de la actividad funcional.
- Isquemia inestable y recurrente no susceptible de otra intervención.
- Inestabilidad recurrente del equilibrio hídrico y la función renal no debida al incumplimiento del régimen terapéutico.

- **INDICACIONES INSUFICIENTES:**

- Baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- Clase funcional III o IV de la NYHA (previa).
- Arritmias ventriculares previas.

- VO₂ máximo > 15 ml/kg/min (mayor del 55% del previsto) sin otras indicaciones.

Además, existen una serie de situaciones intermedias y/o especiales, en las cuales deberemos recurrir a las últimas recomendaciones de la ISHLT (10):

- En pacientes tratados con betabloqueantes, debe utilizarse un punto de corte de VO₂ máximo < 12 ml/Kg/ min como guía para indicar el TC.
- En pacientes que no toleran el tratamiento con betabloqueantes se aconseja utilizar un punto de corte de VO₂ máximo < 14 ml/Kg/min para indicar el TC.
- En circunstancias intermedias o “zona gris” (VO₂ máximo > 12 y < 14 ml/Kg/min) puede considerarse la utilización del Heart Failure Survival Score (11) para completar la evaluación del pronóstico y como guía para indicar el TC en pacientes ambulatorios.
- En pacientes jóvenes (<50 años) y mujeres, se recomienda la utilización de parámetros alternativos además del valor absoluto del VO₂ máximo para guiar la indicación del TC, como son el porcentaje del valor previsto de VO₂ máximo según el paciente. En estos casos, se considera un % del valor predicho <50% como dato de mal pronóstico.
- No obstante, la valoración de la indicación de TC es multifactorial, y no se recomienda la inclusión de un paciente en lista de espera basada exclusivamente en un valor de VO₂ máximo.

Una vez establecida la indicación de TC, es preciso completar la valoración del candidato mediante una evaluación completa de las posibles condiciones clínicas asociadas que pudieran aumentar la morbimortalidad post-TC y, por tanto, comprometer el beneficio de esta terapia. En el pasado, se describían una serie de “*contraindicaciones*”, tanto absolutas como relativas, para llevar a cabo el procedimiento. Sin embargo, ese término ha caído en desuso, porque en la práctica existen muy pocas razones que aisladamente puedan considerarse como un motivo para no realizar un TC en un paciente que pueda beneficiarse del mismo. La decisión de proceder o no al TC ha de ser tomada por el equipo médico-quirúrgico (“*Heart Team*”) en base de una evaluación global de riesgos y beneficios en cada paciente en particular y teniendo en cuenta la disponibilidad de órganos en el ámbito asistencial concreto del grupo.

En la página siguiente se muestra la Tabla 1, en la que se exponen las características clínicas del receptor que se han asociado con un incremento del riesgo de mortalidad y complicaciones tras el TC (12).

Tabla 1: Características clínicas del receptor que se asocian a un peor pronóstico en el seguimiento tras el trasplante cardiaco. *Crespo Leiro MG et al. Rev Esp Cardiol Supl. 2007; Supl B:S4–54*

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS A PEOR PRONÓSTICO

- Edad > 70 años (prevalece la “edad biológica” frente a la “cronológica”)
- Neoplasias malignas con alta posibilidad de recidiva tras el tratamiento inmunosupresor.
- Infección activa.
- Diabetes mellitus con afectación severa de órgano diana.
- Tabaco, etilismo y drogadicción.
- Entorno psicosocial desfavorable que impida la adherencia al tratamiento o seguimiento post-TC
- Deterioro severo de función renal o hepática salvo que sea susceptible de trasplante combinado.
- Obesidad.
- Enfermedad vascular cerebral o periférica severa.
- Úlcera péptica o enfermedad diverticular activa.
- Tromboembolismo reciente.
- Otras enfermedades sistémicas con mal pronóstico.
- Hipertensión pulmonar severa fija e irreversible.

Entre las comorbilidades descritas, tienen especial interés para la evaluación de potenciales candidatos a TC las que se enumeran a continuación:

a) Diabetes mellitus

Entre un 20-30% de los pacientes derivados para estudio pre-TC son diabéticos (13). El diagnóstico de diabetes mellitus (DM) implica una peor supervivencia y un mayor número de complicaciones a largo plazo, especialmente en pacientes con mal control glucémico (14). Es importante por ello descartar lesiones de órganos diana que sean sugestivos de una patología avanzada. Se realizará pues estudio de fondo de ojo, presencia de proteinuria y microalbuminuria, y el doppler de troncos supraaórticos. La retinopatía diabética grave o la vasculopatía periférica distal no revascularizable se consideran contraindicaciones en la mayoría de los programas de TC.

Si el paciente es trasplantado, se ha de tener en cuenta que estos individuos pueden presentar un agravamiento de la patología de base tras la intervención como consecuencia de los efectos secundarios de los inmunosupresores (especialmente tacrolimus y corticoides). El tratamiento debe de ser similar al de los pacientes no trasplantados, incluyendo tanto las medidas no farmacológicas habituales (dieta y control de peso, ejercicio físico, autodeterminación de glucemias) como los fármacos empleados en la práctica clínica diaria.

b) Disfunción renal

La prevalencia de insuficiencia renal en la IC terminal es muy alta, incluso superior al 50% (15). Esta patología puede ser orgánica en algunos casos, pero es aún más frecuente la

disfunción renal secundaria a la propia IC avanzada, que se relaciona con el bajo gasto cardiaco y el grado de congestión. Así pues, en la valoración pre-TC es obligatoria la determinación de la tasa de filtrado glomerular, independientemente de las cifras de creatinina. El punto de corte que sugiere un peor pronóstico y una mayor incidencia de diálisis post-quirúrgica es de 40 ml/min(16).

En pacientes con insuficiencia renal severa y/o necesidad de hemodiálisis se considerará como alternativa terapéutica la realización de un trasplante cardio-renal. Según los datos publicados por nuestro grupo, y en relación a nuestra serie de 22 pacientes sometidos a dicho procedimiento, se trata de una opción quirúrgica aplicable a pacientes seleccionados. En nuestra experiencia, los pacientes presentaron buenos resultados a largo plazo, con una baja incidencia de disfunción del injerto. Éstos datos se obtuvieron a expensas de una alta mortalidad en el postoperatorio inmediato, en su mayoría secundaria a complicaciones relacionados con la técnica quirúrgica del trasplante renal (17).

c) Hipertensión pulmonar

Es de gran importancia una correcta evaluación de la presencia de hipertensión pulmonar (HTP) en todos los candidatos a TC. Para su diagnóstico se recurre a la realización de un cateterismo cardiaco derecho. Este procedimiento se emplea para realizar la medición de la presión pulmonar media (PPM), del gradiente transpulmonar (GTP = diferencia entre la presión arterial pulmonar media y la presión capilar pulmonar) y las resistencias vasculares pulmonares (RVP = GTP/ gasto cardiaco).

La HTP, entendida como una PPM > 25 mmHg, se ha considerado clásicamente un predictor independiente de mortalidad tras el TC (18), atribuible en gran medida a un

incremento de mortalidad inmediata por disfunción precoz del injerto. Se sabe que el riesgo tras el TC se incrementa especialmente cuando la HTP presenta un componente pre-capilar significativo, como es el caso de los candidatos con una RVP > 3 UW y un GTP > 14 mmHg (19). El procedimiento puede llegar incluso a contraindicarse si RVP > 5 UW y GTP > 16, debido a un riesgo prohibitivo de fracaso precoz del injerto. En estos individuos será necesario evaluar si se trata de una HTP fija (irreversible) o reversible, definiéndose HTP reversible cuando se consigue una reducción de las presiones pulmonares a GTP < 12 mmHg y RVP < 3 UW mediante el empleo de test farmacológicos con inotrópicos y/o vasodilatadores. En este subgrupo de pacientes el riesgo es menor y tiende a igualarse al de los candidatos sin HTP (20). En algunos pacientes que presentan HTP severa con un componente precapilar significativo y ausencia respuesta a vasodilatadores, el implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda puede conllevar una reducción significativa de la resistencia vascular pulmonar, permitiendo la realización del TC tras varias semanas o meses de tratamiento(21).

Criterios de prioridad en espera de TC

Algunos sistemas nacionales de distribución de donantes, como es el caso de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), permiten que los candidatos a TC con un riesgo elevado de muerte inminente sean incluidos en la lista de espera con un nivel de prioridad mayor que los pacientes estables. En nuestro país, esta decisión se rige por unos criterios de consenso que se revisan y acuerdan anualmente. Los criterios actuales se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Criterios de prioridad en la lista de espera de trasplante cardiaco en España. *Fuente:*
<http://www.ont.es/infesp/CriterioDeDistribucion/Criterios%20Distribución%20Corazón%202017.pdf>

URGENCIA GRADO 0	<ul style="list-style-type: none">* Pacientes con asistencia ventricular de corta duración de soporte completo. * Pacientes que lleven un mínimo de 48 horas en ECMO (extracorporeal membrane oxygenator) o con asistencia ventricular de corta duración de soporte parcial, siempre que no presenten criterios de fallo multiorgánico. El tiempo máximo de permanencia en urgencia grado 0 será de 7 días. Trascurrido ese tiempo desde la inclusión en urgencia, el paciente pasará a urgencia grado 1. * Pacientes con asistencia ventricular de media o larga duración disfuncionante por disfunción mecánica o tromboembolismo.
URGENCIA GRADO 1	<ul style="list-style-type: none">* Pacientes con asistencia ventricular de media o larga duración externa normofuncionante. * Pacientes con asistencia ventricular de media o larga duración disfuncionante por infección de la línea, hemorragia digestiva o fracaso ventricular derecho grave



Resultados a largo plazo

Los registros multicéntricos son una herramienta útil para describir los resultados clínicos del TC, tanto a corto como a largo plazo. En este sentido, el registro de la ISHLT es la referencia a nivel mundial, incluyendo en la actualidad datos de más de 120000 receptores de TC. En España, disponemos además de un excelente registro nacional, que es responsabilidad y propiedad de la Sociedad Española de Cardiología, conteniendo información de cerca de 8000 pacientes trasplantados desde el año 1984.

El pronóstico de los pacientes sometidos a TC ha ido mejorando a lo largo de los años, gracias a las mejoras tanto en el campo diagnóstico como terapéutico (Figura 3).

Según el último informe del registro internacional de la ISHLT (8), hasta Julio del 2015 se habían llevado a cabo cerca de 120000 TC en el mundo, siendo este número probablemente inferior al real, dado que no todos los centros que realizan este procedimiento participan en dicho registro. El informe refleja una supervivencia en torno al 80% al año y superior al 60% a los 5 años, con una mediana de supervivencia cercana a los 12 años.

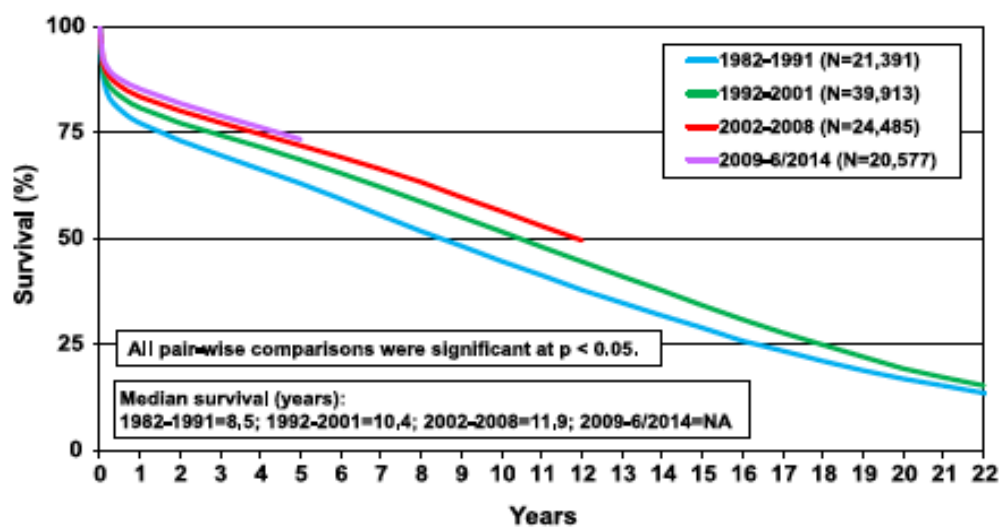


Figura 3: Curvas de supervivencia a largo plazo tras el trasplante cardiaco: registro internacional de la ISHLT. *Lund LH et al. J Heart Lung Transplant . 2015; 35 (10):online document.*

A nivel nacional, el informe publicado en 2016 (7) incluye un total de 7576 casos. Los autores describen una mortalidad promedio de un 2-3% anual después del primer año tras el trasplante, con una mediana de supervivencia de 11.1 años (figura 4). En este registro se hace referencia también a la existencia de diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico en función la edad del receptor y del donante, el tipo de procedimiento, el código de urgencia y el tipo de asistencia circulatoria en el momento del trasplante.

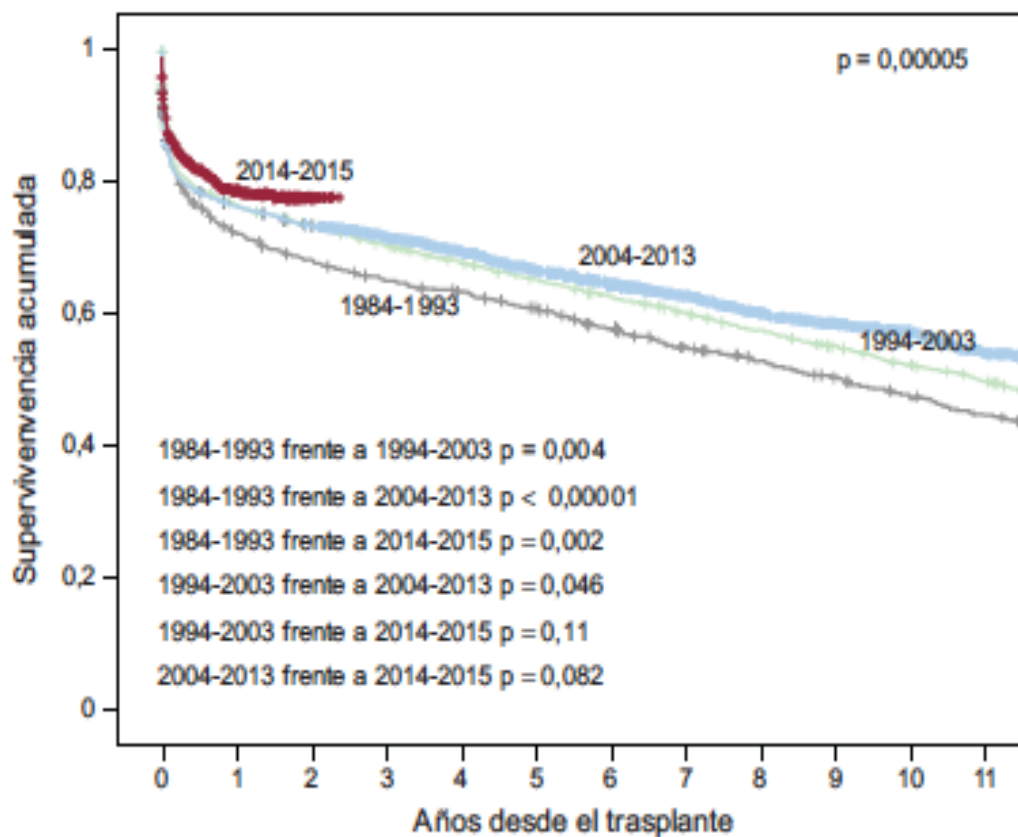


Figura 4: Curvas supervivencia a largo plazo tras el trasplante cardiaco: Registro Español de Trasplante Cardiaco. *Gonzalez-Vilchez F et al. Rev Esp Cardiol. 2016; 69(11):1071–82.*

RESUMEN : Generalidades del trasplante cardiaco

- ❖ *El TC es en la mejor opción terapéutica para determinados pacientes con cardiopatías en fase terminal en los que la enfermedad no es manejable mediante otras alternativas médicas o quirúrgicas.*
- ❖ *El procedimiento consiste en la sustitución del corazón enfermo del receptor por un corazón normofuncionante procedente en la mayoría de los casos de un donante en muerte cerebral. Es el llamado trasplante ortotópico, siendo la técnica con sutura derecha bicava la más habitualmente empleada.*
- ❖ *Las cardiopatías que motivan el TC más frecuentemente son la cardiopatía isquémica y la miocardiopatía dilatada.*
- ❖ *Previamente a la inclusión en lista de espera para TC se ha de realizar una exhaustiva del individuo con el fin de seleccionar a los mejores candidatos.*
- ❖ *Las indicaciones absolutas de TC son la presencia de compromiso hemodinámico secundario a IC, la isquemia miocárdica severa o las arritmias ventriculares refractarias. Existen además una serie de indicaciones relativas recomendaciones específicas para situaciones intermedias.*
- ❖ *La DM, la HTAP y la disfunción renal son tres de las características más relevantes que condicionan un peor pronóstico en el post-TC.*
- ❖ *En función del estado clínico y la gravedad del sujeto la ONT establece una graduación de prioridad en la lista de espera para TC. El máximo nivel de prioridad, denominado Urgencia 0, se reserva para pacientes dependientes de dispositivos de asistencia ventricular de corta duración.*
- ❖ *El pronóstico de los receptores de TC ha ido mejorando a lo largo de los años, gracias a los avances en el campo diagnóstico como terapéutico.*
- ❖ *Los registros multicéntricos reflejan una supervivencia en torno al 80% al año y superior al 60% a los 5 años, con una mediana cercana a los 12 años.*

INMUNOSUPRESIÓN

El éxito a largo plazo del TC depende en su mayor parte de lograr una supresión de la respuesta inmune del receptor que provoque el rechazo del aloinjerto, utilizando la menor dosis posible de fármacos para minimizar así sus efectos adversos a largo plazo, como las infecciones y neoplasias.

Los protocolos actuales de inmunosupresión emplean una combinación de varios agentes que actúan de manera sinérgica, lo que permite el uso de dosis reducidas de cada uno de ellos. La estrategia más comúnmente usada implica una inmunosupresión inicial, seguido de una adecuada inmunosupresión de mantenimiento y unas estrategias efectivas para el tratamiento del rechazo.

Tratamiento de inducción

El término tratamiento de inducción (TI) se emplea para designar el grado de inmunosupresión más intensa utilizada en los primeros momentos tras la cirugía de TC. Su fin es garantizar una rápida y profunda supresión de la respuesta inmune, disminuyendo así la incidencia de rechazo agudo, y permitiendo postergar el inicio de los fármacos inhibidores de la calcineurina, que constituyen la base del tratamiento inmunosupresor de mantenimiento y que en la fase más inmediata tras el TC pueden dar lugar a efectos secundarios no deseables como el empeoramiento de la función renal. En contraposición, las acciones de la TI a nivel de la inmunidad celular pueden favorecer la aparición de neoplasias o infecciones.

Los anticuerpos antilinfocitarios, tanto monoclonales anti-CD3 (OKT3) como policlonales (globulinas antilinfocíticas, globulinas antitimocítica, timoglobulinas) utilizados ampliamente en el pasado, están siendo substituidos por nuevos anticuerpos monoclonales contra el receptor de la interleucina 2 (antiCD25) (basiliximab, baciluzumab, etc.) debido a que parecen ofrecer una eficacia similar con una menor toxicidad(22) (23)(24).

En registros internacionales se cifra el uso de esta opción terapéutica en alrededor del 50% de los TC (8), mientras que en España las cifras rondan en torno al 80%, siendo basiliximab el agente más frecuentemente empleado (7).

El uso de la TI continúa siendo controvertido puesto que carecemos de ensayos clínicos relevantes que hayan probado su superioridad en lo que se refiere a supervivencia en comparación con el inicio directo de la inmunosupresión de mantenimiento (25).

Inmunosupresión de mantenimiento

La pauta de inmunosupresión de mantenimiento se basa en el uso combinado de tres agentes básicos: un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un agente antiproliferativo (micofenolato mofetil (MMF)) y esteroides. La elección de uno u otro depende de las características clínicas del individuo. La tendencia actual consiste en tratar de reducir la nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina y los efectos metabólicos de los esteroides. Para ello se pueden emplear inhibidores de la señal de proliferación (mTor y sirolimus) que permiten reducir la dosis o incluso eliminar los citados fármacos.

○ **Inhibidores de la calcineurina (ICN).**

Hoy en día se emplean en España dos ICN, la ciclosporina (CsA) y el tacrolimus (Tac). Su acción inmunosupresora se basa en la inhibición de los genes que codifican la expresión de citoquinas inflamatorias, como la IL-2, evitando la activación y proliferación de los linfocitos T. Se ha demostrado que ambos fármacos poseen una eficacia similar para prevenir rechazos agudos y logran supervivencias equivalentes en seguimientos de 5 años (26).

La mayor limitación de los ICN son los efectos adversos, los cuales son dosis dependientes. Entre ellos señalar el desarrollo de toxicidad renal, hipertensión arterial (HTA), dislipemia, DM, neurotoxicidad y alteraciones electrolíticas. De especial importancia es la nefrotoxicidad, que aparece en algún grado en prácticamente todos los pacientes y es más intenso en los primeros 12 meses. Ambos agentes provocan un empeoramiento de la función renal similar. En lo que tiene que ver con los efectos metabólicos, sí que existen diferencias, siendo el Tac el que produce más DM y la CsA más HTA y dislipemia. El uso de CsA se asocia también a hirsutismo e hiperplasia gingival.

○ **Fármacos antiproliferativos.**

Los fármacos antiproliferativos completan la acción inmunosupresora de los ICN. Su acción principal consiste en la inhibición del proceso de síntesis de las purinas suprimiendo la proliferación de linfocitos T y B. La azatioprina fue el primero en utilizarse, aunque debido a que como efecto secundario puede producir leucopenia, así como favorecer la aparición de neoplasias(27), su uso ha sido sustituido en la actualidad por el MMF. Este último ofrece además una mayor

supervivencia y una disminución del número de rechazos graves, así como un efecto protector en la enfermedad vascular del injerto (28) (29).

○ **Esteroides.**

Los corticoides fueron los primeros inmunosupresores que se utilizaron en el trasplante cardíaco. En la actualidad se siguen utilizando en los regímenes inmunosupresores de inducción, mantenimiento y tratamiento del rechazo(27). Su uso se ve siempre limitado por sus conocidos efectos secundarios como DM, osteopenia, obesidad, HTA, miopatías, trastornos psiquiátricos y retraso en la curación de heridas(30). La tendencia actual en los distintos grupos es a disminuir la dosis tras los 3-6 primeros meses del TC, o incluso suprimirla en pacientes de bajo riesgo de rechazo. En el Registro Español más del 60% (7) de los pacientes reciben esteroides a largo plazo.

○ **Inhibidores de la señal de proliferación (ISP).**

Sirolimus y everolimus actúan como fármacos que inhiben la proliferación de los linfocitos T y B, siendo su principal ventaja la de prevenir el desarrollo de la enfermedad vascular del injerto (EVI) (31); sin embargo, tienen efectos secundarios como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, neumonitis intersticial, trombocitopenia, neutropenia y anemia. Su uso se ha asociado con una reducción de los episodios de rechazo agudo en comparación con la Aza en pacientes tratados con CsA y esteroides(32). Sin embargo, hasta el momento la asociación de ICN e ISP no ha demostrado mejorar la supervivencia en comparación con la terapia clásica (25). Con lo que sí se ha relacionado su uso con un mayor riesgo de infecciones bacterianas, especialmente neumonía. Por

ello, se recomienda la administración de cotrimoxazol para profilaxis de *P. Jiroveci* al menos durante un año tras el inicio de estos agentes. Actualmente su uso fundamental es en pacientes que desarrollan EVI sustituyendo al MMF y también como alternativa a los ICN, ya sea en sustitución o combinados con dosis bajas de éstos en pacientes con insuficiencia renal y como antineoplásicos.

○ **Estatinas.**

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa o estatinas actúan no solo como hipolipemiantes, sino también como agentes inmunomoduladores a través de sus acciones pleotrópicas. Su introducción precoz, independientemente de los niveles de colesterol, en esta cohorte de pacientes se asocia con un menor riesgo de rechazo agudo y EVI durante el primer año de seguimiento (25). En los pacientes trasplantados el riesgo de rabdomiolisis es mayor por el uso concomitante de ICN que incrementan los niveles de estatinas. Es así necesario evitar el uso concomitante de otros fármacos que incrementen los niveles de estatinas como fibratos, antifúngicos azólicos, macrólidos y antagonistas del calcio. Además, en el momento de prescribir estos fármacos, se ha de tener en cuenta que el riesgo de desarrollar esta complicación es menor con el uso de cierto tipo de agentes como la pravastatina 20-40 mg o la fluvastatina 40-80 mg.

Tratamiento de los episodios de rechazo

El tratamiento de los episodios de rechazo puede realizarse con diferentes pautas que varían en función del grado histológico, la repercusión clínica, el tiempo post-TC y los protocolos establecidos en los distintos centros sanitarios. Las crisis de rechazo se suelen

controlar con pulsos diarios de 500 mg-1 g de metilprednisolona. En casos de rechazo clínico agudo refractario a corticoides o con deterioro clínico o hemodinámico, el tratamiento de elección es la timoglobulina. En caso de sospecha clínica de rechazo humoral se podrá recurrir además al tratamiento con plasmaféresis, inmunoglobulina policlonal, rituximab y/o bortezomib (33).

RESUMEN: Inmunosupresión

- ❖ El éxito del TC depende del equilibrio entre una adecuada inmunosupresión y la minimización de efectos adversos de esta terapia.
- ❖ La estrategia más usada implica una inmunosupresión de inducción inicial, seguida de una adecuada inmunosupresión de mantenimiento y unas estrategias efectivas para el tratamiento de rescate en caso de rechazo.
- ❖ El tratamiento de inducción es el empleado en los primeros momentos tras la cirugía. Los registros españoles describen su uso en el 80% de los casos, siendo en su inmensa mayoría con basiliximab
- ❖ La pauta de inmunosupresión de mantenimiento se basa en el uso combinado de tres agentes básicos: un ICN, un agente antiproliferativo y esteroides.
- ❖ Los ICN actúan a través de la inhibición de los genes que codifican la expresión de citoquinas. Su mayor limitación son sus efectos adversos, siendo el más reseñable la nefrotoxicidad.
- ❖ Los fármacos antiproliferativos inhiben la síntesis de purinas. El MMF es el agente de elección en la mayoría de los receptores de TC
- ❖ Los corticoides fueron los primeros inmunosupresores. Su uso generalizado está limitado por sus efectos secundarios.
- ❖ Los inhibidores de la señal de proliferación (sirolimus y everolimus) actúan inhibiendo la proliferación de los linfocitos T y B, siendo su principal ventaja la de prevenir el desarrollo de EVI.
- ❖ Las estatinas presentan propiedades inmunomoduladoras a través de sus acciones pleotrópicas, disminuyendo el riesgo de rechazo agudo y de EVI.
- ❖ El tratamiento de los episodios de rechazo cuenta con pautas que varían en función del grado histológico, la repercusión clínica, el tiempo post-TC y los protocolos establecidos en los distintos centros sanitarios. Se suelen controlar con pulsos diarios de 500 mg-1 g de corticoides.

COMPLICACIONES

En el último registro publicado por la ISHLT (8), la principal causa de mortalidad de los receptores de TC fue la disfunción del injerto (figura 5), acompañado de las infecciones en el primer año y complicaciones tardías como las neoplasias, EVI o insuficiencia renal en el seguimiento tardío. Estos datos son superponibles a los descritos en el registro español (7).

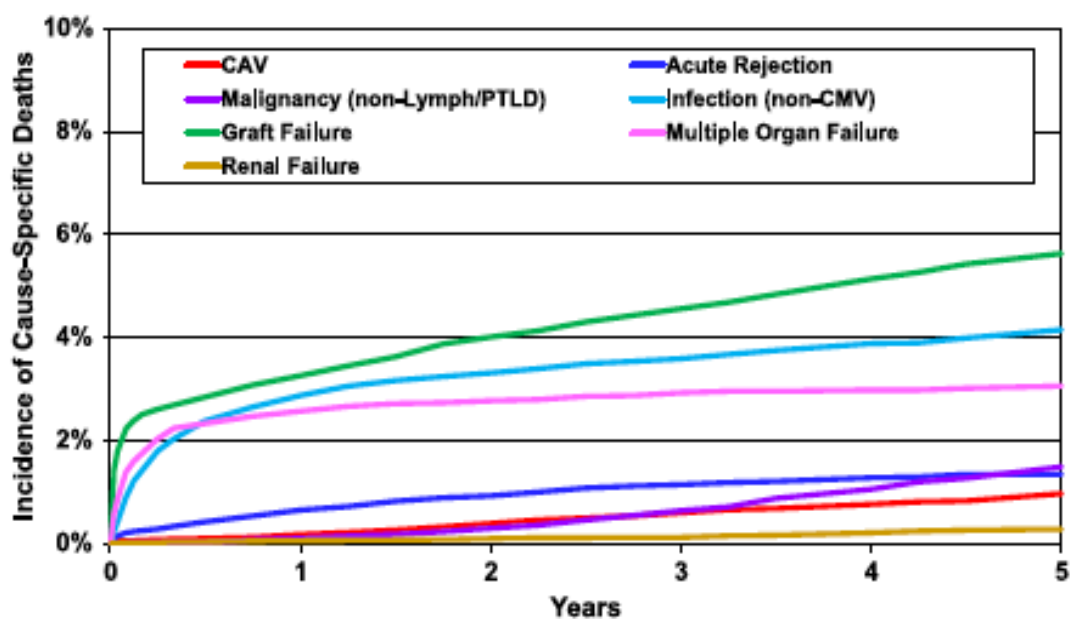


Figura 5: Incidencia acumulada de las diferentes causas de muerte tras el trasplante cardiaco durante el seguimiento en el registro ISHLT. Lund LH et al. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 35(10):online document.

La posible aparición de estas complicaciones condiciona pues el seguimiento de los pacientes sometidos a TC, requiriéndose en consecuencia un screening exhaustivo de las mismas durante todo el periodo post-TC.

Pasaremos a exponer las principales complicaciones que se pueden presentar en el seguimiento.

RECHAZO DEL INJERTO

Diagnóstico de rechazo

El rechazo del corazón trasplantado es la respuesta natural del huésped frente al injerto (34). La detección de antígenos extraños del corazón trasplantado desencadena la respuesta inmune, que lesiona los miocitos y las células endoteliales de los vasos, cuyo diagnóstico en



Figura 6: imagen de bioptomo empleado para la realización de BEM. Fuente: <http://www.fac.org.ar/2/revista/15v44n3/original/original01/wolff.php>

la fase aguda puede realizarse a través de la biopsia endomiocárdica (BEM).

La BEM es una técnica que, a pesar de ser invasiva, presenta una alta sensibilidad para el diagnóstico de rechazo agudo. Es por ello que constituye una de las herramientas diagnósticas más empleadas en el seguimiento del paciente trasplantado.

La biopsia cardiaca se realiza en un laboratorio de hemodinámica. La muestra obtiene a través de la introducción de un bioptomo (figura 6) por vena femoral con el fin de biopsiar la pared septal del ventrículo derecho. Habitualmente se toman varios fragmentos de miocardio con el fin

de aumentar así el campo de estudio. Dado que se trata de una prueba cruenta, no se encuentra exenta de posibles complicaciones como son la perforación o el bloqueo aurículo-ventricular.(35)

Típicamente cada institución establece su protocolo para determinar la frecuencia de realización de BEM para la detección de rechazo. En el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, el calendario establecido es el siguiente:

- Primer mes: semanalmente
- Segundo mes: cada dos semanas
- Tres a doce meses: cada 6-8 semanas
- Después del primer año: anual

La gran mayoría de los episodios de rechazo son asintomáticos y se detectan sólo en el análisis histopatológico de la BEM. Con el fin de lograr un diagnóstico precoz se han llevado a cabo numerosos intentos de encontrar una técnica de diagnóstico no invasivo que sea efectiva.

En el contexto del rechazo agudo se produce una infiltración celular del miocardio, con edema y engrosamiento de las paredes ventriculares (36). Como consecuencia de este fenómeno pueden aparecer determinadas alteraciones ecocardiográficas como la disfunción diastólica y/o sistólica. Sin embargo estudios experimentales al respecto no han logrado demostrar una suficiente sensibilidad y especificidad como para reemplazar a la BEM como gold estándar en el diagnóstico de rechazo.

Otras modalidades de diagnóstico no invasivo que han sido propuestas son:

- Medición de troponina T cardiaca
- Medición de los niveles de interleukina-2
- Medida de cambios electrocardiográficos
- Medición de electrogramas intramiocárdicos con estimulación ventricular

- Estudios de imagen con linfocitos radiomarcados, anticuerpos antimiosina o anexina-V.
- Análisis molecular de linfocitos de sangre periférica.

Rechazo hiperagudo

El rechazo hiperagudo supone la forma de rechazo de mayor riesgo, pues presenta un curso clínico habitualmente fulminante(34). En la práctica clínica es poco frecuente y sucede en los primeros momentos u horas tras restablecer el flujo sanguíneo del receptor a través del injerto cardíaco. Se debe a anticuerpos preformados contra antígenos del sistema HLA del donante ABO (por incompatibilidad del grupo sanguíneo) o contra antígenos endoteliales. La patología de este tipo de rechazo se conoce a través de estudios experimentales y los escasos pacientes fallecidos por esta causa. La histopatología responde a zonas de inflamación, isquemia y necrosis miocárdica.



Rechazo agudo celular

El rechazo celular es el tipo más frecuente de rechazo cardíaco. Esta entidad se detecta en más de la mitad de los pacientes sometidos a trasplante de corazón. A pesar de que puede aparecer en cualquier momento del seguimiento, su incidencia es mayor en los 6 primeros meses, describiéndose tasas de entre el 20% y el 40% en el primer año. (37)

Su base fisiopatológica reside en una respuesta inmunológica mediada por células T contra el injerto, que ocurre de manera exagerada.

Clínicamente se caracteriza por presentar en etapas iniciales sintomatología muy inespecífica (astenia, mareo, náuseas y febrícula), pudiendo desencadenarse posteriormente síntomas de congestión izquierda (disnea de esfuerzo, ortopnea y disnea paroxística nocturna) y/o derecha (edema, distensión abdominal, etc.). Finalmente, el cuadro desembocará en una clínica caracterizada por síntomas de bajo gasto (somnolencia, oliguria,

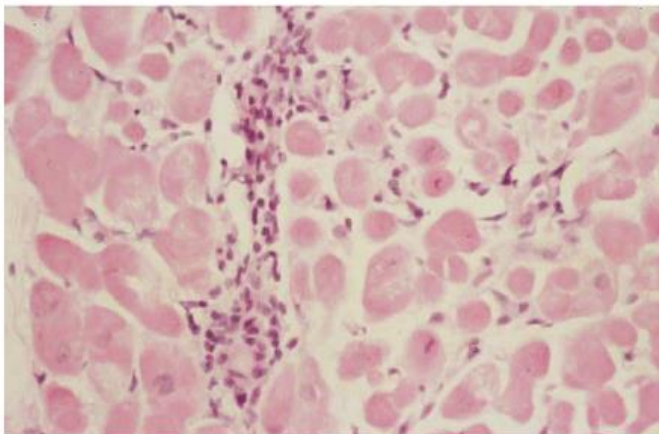


Figura 7: Biopsia endomiocárdica que muestra rechazo celular con infiltrado inflamatorio compuesto de linfocitos, sin daño miocárdico. Stewart S et al. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 1710–20.

hipotensión e incluso shock cardiogénico franco) (38). A consecuencia de la inflamación miocárdica, estos pacientes pueden desarrollar también eventos arrítmicos, tanto taqui como

bradicardias. Así pues, la aparición de novo de una arritmia en un paciente trasplantado, deberá de hacernos

descartar que estemos ante un episodio de rechazo agudo.

El diagnóstico efectivo se establece mediante la BEM. Su anatomía patológica se caracteriza por la presencia de infiltrados inflamatorios compuestos por linfocitos y macrófagos (figura 7), además de edema y necrosis de los miocitos (figura 8). Cuando aumenta la gravedad de la lesión aparecerán otros rasgos como la eosinofilia, la vasculitis y las hemorragias en el propio foco de lesión.

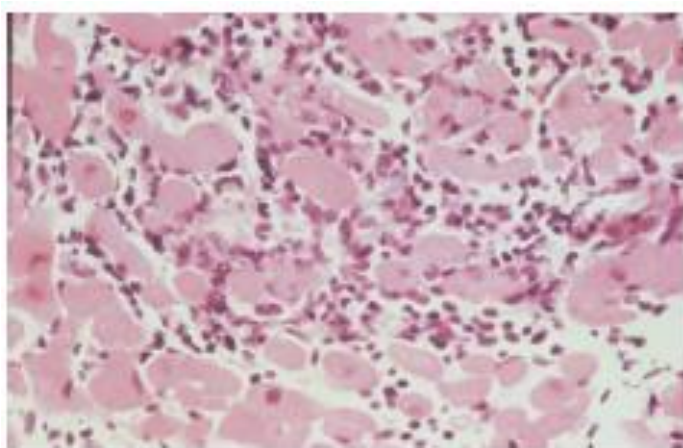


Figura 8: daño en los miocitos caracterizado por presencia de células mononucleares en el perímetro de los mismos, provocando bordes irregulares y angulosos, con distorsión de la arquitectura. *Stewart S et al. J Heart Lung Transplant. 2005; 24 (11): 1710–20.*

En el estudio histológico de las muestras se deberá establecer un diagnóstico diferencial con otras patologías como son las lesiones provocadas por:

- Daño isquémico perioperatorio
- Daño isquémico relacionado con EVI
- Efecto Quilty (infiltrados nodulares endocárdicos)
- Infección por CMV o por Toxoplasma
- Síndromes linfoproliferativos

En función de la gravedad de los hallazgos histológicos, la ISHLT ha establecido una clasificación con el fin de poder establecer una estratificación objetiva del grado de rechazo agudo. Así pues, al principio de la década de los 90, se acordó una primera serie de criterios de clasificación (36), que resultó en cierta medida poco eficaz ante la presencia de

importantes discrepancias en su aplicación en los distintos centros. Poco a poco se hizo evidente la necesidad de revisar dichos criterios, lo que se realizó en el año 2004 (39). Los criterios revisados, que siguen vigentes en la actualidad, se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Clasificación del grado de rechazo celular según los criterios establecidos por la ISHLT. *Stewart S et al. J Heart Lung Transplant. 2005; 24(11): 1710–20.*

1990	2004
Grado 0 (ausencia de rechazo agudo)	Grado 0R
Grado 1A (rechazo agudo leve, focal)	Grado 1R (leve infiltrado intersticial y/o perimiocítico con un solo foco de daño de miocitos)
Grado 1B (rechazo agudo leve, difuso)	
Grado 2 (rechazo agudo moderado, focal)	
Grado 3A (rechazo agudo moderado, multifocal)	Grado 2R (dos o más focos de infiltrado inflamatorio con daño de miocitos)

A pesar de que la BEM continúa siendo el gold estándar para confirmar esta condición, frecuentemente se recurre a otras técnicas no invasivas para establecer, al menos, un diagnóstico de sospecha. Una de estas pruebas complementarias es el ecocardiograma, ya que incluso en estadios iniciales del rechazo agudo, se podrá objetivar disfunción diastólica de diverso grado. Ésta evolucionará a fallo de la función sistólica ventricular y posterior fracaso del injerto si no se inicia tratamiento adecuado de manera rápida. Así pues, uno de los mayores retos en el manejo de esta entidad es el diagnóstico

precoz. Con este fin, se ha de establecer un protocolo de estrecho seguimiento clínico del paciente trasplantado, asociado a la realización de ecocardiogramas de control de manera rutinaria.

A pesar de los esfuerzos dirigidos a este propósito, continúa siendo necesaria la realización de BEM periódicas, ya que continúa siendo el único método avalado para el despistaje del rechazo celular agudo. En la actualidad se recomienda su realización al menos durante los primeros 6-12 meses tras el TC cuando el riesgo de rechazo es mayor, y posteriormente sólo en pacientes con alto riesgo de rechazo.

Dada su potencial gravedad clínica, el tratamiento del rechazo agudo celular se basa en la administración de bolos de corticoides endovenosos incluso si estamos sólo ante un diagnóstico inicial de sospecha. El consenso actual indica que, en caso de pacientes asintomáticos, el tratamiento se deberá de iniciar también si en la BEM se objetiva grado ISHLT $\geq 2R/3^a$ (25). En aquellos pacientes que presenten inestabilidad hemodinámica, se considerará añadir de entrada terapia citolítica con anticuerpos antilinfocitarios (25); estos fármacos serán también de utilidad en pacientes con rechazo celular refractario a esteroides.

Rechazo humoral

El rechazo humoral es una forma de rechazo mucho menos común que la celular; su incidencia en pacientes sometidos a TC se encuentra entre el 10-20% en el primer año (40). Puede ocurrir tanto en el periodo precoz como tardío post-TC y es más frecuente en las pacientes de sexo femenino, con antecedentes de transfusiones, trasplante, asistencia ventricular, embarazo o infección por Citomegalovirus (CMV) (41).

El rechazo humoral se diferencia del rechazo celular en que en este caso el daño se produce por la activación inmunitaria de células B. Éstas producen anticuerpos dirigidos contra el endotelio vascular del injerto, induciendo a daño mediado por activación del complemento (42). Al igual que en el caso del rechazo celular, el diagnóstico de rechazo humoral también requiere confirmación histológica mediante una BEM. En la misma demostrarán tanto hallazgos histopatológicos (afectación vascular) como inmunopatológicos (en especial detección de depósito de fracciones de complemento como C4d y C3d mediante inmunofluorescencia directa o inmunohistoquímica en los capilares del injerto).

En la actualidad se siguen los criterios establecidos por la ISHLT en su documento de consenso del año 2010 (43) (tabla 4). A pesar de existir dicha publicación, que sirvió de guía para los distintos grupos de trabajo, su diagnóstico es en ocasiones complicado, lo que justifica la diferencia de prevalencias entre las publicaciones de los distintos centros.

Tabla 4: Criterios para el diagnóstico anatomopatológico del rechazo humoral establecidos por la ISHLT. *Berry GJ et al. J Heart Lung Transplant. 2011; 30(6):601–11*

Hallazgos de la BEM	
pAMR0 o Negativo para AMR	H (-) I (-)
pAMR1 o Sospecha de AMR	pAMR1-H: H(+) I (-); pAMR1-I: H(-) I (+)
pAMR2 o AMR positivo patológico	H(+) I (+)
pAMR3 o AMR severo patológico	H(+), I(+) y hemorragia intersticial, edema, fragmentación capilar, picnosis, células endoteliales, etc*

En la práctica, el rechazo humoral ha de sospecharse cuando exista disfunción del injerto, pero la BEM no muestre signos de rechazo celular o este sea de bajo grado.

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas que podrían ser útiles para el diagnóstico sin tener que recurrir a la BEM. De ellas la más relevante ha sido la desarrollada en base a la hipótesis de que las células mononucleares de sangre periférica presentan un patrón de expresión génica diferente en pacientes sin rechazo y con rechazo moderado-severo (44).

En relación a este hecho, se diseñó en el año 2001 el estudio multicéntrico observacional CARGO (44)(45). Su objetivo primario fue desarrollar un test molecular diagnóstico en sangre periférica para determinar el estado de rechazo en el nombrado subgrupo de pacientes. Los autores exponen en los resultados que el uso de este test

presenta una sensibilidad del 84,6% y un valor predictivo negativo del 99,6%. A pesar de estos datos, aún existe entre la comunidad científica, bastante escepticismo en cuanto a generalizar su uso. Esta desconfianza se basa en lo objetivado en los distintos subanálisis, que sugieren una importante variabilidad de resultados en función del tiempo transcurrido tras el trasplante, el uso de corticoides y terapia de inducción, y la presencia de infección por CMV (46).

Las estrategias actuales empleadas para el tratamiento de del RH se centran principalmente en:

- Modular el daño inducido por anticuerpos
- Bloqueo y eliminación de aloanticuerpos
- Regular la producción de aloanticuerpos por las células plasmáticas
- Reducir los niveles de células B
- Bloquear la cascada del complemento

Aunque existe cierto debate en cuanto a cuál es la mejor opción terapéutica, a emplear, en la actualidad, la estrategia se basa en una combinación de corticoides intravenosos, administración de anticuerpos monoclonales frente a células B como el rituximab (anti-CD20) o el bortezomib, timoglobulina, inmunoglobulina intravenosa policlonal y plasmaféresis(47).

La detección del rechazo humoral tiene además implicaciones pronósticas. Los distintos estudios apuntan a que su desarrollo provoca secuelas como disfunción del injerto, un aumento del riesgo de presentar EVI e incluso muerte. De hecho, a pesar de que la relación entre rechazo humoral y EVI se ha dado por supuesto, no se conocen los mecanismos que provocan esta asociación (48). Se presume que la presencia de rechazo

humoral provoca daño mediado por anticuerpos, generando endotelitis e inflamación microvascular(49).

Recientemente el grupo de investigadores de la Universidad de Columbia ha publicado un artículo en el que describe que la incidencia de EVI en pacientes con rechazo humoral desarrollado tardíamente y asociado a disfunción del injerto es del 50% en un año (50). Por ello, en estos pacientes se ha de realizar un importante esfuerzo en lo que respecta al despistaje de EVI, con el fin de poder iniciar un tratamiento de manera precoz. Existe una amplia controversia en cuanto al tratamiento de pacientes asintomáticos. En estos individuos la decisión terapéutica se ha de realizar de manera individualizada en función del perfil de riesgo del trasplantado (51).



RESUMEN: Rechazo del injerto

- ❖ El rechazo del corazón trasplantado es la respuesta natural del injerto frente al huésped.
- ❖ El gold-estándar para su diagnóstico es el estudio anatomopatológico mediante BEM.
- ❖ Existen otros métodos no invasivos que pueden sugerir el diagnóstico, como la ecocardiografía, la medida de cambios electrocardiográficos o el análisis molecular de linfocitos de sangre periférica.
- ❖ El rechazo hiperagudo es la forma de rechazo de mayor riesgo, pues presenta un curso clínico habitualmente fulminante.
- ❖ La forma más frecuente es el rechazo celular agudo, siendo detectada en más de la mitad de los pacientes sometidos a TC. Clínicamente comienza con síntomas inespecíficos, pero puede evolucionar a IC grave y shock.
- ❖ En función de la gravedad de los hallazgos histológicos de la BEM se establece una clasificación objetiva que va desde grado 0R en ausencia de rechazo agudo a grado 3R en el que se objetivan infiltrados difusos con daño celular, hemorragia y vasculitis
- ❖ El tratamiento del rechazo agudo ha de ser precoz, pues de ello depende el pronóstico.
- ❖ El manejo terapéutico del rechazo agudo se basa en la prescripción de bolos de corticoides endovenosos incluso si estamos sólo ante un diagnóstico inicial de sospecha. En casos refractarios ó con compromiso hemodinámico, puede asociarse timoglobulina.
- ❖ El rechazo humoral presenta una incidencia del 10-20% en el primer año tras el TC. El daño se produce por la activación inmunitaria de células B.
- ❖ Para la gradación del rechazo humoral se siguen los criterios establecidos por la ISHLT en su documento de consenso del año 2010.
- ❖ En la práctica, ha de sospecharse rechazo humoral cuando exista disfunción del injerto, pero la BEM no muestre signos de rechazo celular .

ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO

La EVI constituye uno de los mayores retos diagnósticos y terapéuticos para el clínico que realiza el seguimiento de los pacientes sometidos a TC. Su presencia se asocia de forma inequívoca a un importante incremento de la morbi-mortalidad a largo plazo (52).

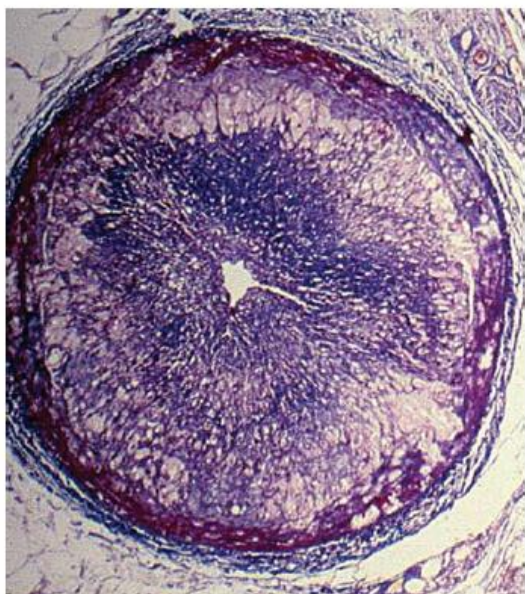


Figura 9: Enfermedad vascular del injerto. Microfotografía de una coronaria epicárdica en la que se observa oclusión del lumen secundaria a proliferación intimal (tricrómico de Masson x2,5). *Cortesía de la Dra. Marisa Crespo Leiro (comunicación personal).*

Esta patología se caracteriza por un engrosamiento difuso, concéntrico y longitudinal de la íntima del árbol vascular del injerto (figura 9), que afecta desde las grandes arterias epicárdicas hasta la microvasculatura coronaria(53). Este proceso de remodelado vascular termina por condicionar una grave afectación del flujo sanguíneo al miocardio del injerto con disfunción tanto diastólica (de forma característica patrón restrictivo de llenado) como sistólica del mismo. Se trata, a modo de resumen, de una forma acelerada y

difusa de enfermedad coronaria que se desarrolla en el aloinjerto.

Clásicamente se han descrito incidencias tan altas como del 50% a los 5 años del TC (37), pero series actuales apuntan a cifras en torno al 10% (54)El decremento de la incidencia observado se pone en relación con múltiples factores como el uso de nuevos regímenes de inmunosupresión con nuevos fármacos como el sirolimus(32). El riesgo desarrollar EVI es mayor en aquellos pacientes en los que la etiología que motiva el TC es la cardiopatía isquémica(55).

En la patogenia de la EVI se han implicado factores inmunológicos (como la disparidad entre el sistema HLA de receptor y donante(56), episodios repetidos de rechazo humoral o celular(57)(58)(59)) y otros no inmunológicos (arteriosclerosis, o factores de riesgo cardiovascular en el donante, edad avanzada, sexo masculino, infecciones por CMV, dislipemia, obesidad, tabaquismo, hiperhomocisteinuria) (60)(61).

LA EVI e caracteriza por presentar escasas manifestaciones clínicas en forma de angina e infarto de miocardio, debido principalmente a la denervación del injerto y la naturaleza difusa de la vasculopatía. Por ello habitualmente cursa de manera silente hasta estadios avanzados en los que produce disfunción del injerto e IC clínica secundaria a infartos de miocardio o isquemia silentes, o incluso muerte súbita en relación a arritmias malignas.

Esta frecuente falta de síntomas clínicos implica la necesidad de programas de cribado con coronariografías seriadas para lograr un diagnóstico precoz. Es por ello que en aquellos pacientes sometidos a un TC se recomienda la realización de coronariografía anual o al menos bianual tras el procedimiento para el diagnóstico precoz de EVI (62). No obstante, por motivos logísticos, no todos los centros trasplantadores han implementado de manera estricta este protocolo.

Aunque la coronariografía es la técnica estándar, se trata de una prueba poco sensible para la detección de la EVI, debido especialmente a la naturaleza difusa y concéntrica de esta patología. Por ello es necesario recurrir a otras pruebas diagnósticas como la ecografía intravascular (IVUS). Esta técnica permitirá valorar directamente el engrosamiento de la íntima y detectar así la enfermedad en fases precoces cuando la angiografía es aun normal (63)(64). El IVUS es capaz de detectar un engrosamiento intimal

patológico en el 80% de los pacientes en un periodo tan precoz como el primer año post-TC (63). Además, los valores obtenidos mediante esta prueba complementaria presentan implicaciones pronósticas. La presencia de un engrosamiento intimal severo (mayor de 0,5 mm) es un factor predictor de eventos clínicos adversos en seguimiento (65).

Cabe destacar que, pese a que se han estudiado en sus diferentes modalidades, los estudios no invasivos como la ecocardiografía de estrés no son lo suficientemente sensibles para la detección de EVI como para reemplazar a la coronariografía invasiva. (66)

Tabla 5: Clasificación de la ISHLT para definir la severidad de la enfermedad vascular del injerto.

Mehra MR et al. J Heart Lung Transplant. 2010; 29: 717–27.

ISHLT CAV 0	No significativa. Sin lesión angiográfica detectable.
ISHLT CAV1	Leve: TCI < 50%, o vaso primario < 70% o cualquier estenosis de rama < 70% (incluyendo estrechamiento difuso) SIN disfunción injerto
ISHLT CAV2	Moderada: TCI < 50%, un único vaso primario ≥ 70%, o rama ≥ 70% de dos sistemas, SIN disfunción injerto
ISHLT CAV3	Severa: TCI ≥ 50%, 2 o más vasos primarios ≥ 70% o ramas aisladas ≥ 70% de los 3 sistemas, o CAV1 o CAV2 CON disfunción del injerto (bien fracción eyección ventrículo izquierdo (FEVI) ≤ 45% o fisiología restrictiva).



A pesar de ser una condición con una alta prevalencia, los criterios de la ISHLT para estratificar la severidad de la EVI se han establecido de modo relativamente reciente, en el año 2010 (60) (Tabla 5, página 57). Según dicha clasificación, la gradación de la EVI se basa tanto en los hallazgos de la coronariografía como en la función del injerto. Aquellos pacientes diagnosticados de enfermedad severa presentan una incidencia de muerte o retrasplante del 50%, por lo que se puede establecer que esta clasificación tiene además implicaciones pronósticas (67).

La angioplastia coronaria, cuando se trata de lesiones focales, obtiene buenos resultados iniciales, aunque con mayores tasas de reestenosis que en la arteriosclerosis clásica. Se deben de emplear stents liberadores de fármacos para la revascularización percutánea(68). En algunos casos con estenosis coronarias significativas y localizadas y con aceptables lechos distales se ha realizado *by-pass* aortocoronario(69). No se ha demostrado, no obstante, un impacto significativo de los procedimientos de revascularización sobre el pronóstico de los pacientes con EVI establecida (70).

En los últimos años los objetivos van encaminados a desarrollar estrategias que prevengan o retrasen el desarrollo de la EVI. El control de los factores de riesgo cardiovascular clásicos como la HTA, DL e hipercolesterolemia resulta de vital importancia. Se ha demostrado que la presencia de dislipemia en el receptor es el factor de riesgo que se asocia de manera más significativa, lo que implica el uso generalizado el uso de fármacos hipolipemiantes como las estatinas (71). Otros agentes como los antagonistas del calcio también han demostrado reducir la incidencia de EVI(72). Sirolimus y everolimus han demostrado reducir la proliferación de células musculares en los vasos coronarios tanto a los

12 como a los 24 meses del TC(32)(73). Además, sirolimus asociado a CsA puede prevenir el desarrollo de EVI en el trasplante cardíaco (62).

No existen evidencias suficientes en cuanto a la adición de antiagregantes plaquetarios al tratamiento médico de pacientes con EVI. A pesar de ello, se trata de una práctica clínica habitual asumiendo los mismos beneficios que para el resto de pacientes con enfermedad aterosclerótica.

En el caso de sujetos con enfermedad severa el único tratamiento definitivo es el re-TC, reevaluándose de nuevo la posible presencia de contraindicaciones (74). En un reciente análisis realizado por la ISHLT se comparó el re-TC con la terapia médica convencional, no objetivándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia. En el análisis por subgrupos, la realización de un re-TC sólo evidenció beneficios en cuanto a pronóstico en aquellos pacientes que presentaban disfunción del injerto (75). Así pues, este tratamiento debería de estar reservado a casos muy específicos.



RESUMEN : Enfermedad vascular del injerto

- ❖ La enfermedad vascular del injerto (EVI) es una forma acelerada y difusa de enfermedad coronaria que se desarrolla en el injerto cardiaco.
- ❖ En la patogenia de esta condición se han implicado factores inmunológicos (como la disparidad entre el sistema HLA de receptor y donante, episodios repetidos de rechazo humoral o celular) y otros no inmunológicos (arteriosclerosis, factores de riesgo cardiovascular, infecciones por CMV).
- ❖ Presenta escasas manifestaciones clínicas, cursando de manera silente hasta estadios avanzados, en los que puede producir disfunción del injerto.
- ❖ Aunque la coronariografía es la técnica estándar, es necesario recurrir a otras pruebas diagnósticas como la IVUS con el fin de aumentar la sensibilidad diagnóstica.
- ❖ En 2010 la ISHLT establece una clasificación de severidad basada tanto en los hallazgos de la coronariografía como en la función del injerto.
- ❖ Existen ciertas evidencias de que el empleo preventivo de estatinas e inhibidores de la proliferación celular podría redundar en una reducción de la incidencia de EVI.
- ❖ En el caso de sujetos con enfermedad severa el único tratamiento definitivo es el re-TC, reevaluándose de nuevo la posible presencia de contraindicaciones.

NEOPLASIAS

Los tumores malignos son hasta 3-4 veces más frecuentes en los pacientes trasplantados de corazón que en la población general. Según los datos del registro español de tumores post-TC, la incidencia de neoplasias tras un periodo de 20 años de seguimiento es del 14,4% (76), constituyendo además la segunda causa de mortalidad a largo plazo en estos pacientes. Los tumores cutáneos suponen la mitad del total de los tumores, principalmente los carcinomas espinocelulares y basocelulares. Tumores como el sarcoma de Kaposi , tumores de órganos sólidos como pulmón y próstata son más frecuentes que en la población no trasplantada (76).

La principal estrategia terapéutica en el paciente trasplantado se basa en la detección precoz con las mismas recomendaciones que las establecidas para el resto de la población general (62). Existen algunos datos que sugieren que el uso de inhibidores de mTOR, dado su potencial efecto antineoplásico, podría jugar un papel relevante tanto en la prevención como en el tratamiento de los tumores malignos en los receptores de TC (62). No obstante, se necesitan estudios específicos para dilucidar estos aspectos.

INFECCIONES

Las infecciones son la principal causa de mortalidad durante el primer año tras el trasplante cardíaco, aunque su frecuencia y etiología varían en función del tiempo transcurrido tras la intervención (77). Así, éstas se pueden clasificar en:

a) Infecciones durante el primer mes post-TC: En este periodo predominan las infecciones recibidas a través del injerto contaminado, relacionadas con el acto quirúrgico ó la hospitalización, ó exacerbadas por la intervención.

b) Infecciones durante el segundo a sexto mes post-TC: En este periodo predominan típicamente las infecciones oportunistas en relación a la presencia de un estado de inmunosupresión farmacológico, siendo la más frecuente por virus, fundamentalmente el CMV.

c) Infecciones después del sexto mes post-TC: A partir de este momento predominan las infecciones relacionadas con exposiciones en la comunidad.

El hecho de que el paciente trasplantado se encuentre en una situación de inmunosupresión importante conlleva que las infecciones en esta cohorte de individuos presenten ciertas peculiaridades que han de ser tenidas en cuenta a la hora de su diagnóstico y tratamiento:

- La ausencia de respuesta inflamatoria efectiva puede provocar que las manifestaciones clínicas y radiológicas sean larvadas e inespecíficas. Por ello es recomendable el uso de técnicas de imagen con alta sensibilidad, o incluso pruebas invasivas para completar el estudio.

- El diagnóstico debe ser preferentemente microbiológico o histológico.
- Se ha de tener en cuenta la posibilidad de infección por gérmenes oportunistas.
- En la elección del tratamiento antimicrobiano se ha de tener en cuenta la necesidad de un tratamiento urgente y la posibilidad de interacción con los fármacos inmunosupresores.

OTRAS COMPLICACIONES

Insuficiencia renal

Es una de las complicaciones más frecuentes, y su incidencia aumenta conforme lo hace la supervivencia. Su presencia se asocia a un aumento importante de la morbimortalidad(78). A los cinco años del trasplante, el 8,5% de los enfermos presentan cifras de creatinina superiores a 2,5 mg/dl y casi un 2% precisan hemodiálisis(79).

Las principales recomendaciones para su manejo son(62):

- Se recomienda el cálculo del filtrado glomerular (mediante la ecuación MDRD), análisis orina y cociente albumina/ creatinina en orina al menos una vez al año tras el TC y derivación a nefrólogo en caso de insuficiencia renal severa.
- Se debe de considerar un estricto control de los factores de riesgo cardiovascular, especialmente HTA y DM.
- En los pacientes con TC e insuficiencia renal debe reducirse la exposición a ICN en la medida de lo posible.
- Debido al mayor riesgo de rechazo, los regímenes libres de ICN deben utilizarse con precaución en pacientes trasplantados en los que persiste el deterioro de la función renal a pesar de disminución de las dosis de ICN.
- Debe considerarse el trasplante renal en todos los pacientes receptores de TC con insuficiencia renal terminal y que no presenten contraindicaciones.



Hipertensión arterial

La HTA aparece entre el 70 y 90% de los pacientes tratados con CsA y en el 30-50% de los tratados con tacrolimus, por la nefrotoxicidad de dichos fármacos(62).

La HTA se trata, pues, de la complicación más frecuente tras el TC (80). Otros factores que contribuyen a la HTA son el tratamiento con corticoides y la denervación cardíaca (81). El tratamiento incluye medidas generales como restricción de sal (82), ejercicio físico, pérdida de peso y tratamiento farmacológico con hipotensores, tales como antagonistas del calcio (83), los Inhibidor de la enzima convertora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la aldosterona (ARA II) (84). Los objetivos de tensión arterial son los mismos que los recomendados para la población general.

Dislipemia

La dislipemia se presenta en el 60-80% de los receptores de TC. Diversos fármacos contribuyen a su aparición (CsA, tacrolimus, sirolimus, everolimus, corticoides); la DM, la disfunción renal y la presencia de hipercolesterolemia previa contribuyen a esta complicación(85). Las estatinas son los fármacos de elección, pero deben administrarse con precaución por el riesgo de rabdomiólisis en estos pacientes.(86)

Osteoporosis

Tan solo una minoría de los candidatos a TC tiene una densidad ósea normal y tras el procedimiento se acelera la pérdida de densidad ósea, fundamentalmente en relación con el uso de corticoides y, en menor medida, de ICN. La osteoporosis está presente al menos en el

3% de los pacientes trasplantados(87). Un 35% presentan fracturas vertebrales y entre el 3 y el 6% padecen necrosis aséptica de la cabeza del fémur(88)(89).

El tratamiento de la osteoporosis va enfocado al ejercicio físico, reducción o supresión de los corticoides, administración de suplementos de calcio y vitamina D, y el tratamiento con bifosfonatos al menos durante el primer año tras el TC (62).



DISFUNCIÓN DEL INJERTO E INSUFICIENCIA CARDIACA

La disfunción del injerto es una patología que puede aparecer a lo largo de toda la evolución del paciente trasplantado y que clínicamente suele cursar con un cuadro similar a la IC en el paciente con corazón nativo. Se distinguen varias entidades como la disfunción sistólica o la diastólica, y la disfunción de ventrículo izquierdo y/o de ventrículo derecho. Para la diferenciación de los mismos se emplean criterios ecocardiográficos.

De acuerdo a las últimas guías publicadas sobre IC(90) (tabla 6) podremos diferenciar entonces tres entidades:

Tabla 6: Criterios propuestos por la Sociedad Europea de Cardiología para la clasificación fenotípica de los pacientes con insuficiencia cardiaca. *Ponikowski P et al. Eur Heart J. 2016; 37: 2129–2200*

IC con FEVI disminuida	IC con FEVI intermedia	IC con FEVI conservada
Signos ± síntomas de IC	Signos ± síntomas de IC	Signos ± síntomas de IC
FEVI < 40%	FEVI 40–49%	FEVI ≥ 50%
	Niveles elevados de BNP	Niveles elevados de BNP
	Al menos uno de los siguientes:	Al menos uno de los siguientes:
	*Cardiopatía estructural	*Cardiopatía estructural
	*Disfunción diastólica	*Disfunción diastólica

Las causas más comunes de fallo del injerto cardiaco son: rechazo hiperagudo (en las primeras 24 horas tras la cirugía), rechazo celular o humoral (más frecuente en los primeros 6-12 meses) y EVI. Para poder determinar cuál es la etiología se realizarán determinadas pruebas diagnósticas como son el ecocardiograma, BEM y el cateterismo coronario.

PROGRAMA DE TRASPLANTE CARDIACO EN CHUAC

El programa de TC se inició en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) en el año 1991. Desde entonces, y hasta diciembre del año 2015 se han llevado a cabo un total de 726 intervenciones. Desde los 15 TC realizados en el primer año, este número se ha ido incrementando hasta alcanzar su techo de 46 procedimientos en los últimos años de la década de los 90. (figura 10)

Posteriormente se objetiva un nuevo descenso de los procedimientos hasta estabilizarse en niveles en torno a los 20-25 TC por año. Esta disminución se pone en especial relación con la clara falta de donantes óptimos. Es por ello, además, que en nuestra serie se demuestra un incremento progresivo de la edad del donante, siendo en la actualidad relativamente infrecuente el empleo de donantes menores a 50 años (figura 11).

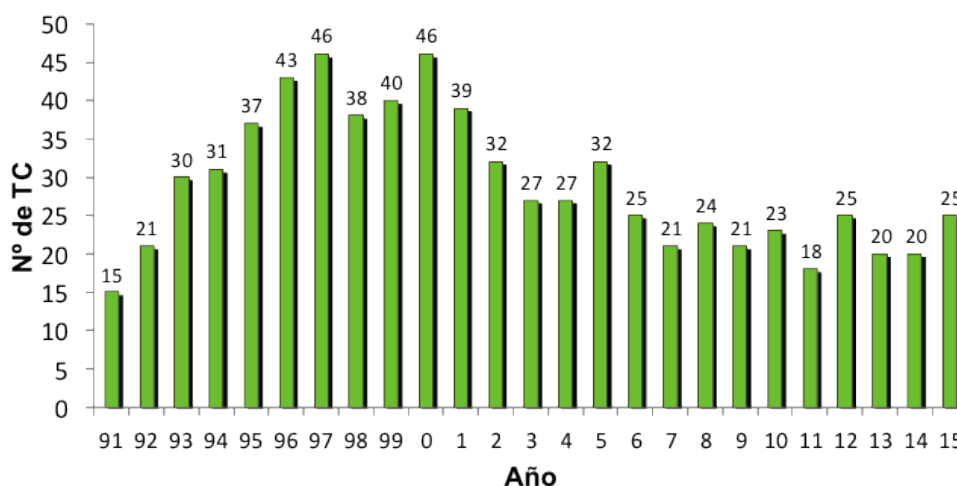


Figura 10: Número de trasplantes cardiacos por año en el programa del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. (Cortesía Dra. M. Crespo Leiro)

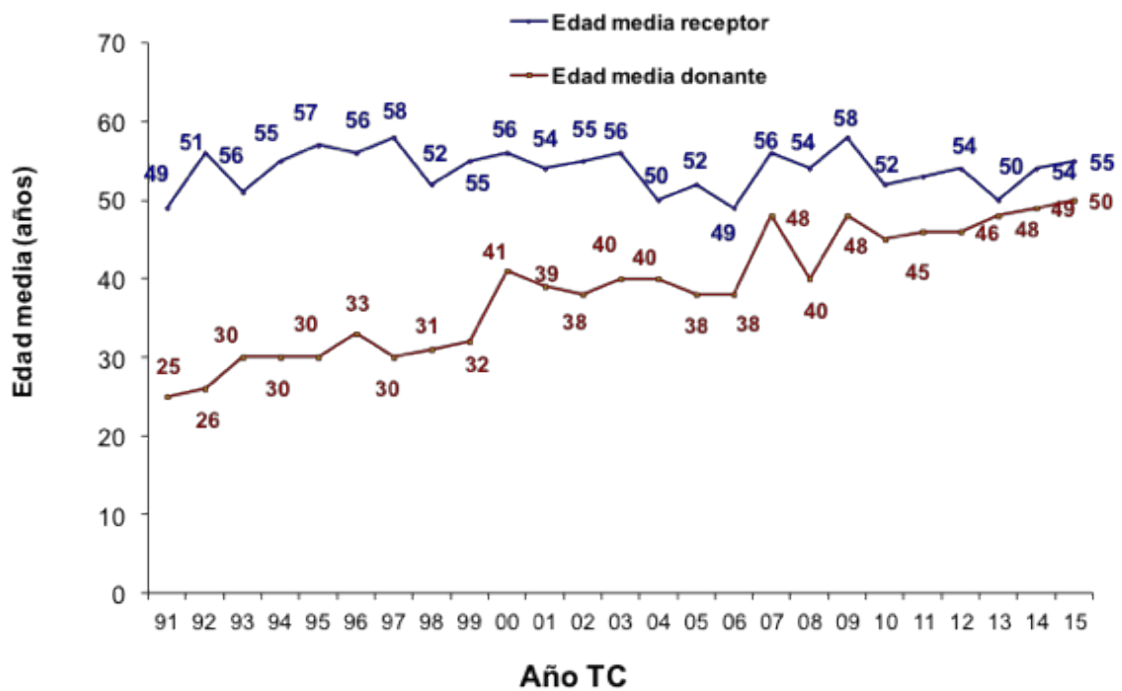


Figura 11: Evolución histórica de la edad de donante y receptor en el programa de trasplante cardiaco del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. (Cortesía Dra. M. Crespo Leiro)

A pesar de la utilización de una proporción creciente de donantes de edad avanzada, la supervivencia a largo plazo de los receptores de TC del CHUAC ha continuado mejorando en cada nuevo periodo temporal (figura 12). La cohorte global presenta una supervivencia media de $12,36 \pm 0,39$ años, con una supervivencia a los 10 años del 56%. En un análisis interno (Cortesía de Dr. F. Glez Vilchez, datos no publicados) del Registro Español de TC, los pacientes trasplantados en el CHUAC presentaron una supervivencia tras la intervención significativamente mayor que el resto de la serie (Hazard Ratio (HR) ajustado 0.82, IC 95% 0.73–0.91, $p=0.005$), tanto a nivel global, como en comparación con los receptores trasplantados en centros con un volumen similar de procedimientos que el nuestro.

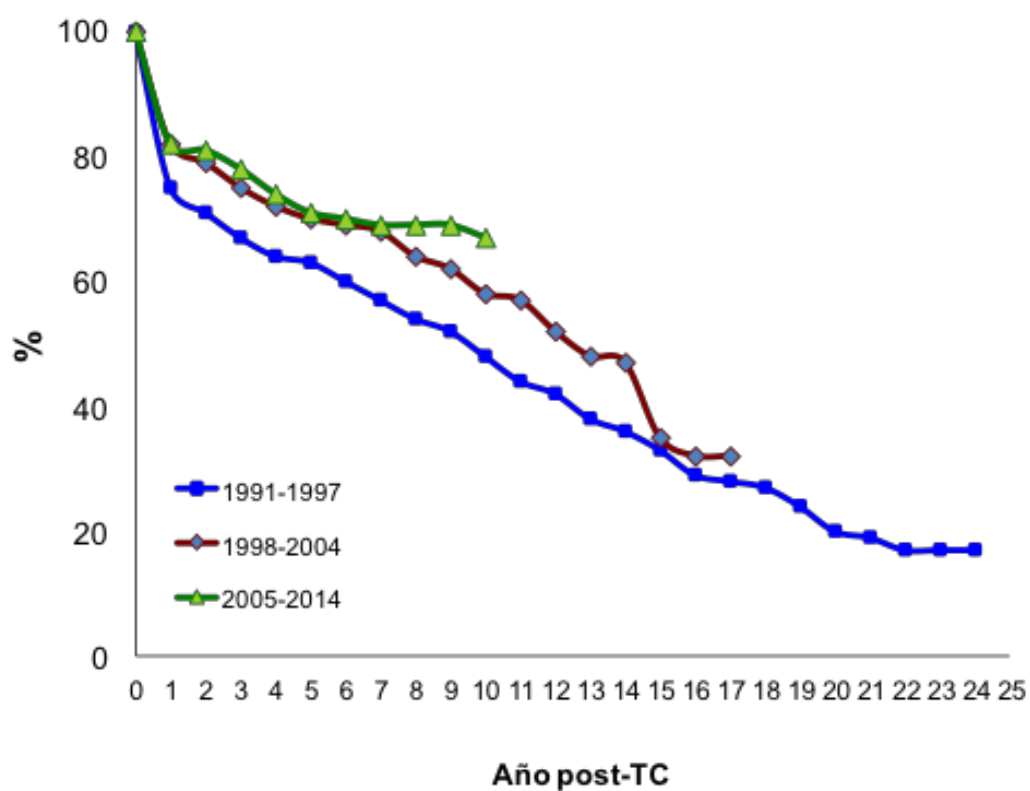


Figura 12: Supervivencia a largo plazo de los receptores de trasplante cardiaco en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña: análisis por eras. (Cortesía Dra. M. Crespo Leiro).

RESUMEN : Programa de trasplante cardiaco en CHUAC

- ❖ El programa de TC se inició en el CHUAC en el año 1991.
- ❖ Hasta diciembre del año 2015 se han llevado a cabo un total de 726 procedimientos.
- ❖ La supervivencia media es de $12,36 \pm 0,39$ años, con una supervivencia a los 10 años del 56%.
- ❖ En los últimos años, se ha mantenido la actividad trasplantadora ha expensas del empleo de elevada proporción de donantes de edad avanzada
- ❖ No obstante, la supervivencia de los receptores de TC de nuestro centro ha mejorado de forma progresiva desde el inicio del programa, y es significativamente superior a la de la cohorte global del Registro Español de Trasplante Cardiaco.

JUSTIFICACIÓN

DISFUNCIÓN DEL INJERTO TRAS EL TRASPLANTE CARDIACO

¿Por qué estudiar esta entidad?

La experiencia clínica nos indica que la disfunción del injerto es una complicación relativamente frecuente en el seguimiento a largo plazo de los receptores de un TC. En la mayoría de los casos, esta entidad cursa con un cuadro clínico que se asemeja al síndrome de IC en pacientes con un corazón nativo; no obstante, la disfunción del injerto cardiaco presenta causas subyacentes y mecanismos fisiopatológicos diferentes, condicionados por el ambiente inmunológico tan peculiar y característico del corazón trasplantado.

Pese a que el impacto global de la disfunción del injerto cardiaco en receptores de TC es, evidentemente, muy inferior al de la IC nativa (91) en términos de salud pública y costes sanitarios, el interés del estudio de esta entidad radica en la escasa información disponible hasta el momento sobre la misma, que se traduce en una dificultad clínica manifiesta para su prevención y en la escasa disponibilidad de recursos terapéuticos eficaces en aquellos casos en los cuales se detecta en fases ya avanzadas. La disfunción del injerto cardiaco, en sus diferentes variantes, es la causa más frecuente de muerte en los receptores de TC según la información recogida en el registro internacional de la ISHLT(8).

Cabe destacar que la presente Tesis Doctoral se centra en el estudio de la *disfunción tardía del injerto cardiaco*, esto es, en aquélla que se presenta más allá del período postoperatorio inmediato y cuando el paciente ya se encuentra en una situación de relativa estabilidad clínica tras la intervención. Se excluye del ámbito de este estudio, por tanto, la *disfunción primaria o precoz del injerto cardiaco*, entidad clínica relacionada

fundamentalmente con el daño isquémico perioperatorio del órgano trasplantado, que ha sido ampliamente estudiada en la literatura científica (92)(93), y cuyo abordaje diagnóstico y terapéutico ha sido puesto al día en un reciente documento de consenso de la ISHLT (94).

Al contrario de lo que sucede en el caso de la disfunción primaria o precoz del injerto cardiaco, no existen unos criterios diagnósticos estandarizados para la caracterización de la *disfunción tardía del injerto cardiaco*. Las definiciones utilizadas para la detección de esta entidad han variado de forma significativa entre diferentes estudios, pero, en líneas generales, únicamente han tenido cuenta el deterioro de la función sistólica, y se han basado casi de forma exclusiva en el valor de la FEVI. Algunos autores han considerado un valor concreto de FEVI como punto de corte (95); en otros casos, la definición de disfunción tardía del injerto se ha realizado en base a una reducción porcentual de este parámetro con respecto a un valor de referencia previo, medido en situación estable.

No obstante, estudios más recientes han puesto de manifiesto la importancia de la hipertrofia ventricular, la fibrosis miocárdica y la disfunción diastólica en la evolución tardía del corazón trasplantado; es conocido, además, que estos fenómenos fisiopatológicos pueden causar un síndrome clínico similar al de la IC nativa, incluso en presencia de una FEVI conservada (96). Esto ha redundado, por ejemplo, en el reconocimiento de la fisiología restrictiva del injerto cardiaco (97) como un criterio de gravedad equivalente a la disfunción sistólica en un documento de consenso reciente centrado en la estratificación de la enfermedad vascular del injerto (98). En nuestra opinión, la caracterización de la disfunción tardía del injerto tampoco debería obviar esta realidad fisiopatológica.

Literatura previa sobre el tema a estudio

Dadas las razones expuestas en el apartado anterior, existen en la literatura muy pocos estudios que hayan analizado la incidencia, las causas y el pronóstico de la disfunción tardía del injerto cardiaco de una forma sistemática.

En nuestra opinión, el estudio más relevante al respecto es el publicado por un grupo de la Universidad de Columbia en el año 2011 (95). En dicho trabajo, los autores estudiaron las causas de disfunción del injerto y la supervivencia posterior al diagnóstico de la misma en 1099 pacientes que habían recibido un TC de forma consecutiva, estableciendo un análisis comparativo en función de los diferentes mecanismos subyacentes. Se observó una incidencia global de disfunción del injerto del 12%, presentando una mortalidad significativamente mayor los pacientes con disfunción del injerto de causa desconocida. Cabe destacar que en este trabajo únicamente se estudiaron pacientes con disfunción del injerto que habían sido hospitalizados por este motivo.

El trabajo del grupo de Columbia presenta varias limitaciones que dificultan la interpretación de sus resultados. En primer lugar, los autores únicamente consideraron el diagnóstico de disfunción del injerto en presencia de una FEVI <30%, lo cual, en nuestra opinión, resulta bastante restrictivo, ya que no tiene en cuenta a pacientes que pudiesen presentar síntomas clínicos de IC y una FEVI menos deteriorada –por ejemplo, aquéllos con fisiología restrictiva del injerto sin disfunción sistólica–. Los autores no establecen una diferenciación entre disfunción precoz y tardía del injerto, cuando, tal y como se ha expuesto anteriormente, ambas son entidades con un trasfondo fisiopatológico y causal claramente diferente. Además, intentan atribuir cada uno de los episodios de disfunción del injerto a una única causa, lo que resulta criticable, dado el carácter multifactorial de esta entidad, con

diferentes etiologías subyacentes que pueden coexistir en un mismo paciente. Por último, no se aporta en ese estudio información sobre la presentación sintomática de los pacientes con disfunción del injerto lo que, a nuestro juicio, podría resultar de interés para contribuir a la identificación de esta entidad en la práctica clínica.

Dada la escasa información existente en la literatura científica, y las limitaciones de los trabajos previos, consideramos que el estudio sistemático de la incidencia, causas y pronóstico a largo plazo de la disfunción tardía del injerto en receptores de TC redundaría en un interés evidente para mejorar la caracterización clínica y el manejo terapéutico de los pacientes que presentan esta entidad.

En base a las razones expuestas en los párrafos previos, consideramos que la realización del presente estudio de investigación está suficientemente justificado.

OBJETIVOS

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Tal y como se ha discutido en el capítulo anterior, el análisis de la incidencia, las causas y el pronóstico de la disfunción tardía del injerto en receptores de TC aporta información de interés y de relevancia para la práctica clínica habitual.

El propósito general del presente trabajo fue la caracterización clínica, etiológica y pronóstica de síndrome de disfunción tardía del injerto cardiaco tomando como base de la cohorte histórica de receptores de TC del CHUAC.

El estudio se ha planteado con la intención de responder a los tres siguientes *objetivos principales*:

1. Estimar la incidencia de disfunción tardía del injerto de nueva aparición en el seguimiento a largo plazo de los receptores de TC.
2. Describir de modo sistemático las causas de disfunción tardía del injerto cardiaco en dicha población.
3. Determinar el pronóstico de los receptores de TC que desarrollan disfunción tardía del injerto.

Además, buscando lograr una caracterización más detallada del cuadro clínico que nos ocupa, se han establecido adicionalmente los siguientes *objetivos secundarios*:

1. Identificar características clínicas basales de los receptores de TC que podrían asociarse con un mayor riesgo de desarrollar disfunción tardía del injerto en el seguimiento a largo plazo.
2. Identificar variables clínicas relacionadas con el pronóstico de los receptores de TC que presentan disfunción tardía del injerto.
3. Describir las características clínicas del síndrome de disfunción tardía del injerto en los receptores de TC.
4. Describir el manejo terapéutico, tanto farmacológico como no farmacológico, de los receptores de TC que desarrollan disfunción tardía del injerto.
5. Analizar el impacto que supone la aparición de disfunción tardía del injerto sobre la supervivencia global de los receptores de TC.

METODOLOGÍA

METODOLOGÍA

Población a estudio

Hemos realizado un estudio observacional retrospectivo basado en la cohorte histórica de pacientes mayores de 16 años que recibieron un TC en el CHUAC desde el inicio del programa en abril de 1991 hasta diciembre de 2014, ambos inclusive.

Se excluyeron específicamente del estudio los receptores de un segundo TC y los receptores de trasplante cardio-renal o cardio-hepático simultáneo. Dado que el foco principal de la investigación fue la hospitalización por disfunción *tardía* del injerto cardiaco durante el seguimiento a largo plazo, también se excluyeron del análisis todos los receptores de TC que fallecieron durante la hospitalización postoperatoria inmediata tras la intervención. Tal y como se detalla más adelante, la definición de disfunción *tardía* del injerto excluyó de modo explícito los episodios de fracaso precoz/primario del injerto durante el periodo postoperatorio inmediato tras el TC.

El Comité de Ética en la Investigación Clínica de A Coruña-Ferrol (Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia) aprobó el protocolo de estudio. Dada la naturaleza observacional y retrospectiva de la investigación, no se solicitó un consentimiento informado específico a los individuos que resultaron objeto de la misma. En este sentido, cabe destacar que, salvo negativa del paciente, todos los receptores de TC de nuestro centro son enrolados, previa obtención del pertinente consentimiento informado, en la línea de investigación oficial de Insuficiencia Cardíaca Avanzada del Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña. Esta línea de investigación cuenta con un registro de datos clínicos de los sujetos participantes,

así como una colección de muestras biológicas registrada en el Registro Nacional de Biobancos (*Código C. 0000419*) conforme a la legislación vigente.

Fuentes de información

La mayor parte de la información requerida para este estudio se obtuvo de modo retrospectivo mediante una consulta del gestor de información clínica de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada del CHUAC (Aplicación informática SiMon, *Sistema de Monitorización Inteligente*). El mantenimiento y actualización periódica de la base de datos de la aplicación SiMon se realiza de modo prospectivo por personal de apoyo a la investigación de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada del centro.

La información obtenida a partir de la aplicación SiMon se complementó con una revisión individualizada de las historias clínicas de todos los receptores de TC de nuestro programa que fueron hospitalizados por disfunción del injerto de nueva aparición, tanto en soporte electrónico (Aplicación informática IANUS, *Historia clínica electrónica do Servicio Galego de Saúde*), como en papel.

En el Anexo 1 se describen en detalle las aplicaciones informáticas SiMon y IANUS, que como hemos señalado constituyeron la base del proceso de recogida de información para la realización de este trabajo.

Recogida de variables

A continuación se expone una relación de las variables clínicas analizadas en este trabajo de investigación:

- *Características clínicas basales antes del TC:* Sexo, edad, índice de masa corporal, año del TC, cirugía cardiaca previa, miocardiopatía subyacente, factores de riesgo cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, historia de malignidad, serología frente a CMV, necesidad de tratamiento inotrópico, asistencia circulatoria o ventilación mecánica, parámetros analíticos y hemodinámicos, terapia inmunosupresora basal, datos del donante (sexo, edad, ratio peso donante/receptor, tiempo de isquemia) y complicaciones en el postoperatorio inmediato.
- *Características clínicas del paciente en el momento de ingreso por disfunción del injerto:* Sexo, edad, factores de riesgo cardiovascular, tiempo desde el TC, antecedentes de rechazo, infección por CMV, neoplasia, duración de la estancia hospitalaria, clase funcional NYHA, datos de congestión pulmonar o sistémica, tensión arterial y frecuencia cardiaca, ritmo cardiaco, ingreso en shock cardiogénico, parámetros analíticos –NT-proBNP, creatinina, bilirrubina, hemoglobina, albúmina y sodio–, parámetros ecocardiográficos –FEVI, excursión sistólica del anillo tricuspídeo (TAPSE), diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo, fisiología restrictiva) y hemodinámicos (presión venosa central (PVC), presión capilar pulmonar (PCP), índice cardiaco–, grado de vasculopatía del injerto, grado de rechazo celular, grado de rechazo mediado por anticuerpos.

- *Tratamiento durante el ingreso por disfunción del injerto:* corticoides iv, gammaglobulina antitimocítica, plasmaféresis, rituximab, Muronab-CD3, ciclofosfamida, modificación pauta inmunosupresión basal, aminos vasoactivos, diuréticos intravenosos, ventilación mecánica invasiva, hemodiálisis, balón de contrapulsación, asistencia circulatoria mecánica, cirugía cardiaca, pericardiocentesis, dispositivo intracardiaco.
- Variables de desenlace: reingreso por IC (fecha), muerte (fecha), retrasplante (fecha).

Protocolo asistencial y definiciones

En este trabajo, se definió el evento *disfunción tardía del injerto* como el primer ingreso hospitalario por esta condición en el seguimiento a largo plazo después del TC. Se asumió el diagnóstico de disfunción del injerto realizado por el médico responsable del paciente durante su hospitalización, en base a la presencia de síntomas y signos típicos de IC, junto con evidencia objetiva de alguna alteración significativa de la estructura y/o la función del injerto cardiaco –p. ej., FEVI reducida, presiones de llenado elevadas, disfunción sistólica ventricular derecha, etc–, considerada como la probable causante del cuadro clínico. En esta definición no se consideraron los episodios de fracaso precoz/primario del injerto durante el periodo postoperatorio inmediato tras el TC.

El protocolo asistencial del CHUAC recomienda que en todos los receptores de TC que son hospitalizados por disfunción tardía del injerto de nuevo diagnóstico se realice una batería de pruebas complementarias de rutina que incluyen hemograma, bioquímica general, determinación de biomarcadores cardiacos, electrocardiograma (ECG) de 12

derivaciones y ecocardiograma transtorácico. En función de la sospecha clínica y de los resultados de los test no invasivos se programan estudios adicionales, que en la mayoría de los casos incluyen la realización de una BEM, un estudio hemodinámico y una angiografía coronaria.

Los pacientes con disfunción tardía del injerto se clasificaron fenotípicamente en tres grupos en función del estado de la FEVI, estableciendo una analogía con las recomendaciones actuales de Sociedad Europea de Cardiología para la caracterización de los pacientes con IC nativa (90). Se definieron, por tanto, los grupos de disfunción tardía del injerto con FEVI conservada, FEVI deprimida y FEVI en rango intermedio en virtud de la presencia de una FEVI >50%, <40% ó 40–49%, respectivamente, en el momento del diagnóstico.

Se definió la presencia de *rechazo celular agudo* como la demostración de rechazo celular de grado $\geq 1R$ en muestras de BEM o necropsia, de acuerdo a la definición establecida por la Sociedad Internacional de Trasplante Cardiaco y Pulmonar la ISHLT (39).

De manera similar, se definió la presencia de *rechazo mediado por anticuerpos* como la demostración histológica de pAMR grado ≥ 1 , en muestras de BEM o necropsia, atendiendo a los criterios de consenso de la ISHLT (43). En este sentido, cabe destacar que en nuestro centro el diagnóstico inmunopatológico de rechazo mediado por anticuerpos se basa actualmente en la detección de C4d o C3d mediante inmunofluorescencia directa; ambas técnicas han estado disponibles desde 2002 y 2010, respectivamente. En el pasado, se realizaban diferentes técnicas de detección de IgG, IgM, C1q y fibrina, que fueron abandonadas en vista de su escaso rendimiento diagnóstico.

Se consideró la presencia de *vasculopatía coronaria del injerto* en caso de que la coronariografía demostrase un grado $CAV \geq 1$ de acuerdo a los criterios de consenso de la ISHLT (98). En pacientes que fallecieron tras el debut de IC sin una coronariografía reciente, también se consideró la presencia de vasculopatía coronaria del injerto si ésta era detectada mediante necropsia y considerada clínicamente relevante por el patólogo responsable de dicho estudio.

Se definió fisiología restrictiva del injerto mediante un conjunto de hallazgos ecocardiográficos y hemodinámicos, de acuerdo a la definición recomendada por la ISHLT (98).

Se estableció la existencia de *disfunción sistólica de ventrículo derecho* en caso de que ésta fuese descrita como tal en el informe de ecocardiografía o en presencia de una TAPSE menor o igual a 15 mm.

El diagnóstico de *pericarditis constrictiva* se realizó en base a los hallazgos típicos del estudio hemodinámico, o la presencia de signos altamente sugestivos en los estudios de imagen como el ecocardiograma, la tomografía computarizada o la resonancia nuclear magnética.

Otras patologías cardíacas específicas –p. ej., amiloidosis cardíaca– se asumieron como la causa más probable de la disfunción tardía del injerto en aquellos casos en los que así lo reflejaba el informe de alta hospitalaria.

La variable de desenlace principal del estudio fue la supervivencia libre de muerte o retrasplante cardiaco en el seguimiento a largo plazo tras la primera hospitalización por

disfunción tardía del injerto. Como eventos clínicos secundarios, se analizaron también la supervivencia global y la incidencia de rehospitalizaciones por descompensación de IC.

Análisis estadístico

En este trabajo, las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar (DS), y las variables categóricas como proporciones. Para las comparaciones entre grupos, se empleó el método de Chi-cuadrado en el caso de las primeras, y, en función de su adecuación a la normalidad, los test T-student ó Mann-Whitney en el caso de las segundas.

El seguimiento de los pacientes del estudio se extendió desde la fecha del TC hasta la fecha de muerte ó, en su caso, hasta la fecha de retrasplante cardíaco. Los pacientes vivos que no requirieron un retrasplante fueron seguidos hasta el día 31 de agosto de 2016. No se registraron pérdidas de seguimiento, de modo que al final del mismo se conocía el estado vital de todos los sujetos del estudio.

Tal y como se ha detallado en el apartado correspondiente, uno de los objetivos principales de este trabajo fue el estudio de la ocurrencia de hospitalización por disfunción tardía del injerto en el seguimiento a largo plazo tras el TC. La tasa de incidencia de dicha complicación y sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%) se calcularon mediante el método exacto, con el software Epidat 4.1 (Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia). La probabilidad acumulada de hospitalización por disfunción tardía del injerto de nueva aparición en el seguimiento a largo plazo tras el TC se representó gráficamente mediante curvas *1-supervivencia* de Kaplan-Meier.

Empleamos un análisis de riesgos proporcionales de Cox multivariable para explorar potenciales factores clínicos basales (pre-trasplante) relacionados con el riesgo de desarrollar disfunción tardía del injerto en el seguimiento a largo plazo. En un primer paso, se estudió la asociación univariable entre diversas características basales, tanto del receptor como del donante, con la ocurrencia de disfunción tardía del injerto. En un segundo paso, se introdujeron en un modelo multivariable “por pasos hacia atrás” con un criterio de salida “p-out” <0.05 todas las variables clínicas basales que habían demostrado una asociación estadísticamente significativa ($p <0.05$) con el riesgo de desarrollar disfunción tardía del injerto en el análisis univariable. Las variables retenidas en el modelo final se consideraron predictores independientes de esta complicación.

La variable de desenlace principal del estudio fue la supervivencia libre de retransplante cardiaco tras la primera hospitalización por disfunción tardía del injerto. Se analizaron también, como desenlaces secundarios, la supervivencia global y la incidencia de rehospitalización por IC descompensada después de la primera hospitalización por disfunción tardía del injerto. Las curvas de supervivencia libre del evento primario y de los dos eventos secundarios del estudio se construyeron mediante el método de Kaplan-Meier, tanto en la cohorte global, como en subgrupos de pacientes en función de la causa subyacente del cuadro –ej: vasculopatía del injerto presente vs. ausente; rechazo celular vs. rechazo mediado por anticuerpos; FEVI conservada vs. deprimida vs. intermedia–.

Siguiendo un proceso similar al descrito para la identificación de predictores clínicos relacionados con el riesgo de desarrollar disfunción tardía del injerto tras el TC, se empleó el método de riesgos proporcionales de Cox para la identificación de factores clínicos asociados con el pronóstico de los receptores de TC tras su primera hospitalización por disfunción

tardía del injerto. En este caso, las variables introducidas en el modelo multivariable “por pasos hacia atrás” fueron aquellas características clínicas de los receptores de TC en el momento de su primera hospitalización por disfunción tardía del injerto que mostraron una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con el evento primario o, en su caso, con cada uno de los eventos secundarios del estudio en el seguimiento a largo plazo tras el diagnóstico.

En todos los análisis, se estableció arbitrariamente un nivel de significación $p < 0.05$. Con la excepción del cálculo de la tasa de incidencia de disfunción tardía del injerto, que, como ya se ha comentado, se realizó con el software Epidat 4.1, todos los restantes análisis estadísticos de este trabajo se realizaron con el software SPSS 20.

Tamaño muestral

Dado el carácter observacional y retrospectivo de este estudio de investigación, no se ha realizado una estimación previa del tamaño muestral, sino que este ha sido definido por el reclutamiento de todos los pacientes que han cumplido los criterios de inclusión a lo largo del periodo del estudio.

Asumiendo como población diana los ~ 100.000 pacientes que han recibido un trasplante cardiaco a nivel mundial y un nivel de confianza del 95%, la muestra de 547 pacientes analizada conferiría una precisión de $\pm 3.8\%$ para estimar la incidencia poblacional de disfunción tardía del injerto durante el seguimiento a largo plazo. Asimismo, la muestra de 178 receptores de trasplante cardiaco hospitalizados por disfunción tardía del injerto conferiría una precisión de $\pm 6.9\%$ para estimar la incidencia poblacional de muerte ó retrasplante cardiaco tras el diagnóstico de dicha entidad.

RESULTADOS

RESULTADOS

Incidencia de disfunción tardía del injerto tras el trasplante cardiaco

Desde abril de 1991 a diciembre de 2014, 632 pacientes con edad ≥ 16 años recibieron un primer TC no multiorgánico en el CHUAC. Durante el periodo postoperatorio intrahospitalario inmediato tras el TC fallecieron 85 pacientes (13.4%), que fueron excluidos de esta investigación siguiendo el protocolo descrito en el apartado de Metodología. Así pues, la población del estudio comprendió un total de 547 pacientes.

Durante un periodo de seguimiento medio de 8.4 ± 6 años, 178 (32.5%) receptores de TC fueron hospitalizados por disfunción tardía del injerto de nueva aparición. La tasa de incidencia de hospitalización por disfunción tardía del injerto en la población del estudio fue de 3.6 casos (CI 95% 3.1–4.2) por 100 pacientes-año. La Figura 13 representa el diagrama de flujo del estudio.

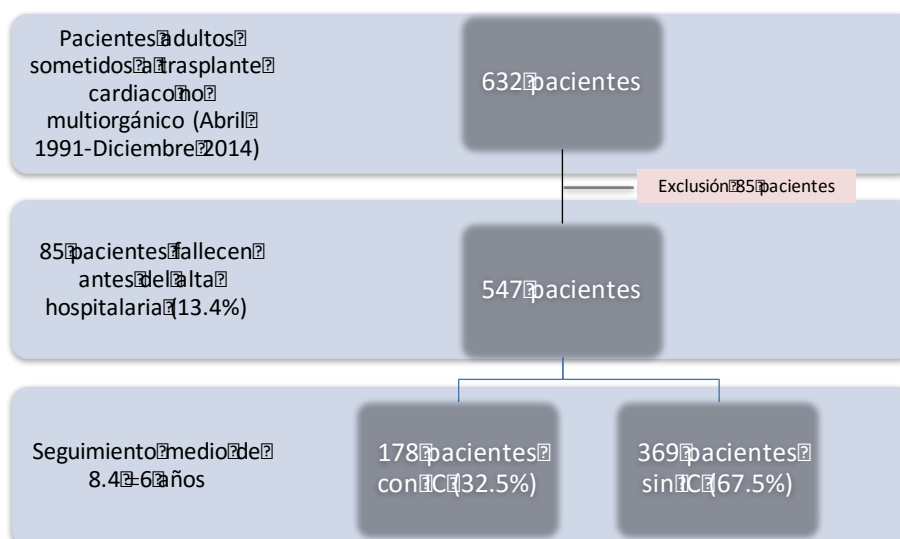


Figura 13. Diagrama de flujo del estudio.

Mediante el método de Kaplan-Meier se estimó una probabilidad acumulada de hospitalización por disfunción tardía del injerto de nueva aparición de 4.5%, 15.2%, 29.3%, 41.6% y 57.9% a 1, 5, 10, 15 y 20 años de seguimiento tras el TC, respectivamente. La Figura 14 muestra una representación gráfica de la probabilidad acumulada de hospitalización por disfunción tardía del injerto durante el seguimiento a largo plazo tras el TC en la población del estudio.

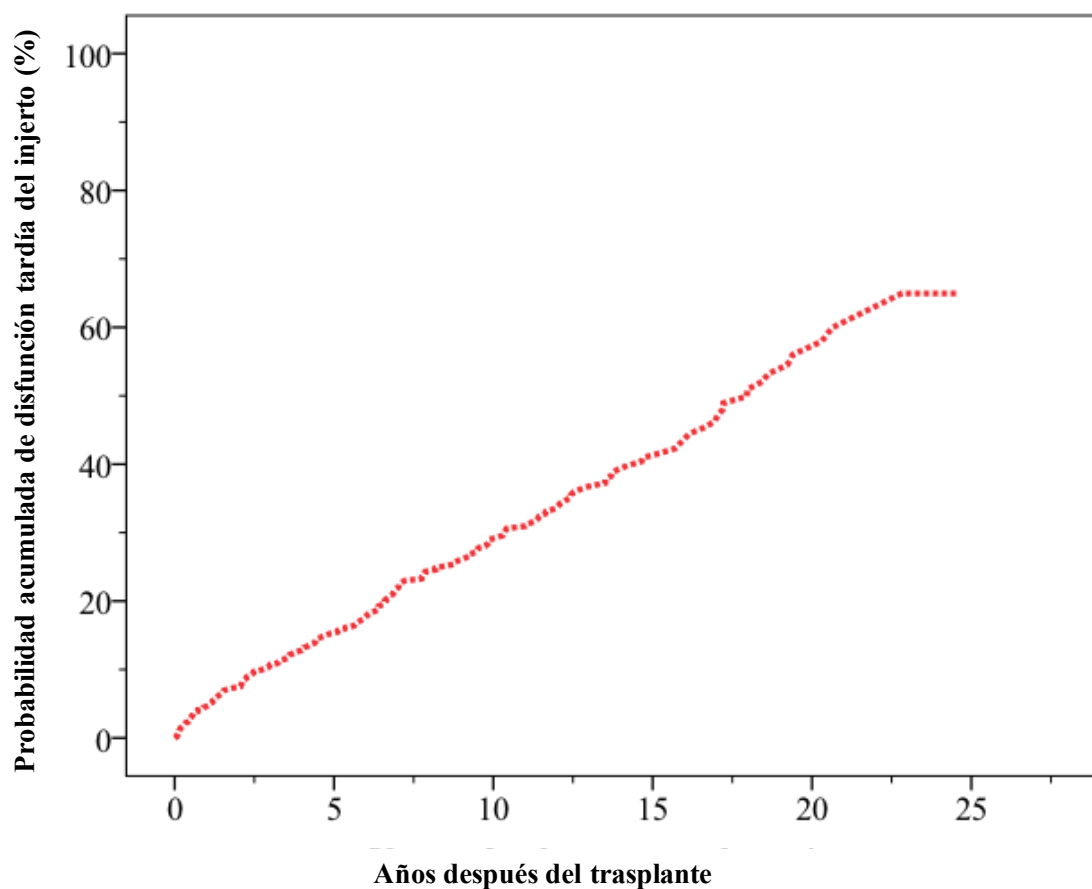


Figura 14. Probabilidad acumulada de hospitalización por disfunción del injerto de nueva aparición en 547 receptores de trasplante cardiaco que sobrevivieron al periodo postoperatorio precoz: análisis de Kaplan-Meier

Características clínicas basales de los receptores con y sin disfunción tardía del injerto en el seguimiento

En la Tabla 7 se muestran las características clínicas basales (pre-trasplante) de los receptores presentaron disfunción tardía del injerto a lo largo del seguimiento y de los receptores que no la presentaron (“controles”).

Puede apreciarse como los pacientes que desarrollaron disfunción del injerto tardía en el seguimiento a largo plazo tras el TC presentaban una mayor prevalencia de DM, obesidad y broncopatía crónica antes de la intervención que los pacientes que no presentaron dicha complicación; por el contrario, el empleo de soporte inotrópico, ventilación mecánica y soporte circulatorio mecánico antes del TC eran menos frecuentes en el grupo de pacientes que presentaron disfunción tardía del injerto a largo plazo.

El régimen inmunosupresor basal de los pacientes que presentaron disfunción tardía del injerto a largo plazo incluía con mayor frecuencia azatioprina, mientras que el uso de micofenolato mofetilo fue más frecuente entre los pacientes que no desarrollaron disfunción tardía del injerto a largo plazo. Por último, cabe destacar que el ratio de peso donante / receptor fue significativamente menor entre los pacientes que presentaron disfunción tardía del injerto.

Tabla 7. Comparación de las características clínicas basales (pretrasplante) de los pacientes hospitalizados por disfunción del injerto con respecto al resto de la cohorte. CMV, Citomegalovirus.

	Disfunción del injerto (n=178)	Controles (n=369)	P
Receptores			
Edad (años)	54.8 ± 11.5	54.5 ± 11.3	0.787
Índice de masa corporal (kg/m ²)	26.6 ± 3.9	25.5 ± 3.9	0.005
Receptor mujer	16.9%	16.3%	0.861
Año de trasplante			0.001
1991-1998	50.6%	33.9%	
1999-2006	32.6%	39.3%	
2007-2014	16.9%	26.8%	
Cardiopatía subyacente			0.952
Isquémica	39.9%	41.2%	
Dilatada	45.5%	44.2%	
Otras	14.6%	14.6%	
Cirugía cardiaca previa	21.3%	22.2%	0.817
Diabetes mellitus	17.4%	11.4%	0.052
Hipertensión arterial	49.4%	43.4%	0.181
Hipercolesterolemia	12.4%	22.2%	0.007
Fumador ó ex-fumador	52.8%	54.7%	0.671
Broncopatía crónica	7%	2.2%	0.021
Neoplasia	1.7%	1.9%	0.863
Serología positiva para CMV	84.8%	84%	0.805
Tratamiento inotrópico	12.9%	24.1%	0.002
Asistencia mecánica circulatoria	10.7%	18.4%	0.020
Ventilación mecánica	5.6%	13.8%	0.004
Creatinina (mg/dl)	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.4	0.976

	Disfunción del injerto (n=178)	Controles (n=369)	P
Bilirrubina (mg/dl)	1.3 ± 0.8	1.2 ± 0.9	0.240
Gradiente transpulmonar (mm Hg)	8.9 ± 4.6	8.2 ± 4.2	0.09
Donantes			
Donante mujer	25.8%	23.8%	0.625
Discordancia de sexo donante/receptor	23.6%	29.8%	0.128
Edad del donante (años)	36.6 ± 13.3	37.5 ± 13.9	0.487
Ratio peso donante/receptor (%)	100.4 ± 21.4	106 ± 20.6	0.005
Tiempo de isquemia (min)	184 ± 79.3	188.2 ± 75	0.542
Tiempo de bypass (min)	121.3 ± 29.6	119 ± 32	0.433
Inmunosupresión basal			
Terapia de inducción	99.3%	99.4%	1
Esteroides	100%	100%	1
Ciclosporina A	83.1%	79.4%	0.300
Tacrolimus	15.2%	20.1%	0.168
Azatioprina	52.8%	33.9%	<0.001
Micofenolato mofetilo	44.9%	64%	<0.001
Sirolimus o Everolimus	3.4%	2.2%	0.401
Eventos en el postoperatorio			
Disfunción primaria del injerto	11.8%	10%	0.529
Reintervención quirúrgica	7.9 %	7.3%	0.820
Infección postoperatoria	16.9%	20.6%	0.300

Factores de riesgo para el desarrollo de disfunción tardía del injerto tras el trasplante cardiaco

En el análisis univariable de regresión de Cox, la DM previa al TC, un mayor índice de masa corporal, un mayor gradiente transpulmonar previo al TC y un menor ratio % de peso donante/receptor se asociaron con un incremento significativo del riesgo de desarrollar disfunción tardía del injerto en el seguimiento. Por el contrario, el uso de ciclosporina como régimen inmunosupresor basal, la discordancia de sexo donante-receptor, el antecedente de soporte inotrópico preoperatorio y el antecedente de ventilación mecánica preoperatoria se asociaban con un menor riesgo de presentar dicha complicación, tal y como se muestra en la Tabla 8.

Sin embargo, tan sólo la DM previa al TC (HR 1.75 CI 95% 1.16–2.63; $p=0.008$), un mayor gradiente transpulmonar (GTP) (HR 1.035 por 1 mm Hg, 95% CI 1.01–1.069, $p=0.041$) y un menor ratio % de peso donante/receptor (HR 0.990, 95% CI 0.982–0.998, $p=0.015$) se mantuvieron como predictores independientes del riesgo de desarrollar disfunción tardía del injerto en el modelo multivariable construido mediante el método por pasos hacia atrás (Tabla 9).

Tabla 8. Variables clínicas basales asociadas con el riesgo desarrollar disfunción tardía del injerto tras el trasplante cardiaco: análisis univariable. CI: intervalo de confianza.

	Hazard Ratio univariable	CI 95%	P
Diabetes mellitus	1.82	1.24–2.69	0.002
Índice masa corporal (kg/m ²)	1.059	1.021–1.099	0.002
Ratio % peso donante-receptor*	0.992	0.984–1	0.038
Discordancia sexo donante-receptor **	0.69	0.48–0.97	0.035
Ventilación mecánica antes del trasplante	0.44	0.23–0.83	0.011
Soporte inotrópico antes del trasplante	0.60	0.29–0.93	0.021
Gradiente transpulmonar (mm Hg)	1.037	1.003–1.072	0.031
Ciclosporina en régimen basal	0.64	0.43–0.96	0.032

*Esta variable fue calculada como $100 \times [\text{peso del donante (kg)} / \text{peso del receptor (kg)}]$

** Receptor varón con donante femenino o receptor femenino con donante masculino.

Tabla 9. Variables clínicas basales asociadas con el riesgo desarrollar disfunción tardía del injerto tras el trasplante cardiaco: análisis multivariable. CI: intervalo de confianza.

	Hazard Ratio multivariable	CI 95%	P
Diabetes mellitus	1.75	1.16-2.63	0.008
Ratio % peso donante-receptor*	0.990	0.982–0.998	0.015
Gradiente transpulmonar (mm Hg)	1.035	1.001–1.069	0.041

*Esta variable fue calculada como $100 \times [\text{peso del donante (kg)} / \text{peso del receptor (kg)}]$

En la figura 15 se muestran las curvas de probabilidad acumulada de hospitalización por disfunción tardía del injerto en receptores diabéticos vs. no diabéticos (log Rank $p=0.002$).

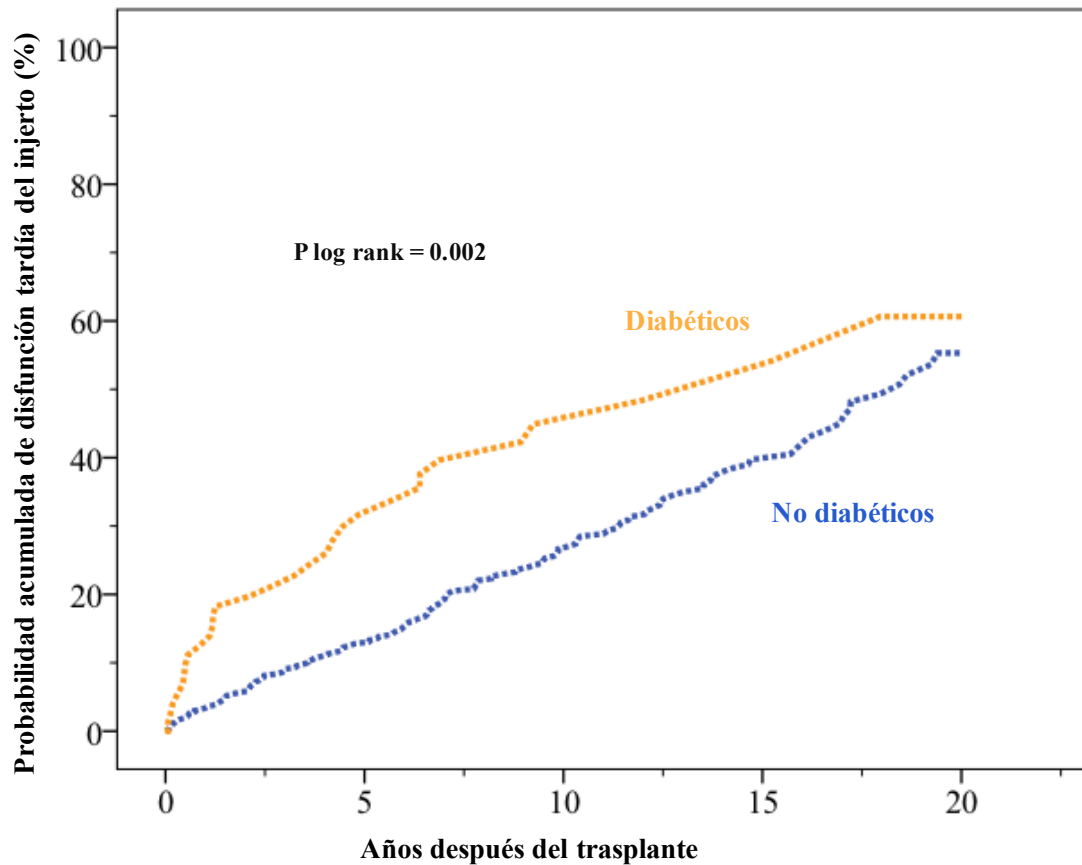


Figura 15. Probabilidad acumulada de hospitalización por disfunción tardía del injerto en receptores de trasplante cardiaco con y sin historia de diabetes mellitus previa a dicha intervención: curva 1-supervivencia de Kaplan-Meier.

En la Figura 16 se muestran las curvas de probabilidad acumulada de hospitalización por disfunción tardía del injerto en receptores con gradiente transpulmonar ≥ 12 vs. receptores con gradiente transpulmonar <12 mm Hg (log rank $p = 0.047$) antes del TC.

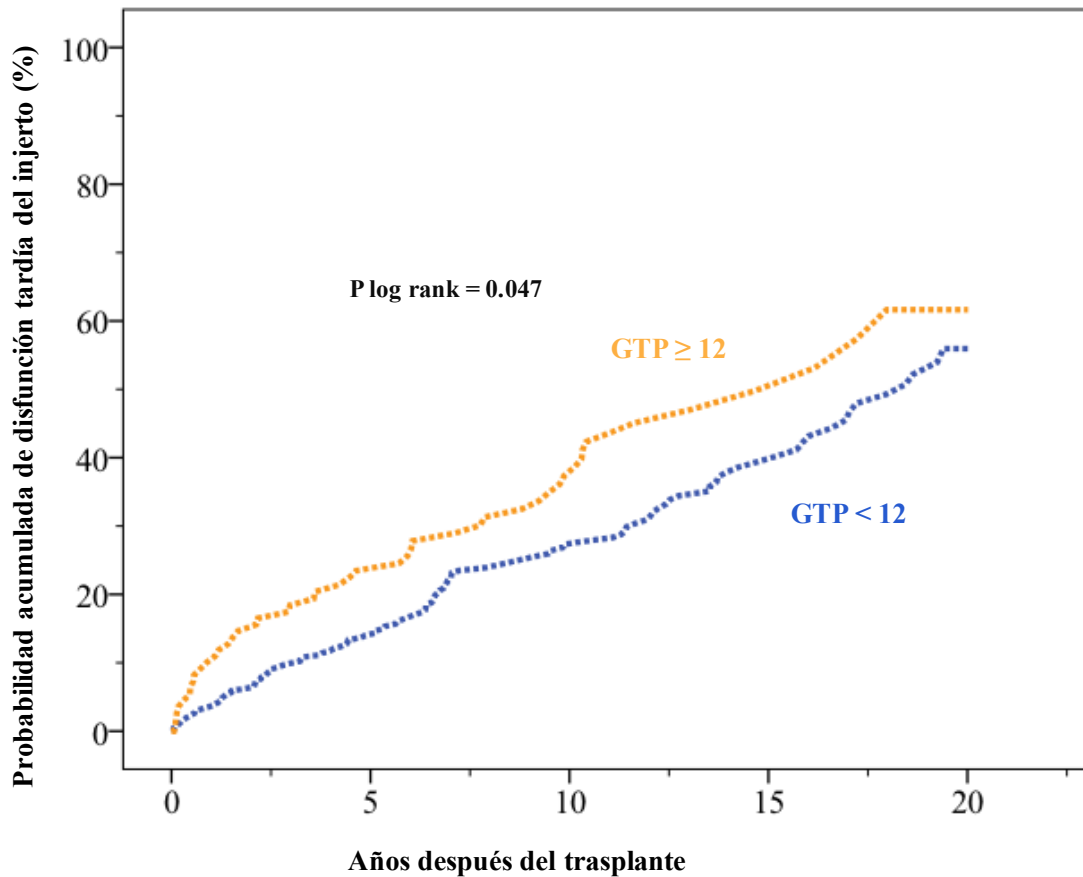


Figura 16. Probabilidad acumulada de hospitalización por disfunción tardía del injerto en receptores con gradiente transpulmonar normal (<12 mm Hg) o elevado (≥ 12 mm Hg) antes del trasplante cardiaco: análisis de Kaplan-Meier. GTP, gradiente transpulmonar.

En la Figura 17 se muestran las curvas de probabilidad acumulada de hospitalización por disfunción tardía del injerto en diferentes categorías de pacientes en función del ratio de peso donante/receptor en el momento del TC (log rank $p = 0.003$).

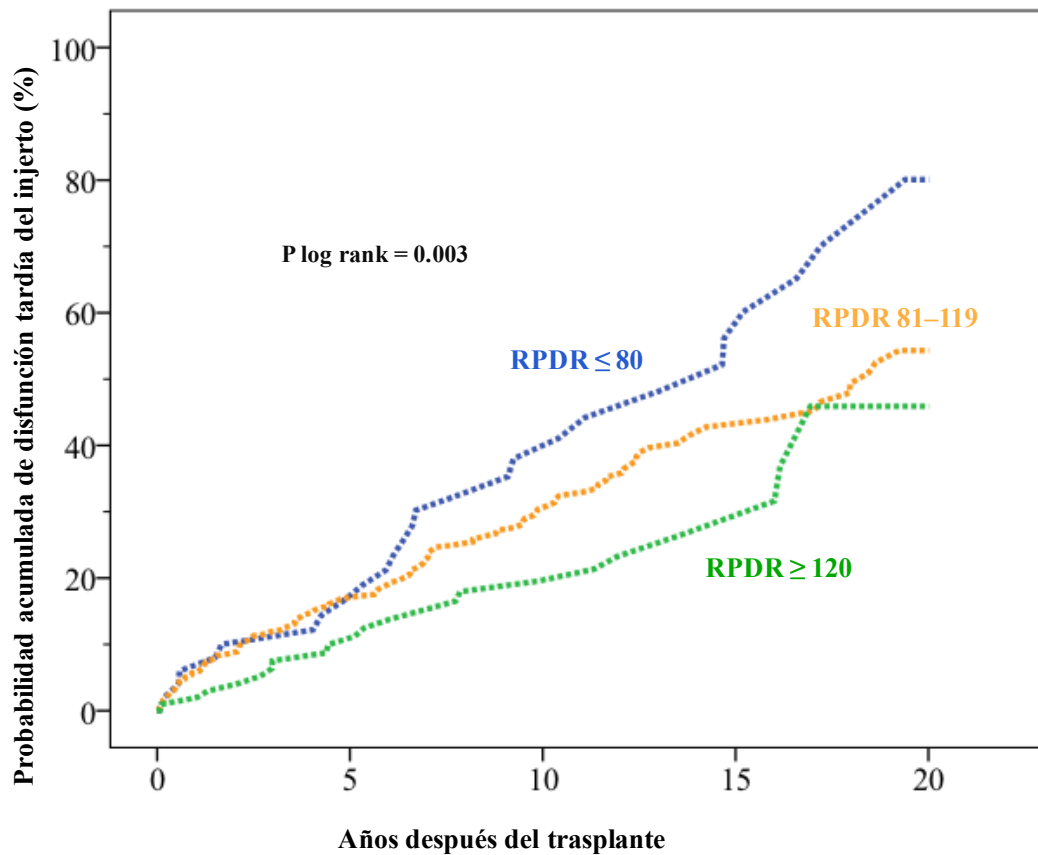


Figura 17. Probabilidad acumulada de hospitalización por disfunción del injerto de nueva aparición en función de categorías basadas en la ratio % de peso donante/receptor: análisis de Kaplan-Meier. RPDR, ratio de peso donante receptor.

Presentación clínica de los pacientes con disfunción tardía del injerto cardiaco

En las Tablas 10 y 11 se muestran las características clínicas de los pacientes del estudio que desarrollaron disfunción tardía del injerto cardiaco, consideradas en el momento de su primera hospitalización por este motivo. La edad media en el momento del diagnóstico de la disfunción del injerto era de 61.4 ± 12.1 años, con un tiempo medio transcurrido desde el TC de 6.9 ± 5.5 años (rango 23 días a 22.8 años).

Tal y como muestra la Tabla 10, los receptores de TC con disfunción del injerto de nueva aparición presentaban en la mayoría de los casos una clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) avanzada, y signos exploratorios de congestión. En el 9% de los pacientes, el debut clínico de del cuadro se produjo en la forma extrema de shock cardiogénico.

Cabe destacar que un 65.7% de los pacientes habían presentado al menos un episodio de rechazo agudo del injerto después del TC que había requerido tratamiento específico. La duración media del ingreso hospitalario por disfunción del injerto de nuevo diagnóstico fue de 13.8 ± 11.5 días.



Tabla 10. Presentación clínica de los 178 receptores de TC hospitalizados por disfunción tardía del injerto de nueva aparición.

Edad (años)	61.4 ± 12.1
Tiempo desde trasplante (años)	6.9 ± 5.5
Estancia media hospitalaria (días)	13.8 ± 11.5
Diabetes mellitus	33.1%
Hipertensión arterial	56.2%
Historia de rechazo del injerto	65.7%
Historia de infección por CMV	22.5%
Clase NYHA III o IV	89.4%
Congestión pulmonar	86.5%
Congestión sistémica	83.7%
Shock cardiogénico	9%
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	121.3 ± 19.9
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	97.7 ± 16
Fibrilación o flutter auricular	9%

En la Tabla 11 se muestran en detalle los parámetros analíticos, ecocardiográficos y hemodinámicos en los pacientes hospitalizados por disfunción del injerto de nueva aparición. Cabe destacar que la FEVI estaba conservada ($\geq 50\%$) en la mayoría de los casos (60.1%). La prevalencia de FEVI en rangos intermedios (40 a 49%) y FEVI deprimida ($<40\%$) fue del 20.8% y 19.1%, respectivamente. Tan sólo 15.2% de los pacientes con disfunción tardía del injerto presentaban dilatación de ventrículo izquierdo, definida como un diámetro telediastólico ≥ 55 mm. La disfunción sistólica de ventrículo derecho y la fisiología restrictiva fueron hallazgos frecuentes, que se objetivaron en 56.2% y 41.6% pacientes, respectivamente. En la Figura 18 se muestra la distribución de la FEVI en el momento de la primera hospitalización por disfunción tardía del injerto cardiaco.

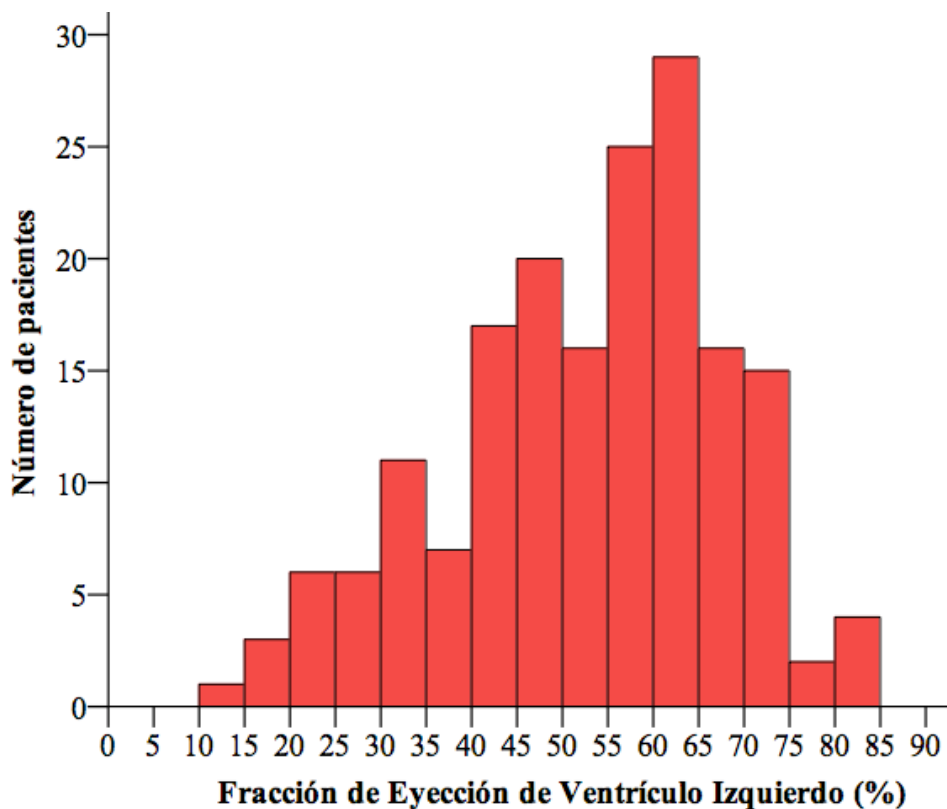


Figura 18. Distribución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en 178 receptores de trasplante cardiaco hospitalizados por disfunción tardía del injerto de nueva aparición.

Tabla 11. Pruebas de laboratorio, ecocardiografía y datos hemodinámicos en el momento de la hospitalización por disfunción del injerto de nueva aparición. FEVI, fracción de eyección de ventrículo izquierdo. PAP, presión arterial pulmonar. PCP, presión capilar pulmonar. TAPSE, Excursión sistólica del anillo tricuspídeo.

Laboratorio	
Creatinina (mg/dl)	2.0 ± 1.1
Bilirrubina (mg/dl)	0.8 ± 0.9
Hemoglobina (g/dl)	11.9 ± 1.9
Albumina (g/dl)	4.1 ± 2.7
Sodio (mEq/l)	138.6 ± 4
Ecocardiograma	
LVEDD (mm)	48.1 ± 6.8
LVEDD ≥ 55 mm	15.2%
Hipertrofia ventricular izquierda	30.3%
Fisiología restrictiva	56.2%
FEVI	51.9 ± 15.3
Grupos de FEVI	
<40%	19.1%
40-49%	20.8%
≥50%	60.1%
TAPSE (mm)	14.3 ± 3.6
TAPSE < 15 mm	41.6%
Parámetros hemodinámicos	
Presión venosa central (mm Hg)	15.2 ± 7
PAP sistólica (mm Hg)	41.4 ± 11.6
PAP media (mm Hg)	25.2 ± 8.4
PCP media (mm Hg)	19.8 ± 8.4
Índice cardiaco (l/min/m ²)	2.4 ± 0.7

Causas de disfunción tardía del injerto cardiaco

En este trabajo, dispusimos de información sobre la presencia o ausencia de EVI a partir de angiografía coronaria y/o estudio necrópsico en 168 (94.4%) de los 178 pacientes que fueron hospitalizados por disfunción tardía del injerto de nueva aparición. Además, en 158 (88.8%) pacientes se disponía de una evaluación del grado de rechazo del injerto a partir del estudio anatomopatológico de muestras de BEM. Estos hallazgos se muestran en la Figura 19.

En total, 90 pacientes (50.6%) hospitalizados por disfunción tardía del injerto presentaban vasculopatía del injerto grado ISHLT CAV ≥ 1 en el momento del ingreso. Además, se detectaron signos de rechazo agudo celular grado ISHLT $\geq 1R$ en 80 (44.9%) pacientes y signos de rechazo mediado por anticuerpos pAMR ≥ 1 en 34 (19.2%) pacientes.

En 44 (24.7%) pacientes con un nuevo diagnóstico de disfunción tardía del injerto se detectó la presencia simultánea de vasculopatía del injerto y rechazo agudo celular y/ó rechazo mediado por anticuerpos. Por el contrario, en 32 (18%) pacientes no pudo demostrarse la presencia de ninguna de estas tres entidades.

Una pequeña proporción de pacientes hospitalizados por disfunción tardía del injerto presentaba otras causas subyacentes diferentes a la vasculopatía coronaria y el rechazo. Así, el clínico responsable atribuyó el cuadro clínico de IC a pericarditis constrictiva en 9 casos, a derrame pericárdico severo en 3 casos, a toxicidad alcohólica en 1 caso, y a infiltración miocárdica por amiloidosis AL en 1 caso.

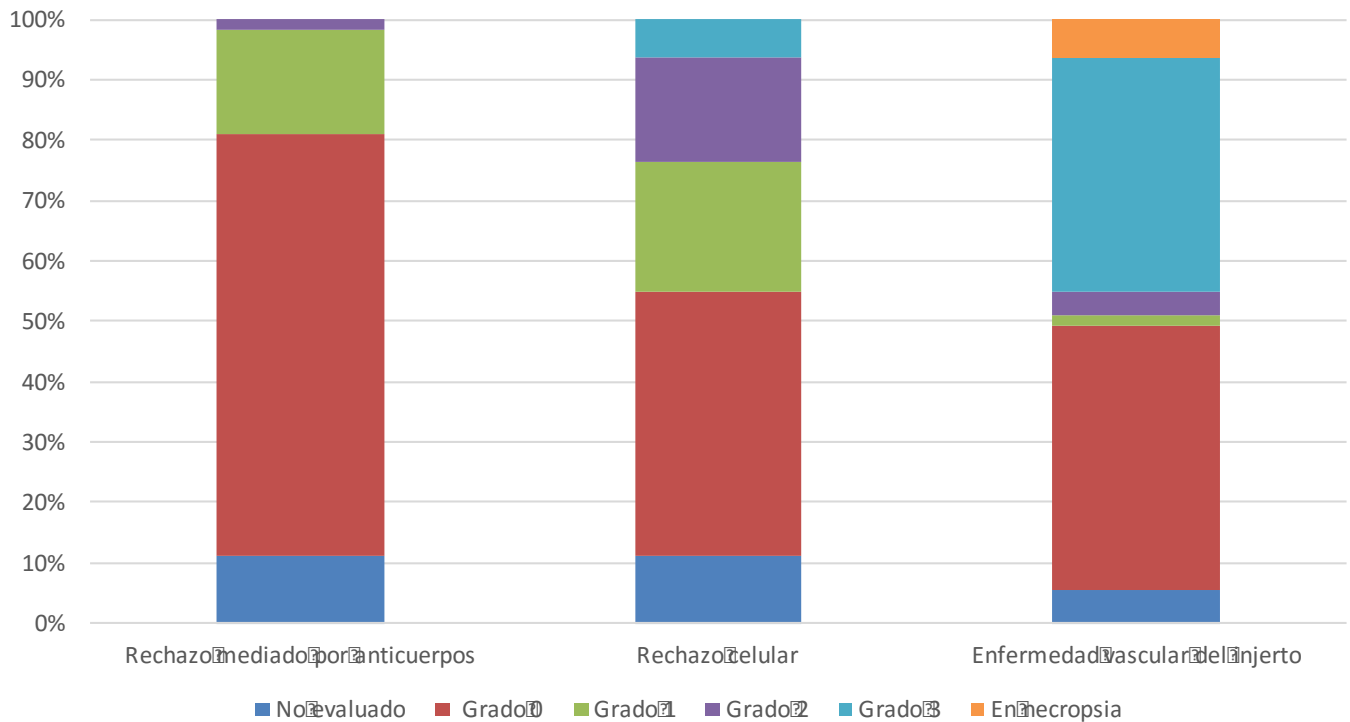


Figura 19. Grado de rechazo agudo celular, rechazo agudo humoral y vasculopatía coronaria en los pacientes hospitalizados por disfunción tardía del injerto cardiaco. La gradación de cada una de las tres entidades se realizó de acuerdo a los criterios de consenso de la ISHLT (39) (98) (99)

Tratamiento de los pacientes con disfunción tardía del injerto cardiaco

La Tabla 12 muestra un resumen del tratamiento que recibieron los pacientes que fueron hospitalizados por disfunción tardía del injerto cardiaco de nueva aparición.

En 108 (60.7%) pacientes se administraron bolos de corticoesteroides endovenosos para cubrir la posibilidad de un rechazo agudo del injerto, bien en base a los hallazgos anatomopatológicos o de modo empírico. La gammaglobulina antitimocítica y el Muroonab-Cd3 se administraron, respectivamente, a 4 (2.2%) y 3 (1.7%) pacientes con rechazo agudo celular severo refractario a corticoesteroides.

Se realizó plasmaféresis a 34 (19.1%) receptores que presentaban signos inmunopatológicos compatibles con rechazo mediado por anticuerpos, considerado en estos casos como el potencial causante del cuadro de disfunción del injerto. En 15 (8.4%) pacientes con rechazo mediado por anticuerpos, también se administró rituximab.

En total, se realizó una modificación significativa del esquema inmunosupresor de mantenimiento en 46 (25.8%) pacientes. La modificación más frecuente fue la sustitución de ciclosporina A por tacrolimus (23 pacientes). En 7 pacientes, se sustituyó la azatioprina por micofenolato mofetilo y en 15 pacientes se inició un inhibidor de la proliferación celular (everolimus ó sirolimus).

Veinticuatro (13.5%) pacientes requirieron soporte inotrópico durante el ingreso hospitalario por disfunción del injerto de nueva aparición. De modo ocasional, algunos pacientes requirieron medidas terapéuticas no farmacológicas como ventilación mecánica, asistencia circulatoria mecánica, revascularización percutánea o implante de marcapasos; en

casos esporádicos, también se realizaron procedimientos quirúrgicos como corrección de valvulopatías o pericardiectomía, tal y como muestra la Tabla 12.

Tabla 12. Tratamiento en los pacientes hospitalizados por disfunción tardía del injerto.

Inmunosupresión	
Corticoides intravenosos	60.7%
Plasmaféresis	19.1%
Rituximab	8.4%
Inmunoglobulina policlonal	0.6%
Muromonab-CD3	1.7%
Gammaglobulina antitimocítica	2.2%
Ciclosporina A	57.3%
Tacrolimus	47.2%
Everolimus o Sirolimus	28.7%
Micofenolato mofetilo	62.9%
Azatioprina	9%
Cambio tratamiento previo	25.8%
Otras terapias	
Diuréticos intravenosos	97.8%
Inotrópicos intravenosos	13.5%
Ventilación mecánica	5.1%
Balón intraaórtico de contrapulsación	1.7%
Marcapasos	5.6%
Desfibrilador implantable	2.2%
Intervención coronaria percutánea	5.1%
Pericardiocentesis	1.7%
Cirugía cardiaca	3.4%

Supervivencia tras el diagnóstico de disfunción tardía del injerto cardiaco

En los 178 receptores de TC que desarrollaron disfunción tardía del injerto, el tiempo de seguimiento a partir de su primera hospitalización por este motivo fue de 3.5 ± 3.9 años. A lo largo de este período, 108 (60.7%) pacientes fallecieron y 10 (5.6%) recibieron un segundo trasplante cardiaco. Trece (7.3%) pacientes fallecieron y 2 (1.1%) fueron retrasplantados en el curso de su primera hospitalización por disfunción tardía del injerto.

La Figura 20 muestra la supervivencia libre de retrasplante cardiaco tras el diagnóstico de disfunción tardía del injerto en los 178 pacientes del estudio que desarrollaron esta complicación. Mediante el método de Kaplan-Meier, se estimó una supervivencia libre de retrasplante cardiaco 1, 5, 10 y 15 años tras el diagnóstico de disfunción tardía del injerto de 72.2%, 38.4%, 18.4%, y 7.5%, respectivamente.



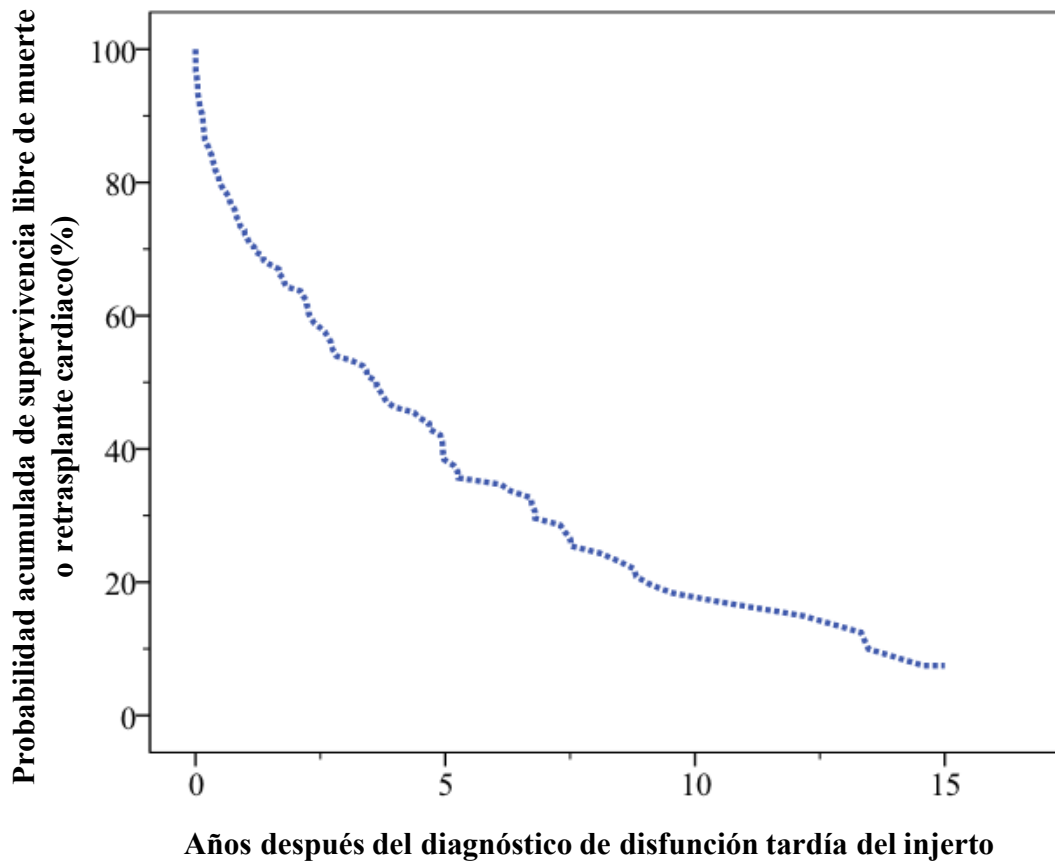


Figura 20. Supervivencia libre de muerte o retrasplante de 178 receptores de trasplante cardiaco tras su primera hospitalización por disfunción tardía del injerto: análisis de Kaplan-Meier.

La Figura 21 muestra la supervivencia global tras el diagnóstico de disfunción tardía del injerto en los 178 pacientes del estudio que desarrollaron esta complicación. Mediante el método de Kaplan-Meier, se estimó una supervivencia global 1, 5, 10 y 15 años tras el diagnóstico de disfunción tardía del injerto de 74.6%, 43.5%, 22.2% and 11.2%, respectivamente.

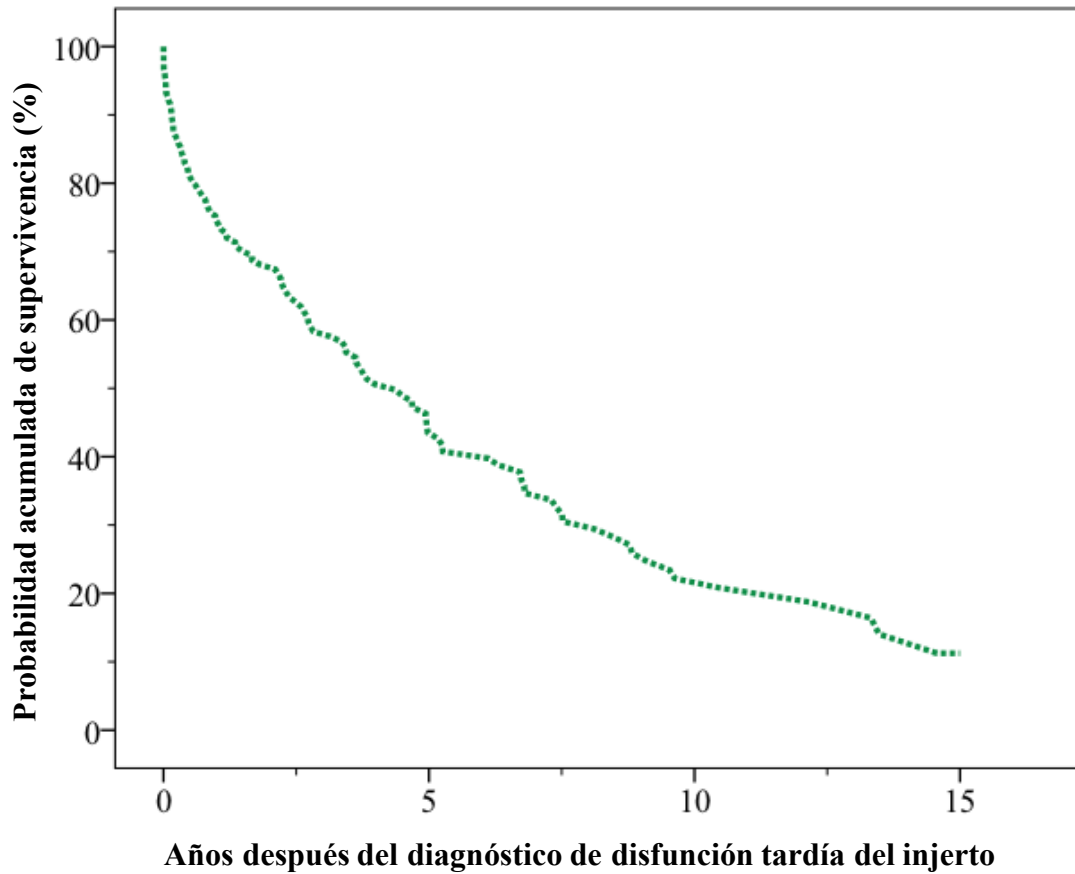


Figura 21. Supervivencia global de 178 receptores de trasplante cardiaco tras su primera hospitalización por disfunción tardía del injerto: análisis de Kaplan-Meier.



Rehospitalizaciones por insuficiencia cardiaca tras el diagnóstico de disfunción tardía del injerto cardiaco

De los 178 receptores de TC que fueron hospitalizados por disfunción tardía del injerto de nueva aparición, 163 (91.6%) fueron dados de alta vivos y sin necesidad de retrasplante en el curso de este primer ingreso.

A lo largo del seguimiento posterior al alta, se produjeron 234 rehospitalizaciones por IC descompensada en 108 (66.3%) de los 163 pacientes. Mediante el método exacto, se estimó una tasa de incidencia de 40.9 (95% IC 36.6–46.1) rehospitalizaciones por IC descompensada por 100 pacientes-año de seguimiento.

La Figura 22 representa la curva de probabilidad acumulada de rehospitalización por IC descompensada tras el primer alta hospitalaria siguiente al diagnóstico de disfunción tardía del injerto de nueva aparición, estimada mediante el método de Kaplan-Meier.

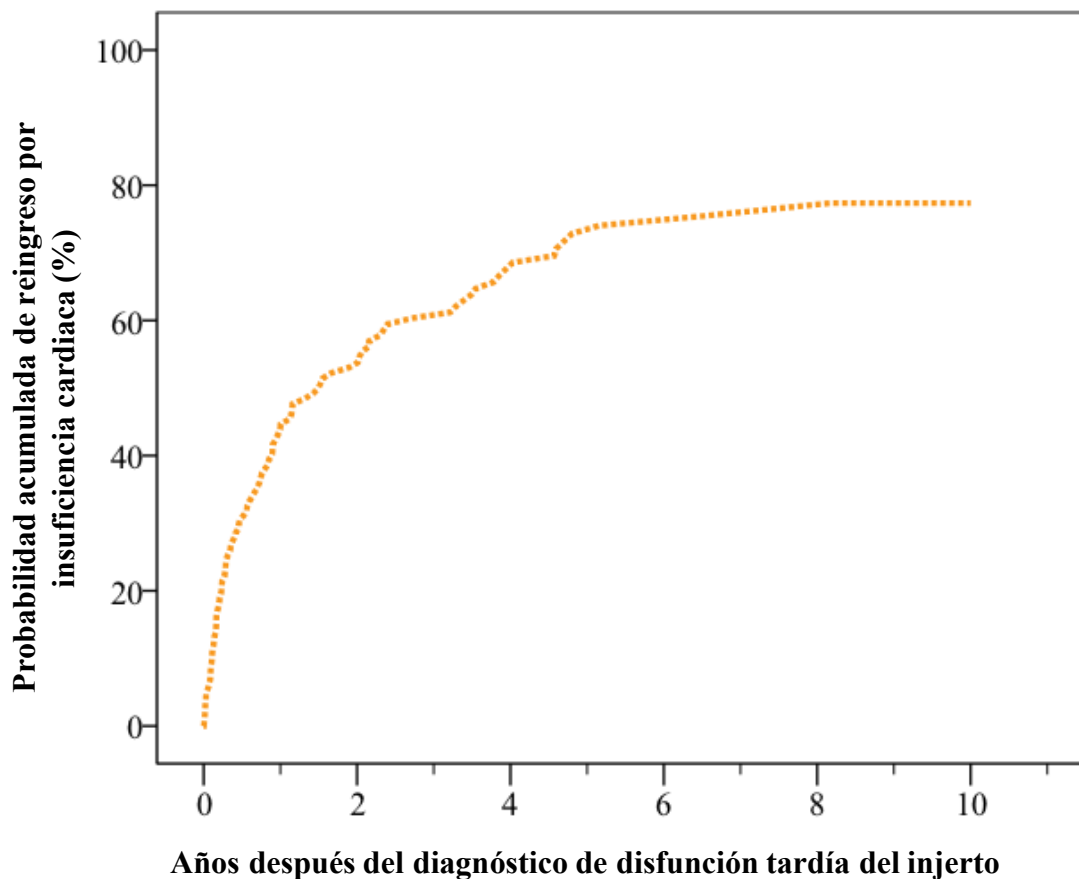


Figura 22 Probabilidad acumulada de rehospitalización por insuficiencia cardíaca en 178 receptores de trasplante cardiaco tras su primer ingreso por disfunción tardía del injerto: análisis de Kaplan-Meier.



Impacto de la disfunción tardía del injerto sobre el pronóstico global de los receptores de trasplante cardiaco

En las Figuras 23 y 24 se representan las curvas de supervivencia libre de retrasplante cardiaco y las curvas de supervivencia global desde el momento de realización del TC, estimadas mediante el método de Kaplan-Meier en receptores que disfunción tardía del injerto en cualquier momento de la evolución tras la intervención (n = 178) y pacientes que nunca presentaron dicha complicación (n = 369, “controles”).

Puede observarse como la supervivencia libre de retrasplante cardiaco (log rank p = 0.003, Figura 23) como la supervivencia global tras el TC (log rank p = 0.022, Figura 9B) fueron significativamente menores en aquellos pacientes que desarrollaron disfunción tardía del injerto en el seguimiento a largo plazo en comparación con los controles que nunca desarrollaron dicha complicación.

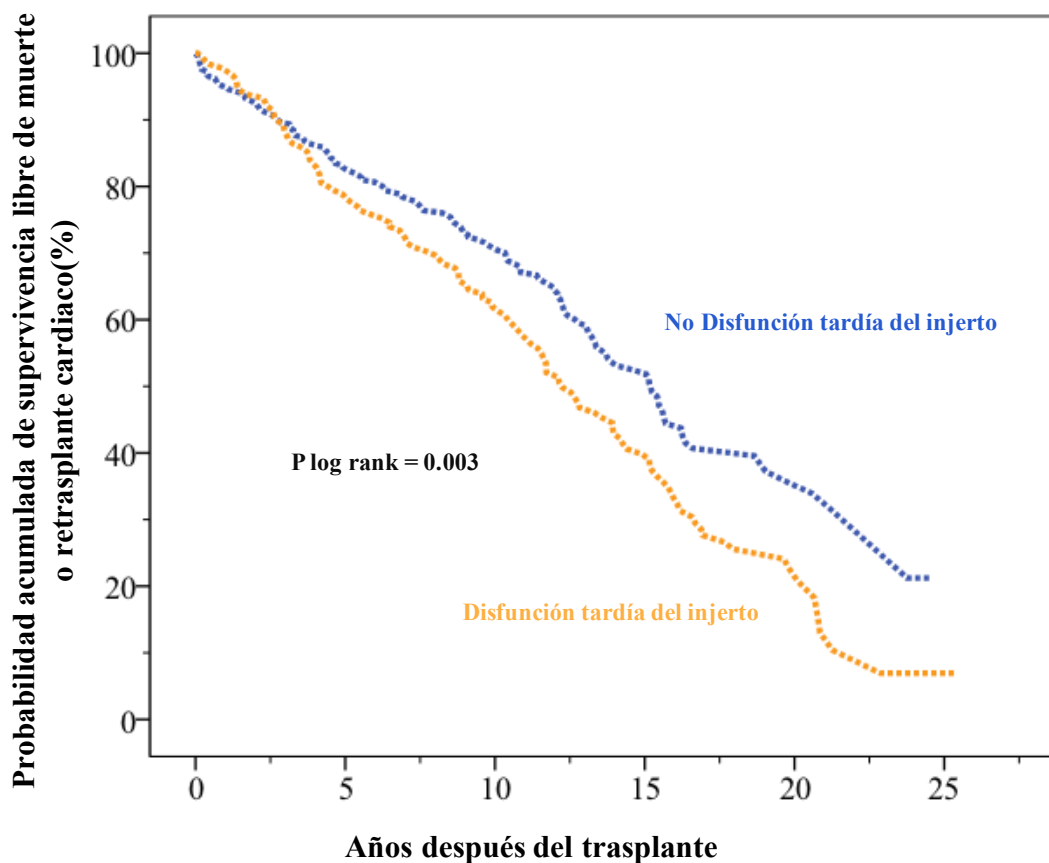


Figura 23. Supervivencia libre de retransplante de 178 receptores de trasplante cardiaco que desarrollaron disfunción tardía del injerto en el seguimiento a largo plazo, comparados con 369 receptores que no presentaron esta complicación: análisis de Kaplan-Meier.

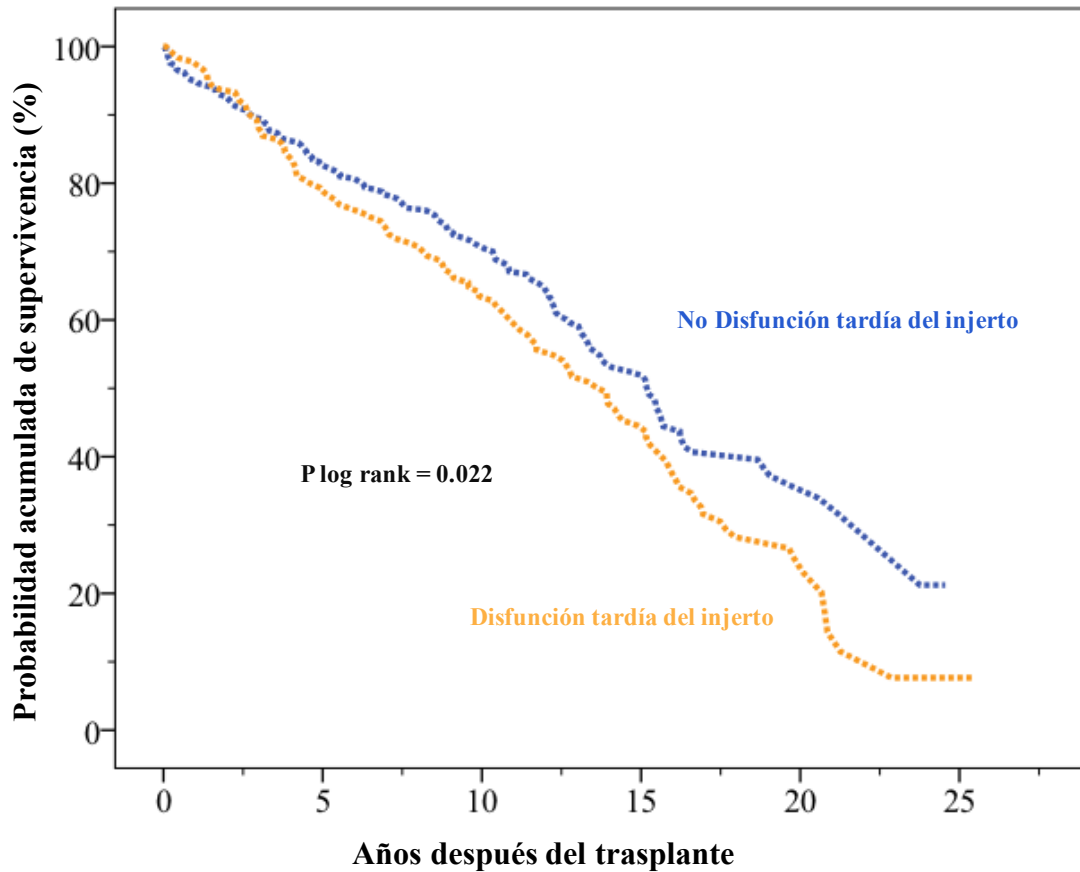


Figura 24. Supervivencia global de 178 receptores de trasplante cardiaco que presentaron disfunción tardía del injerto durante el seguimiento a largo plazo, en comparación con 369 receptores que no presentaron esta complicación: análisis de Kaplan-Meier.

Predictores del pronóstico de los pacientes con disfunción tardía del injerto cardiaco: evento principal

En las Tabla 13 y 14 se muestran los resultados del análisis de regresión de Cox para la identificación de predictores del riesgo de presentar el evento combinado principal del estudio (muerte por cualquier causa o retrasplante cardiaco) tras la primera hospitalización por disfunción tardía del injerto. En el análisis univariable, la presencia de vasculopatía del injerto, la necesidad de inotrópicos durante el ingreso, mayores valores de creatinina sérica, un mayor diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo y menores cifras de FEVI, tensión arterial sistólica y sodio sérico se asociaron de manera estadísticamente significativa con mayor riesgo de presentar dicho evento combinado principal.

En el análisis multivariable por pasos hacia atrás, tan sólo la presencia de vasculopatía del injerto (HR 1.92, CI 95% 1.29–2.85, $p=0.001$), la necesidad de soporte inotrópico (HR 2.90, CI 95% 1.77–4.74, $p<0.001$), un mayor valor de creatinina sérica (HR por 1 mg/dl 1.25, CI 95% 1.06–1.47, $p=0.009$) y menores cifras de sodio sérico (HR por 1 mEq/l 0.95, CI95% 0.90–1, $p=0.042$) y FEVI (HR por 1 unidad % 0.98, CI 95% 0.97–0.99, $p=0.005$) permanecieron en el modelo como predictores independientes del evento combinado principal del estudio muerte o retrasplante cardiaco.

Tabla 13. Factores asociados con el riesgo de muerte por cualquier causa o retrasplante cardiaco en 178 receptores de trasplante cardiaco tras su primer ingreso por disfunción tardía del injerto: regresión de Cox univariable. CI, Intervalo de Confianza; VI, ventrículo izquierdo.

	Hazard Ratio univariable	CI 95%	P
Enfermedad vascular del injerto	1.90	1.29–2.80	0.001
Necesidad de inotrópicos intravenosos	3.30	2.06–5.28	<0.001
Presión arterial sistólica (mm Hg)	0.987	0.877–0.997	0.011
Creatinina (mg/dl)	1.26	1.08–1.48	0.003
Sodio (mEq/l)	0.956	0.914–1	0.049
Fracción eyección VI (%)	0.983	0.971–0.996	0.006
Diámetro telediastólico VI (mm)	1.026	1–1.052	0.047

Tabla 14. Factores clínicos asociados de modo independiente con el riesgo de muerte por cualquier causa o retrasplante en 178 receptores de trasplante cardiaco tras su primer ingreso por disfunción tardía del injerto: análisis por regresión de Cox multivariable. CI, Intervalo de Confianza; VI, ventrículo izquierdo.

	Hazard Ratio multivariable	CI 95%	P
Enfermedad vascular del injerto	1.92	1.29–2.85	0.001
Necesidad de inotrópicos intravenosos	2.90	1.77–4.74	<0.001
Creatinina (mg/dl)	1.25	1.06–1.47	0.009
Sodio (mEq/l)	0.950	0.904–0.998	0.042
Fracción de eyección VI (%)	0.982	0.969–0.994	0.005

En las Figuras 25 y 26 se representan las curvas de supervivencia libre de retrasplante cardiaco durante el seguimiento posterior a la primera hospitalización por disfunción tardía del injerto, estimadas por el método de Kaplan-Meier, en pacientes con vasculopatía del injerto vs. pacientes sin vasculopatía del injerto (p log rank = 0.001, Figura 13) y en base a las tres categorías de FEVI definidas por las Guías de IC de la Sociedad Europea de Cardiología – conservada, deprimida o intermedia– (p log rank = 0.001, Figura 14).

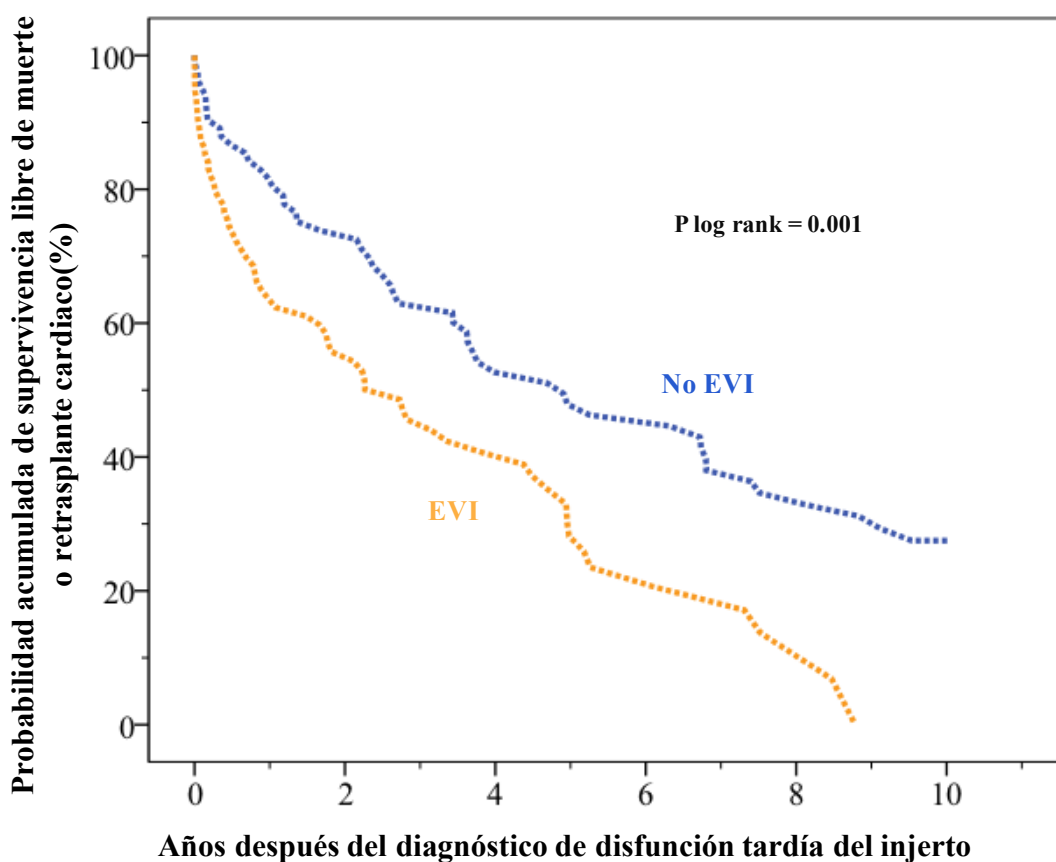


Figura 25. Supervivencia libre de retrasplante cardiaco en 178 receptores de trasplante cardiaco con un primer ingreso por disfunción tardía del injerto, en función de la presencia ó ausencia de vasculopatía coronaria: análisis de Kaplan-Meier. EVI, Enfermedad Vascular del Injerto.

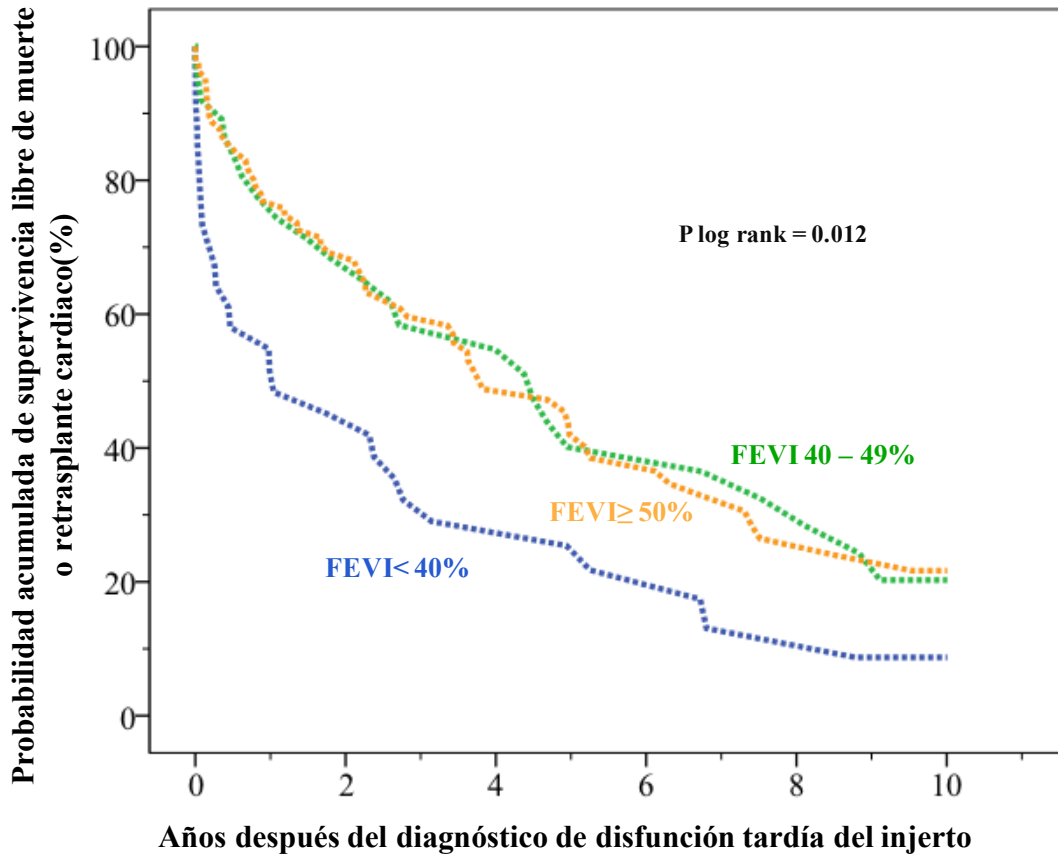


Figura 26 Supervivencia libre de retrasplante cardiaco en 178 receptores de trasplante cardiaco con un primer ingreso por disfunción tardía del injerto, en función del estado de la FEVI en el momento del diagnóstico: análisis de Kaplan-Meier. FEVI: Fracción Eyección Ventrículo Izquierdo.

Cabe destacar, además, que en el subgrupo de pacientes que presentaban evidencia de rechazo del injerto en el momento del ingreso, la presencia de signos inmunopatológicos sugestivos de rechazo mediado por anticuerpos se asoció con una supervivencia libre de retrasplante significativamente menor que la presencia exclusiva de signos de rechazo agudo celular (p log rank = 0.038). Este resultado se muestra gráficamente en la Figura 27.

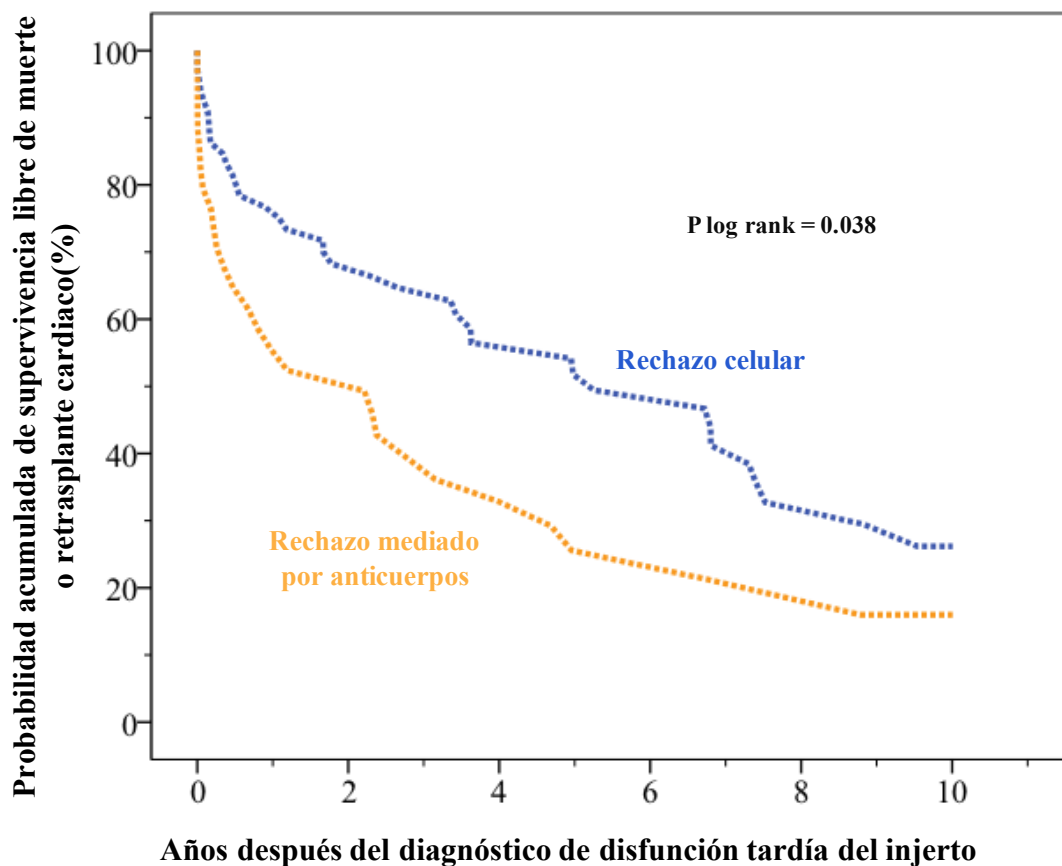


Figura 27. Supervivencia libre de retrasplante cardiaco tras la primera hospitalización del injerto en pacientes con evidencia inmunopatológica de rechazo mediado por anticuerpos (con ó sin rechazo celular asociado) y en pacientes con evidencia aislada de rechazo agudo celular: análisis de Kaplan-Meier.

Predictores del pronóstico de los pacientes con disfunción tardía del injerto cardíaco: eventos secundarios

Presentamos a continuación (Tabla 15 y 16) los resultados del análisis de regresión de Cox para la identificación de predictores de mortalidad por todas las causas tras la primera hospitalización por disfunción del injerto. En el análisis univariable, la presencia de vasculopatía del injerto y/ó rechazo mediado por anticuerpos, la necesidad de inotrópicos durante el ingreso, mayores valores de creatinina sérica y bilirrubina, un mayor diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo y menores cifras de FEVI y sodio sérico se asociaron un incremento significativo del riesgo de mortalidad por cualquier causa.

En el análisis multivariable por pasos hacia atrás, permanecieron en el modelo como predictores de mortalidad por cualquier causa tras la primera hospitalización por disfunción tardía del injerto la presencia de vasculopatía del injerto (HR 1.74, CI 95% 1.14–2.67, $p=0.010$), la necesidad de soporte inotrópico (HR 2.04, CI 95% 1.15–2.92, $p=0.015$), un mayor valor de creatinina sérica (HR por 1 mg/dl 1.27, CI 95% 1.05–1.54, $p=0.014$) y menores valores de sodio sérico (HR por 1 mEq/l 0.93, CI 95% 0.88–0.98, $p=0.011$) y FEVI (HR por 1 unidad % 0.98, CI 95% 0.96–0.99, $p=0.004$).

TABLA 15. Factores clínicos asociados al riesgo de muerte por cualquier causa en 178 receptores de trasplante cardiaco tras su primera hospitalización por disfunción tardía del injerto sintomática: análisis por regresión de Cox univariable. CI, Intervalo de Confianza; VI, ventrículo izquierdo; RMA, rechazo mediado por anticuerpos.

	Hazard Ratio univariable	CI 95%	P
RMA grado ≥ 1	1.63	1.05–2.63	0.029
Enfermedad vascular del injerto	1.49	1.02–2.18	0.041
Necesidad de inotrópicos intravenosos	2.59	1.59–4.21	<0.001
Presión arterial sistólica (mm Hg)	0.987	0.976–0.997	0.015
Creatinina (mg/dl)	1.31	1.11–1.53	0.001
Bilirrubina (mg/dl)	1.31	1.06–1.62	0.011
Sodio (mEq/l)	0.942	0.900–0.985	0.009
Fracción eyección VI (%)	0.981	0.969–0.995	0.006
Diámetro telediastólico VI (mm)	1.034	1.007–1.062	0.014

TABLA 16. Factores clínicos asociados de modo independiente con el riesgo de muerte por cualquier causa en 178 receptores de trasplante cardiaco tras su primera hospitalización por disfunción tardía del injerto sintomática: análisis por regresión de Cox multivariable. CI, Intervalo de Confianza; VI, ventrículo izquierdo.

	Hazard Ratio multivariable	CI 95%	P
Enfermedad vascular del injerto	1.74	1.14–2.67	0.010
Necesidad de inotrópicos intravenosos	2.04	1.15–3.62	0.015
Creatinina (mg/dl)	1.27	1.05–1.54	0.014
Sodio (mEq/l)	0.931	0.881–0.983	0.011
Fracción de eyección de VI (%)	0.978	0.963–0.993	0.004

Por último, las Tabla 17 y 18 muestran el análisis de regresión de Cox dirigido a identificar predictores del riesgo de rehospitalización por IC entre los pacientes que fueron dados de alta vivos y sin retrasplante tras su primer ingreso por disfunción tardía del injerto. Puede observarse como en el análisis univariable, la presencia de vasculopatía del injerto y la necesidad de inotrópicos se asociaron de modo estadísticamente significativo con un mayor riesgo de rehospitalización por IC, mientras que la presencia de rechazo agudo celular se asoció con un menor riesgo de este evento.

En el análisis multivariable por pasos hacia atrás, únicamente la presencia de vasculopatía del injerto (HR 2.02, CI 95% 1.34–3.02, $p=0.001$) y la necesidad de inotrópicos durante el ingreso (HR 2.78, CI 95% 1.02–5.30, $p=0.002$) permanecieron como predictores independientes del riesgo de rehospitalización por IC después del alta hospitalaria.

Tabla 17. Factores clínicos asociados con el riesgo de reingreso por insuficiencia cardiaca en 178 receptores de trasplante cardiaco tras su primera hospitalización por disfunción tardía del injerto: análisis de regresión de Cox univariable. CI, Intervalo de Confianza.

	Hazard Ratio no ajustado	CI 95%	P
Rechazo celular grado $\geq 1R$	0.64	0.43–0.95	0.029
Enfermedad vascular del injerto	2.11	1.41–3.15	<0.001
Necesidad de inotrópicos intravenosos	3.15	1.65–5.99	<0.001

Tabla 18. Factores clínicos asociados de modo independiente con el riesgo de reingreso por insuficiencia cardiaca en 178 receptores de trasplante cardiaco tras su primera hospitalización por disfunción tardía del injerto: análisis de regresión de Cox multivariable; CI, Intervalo de Confianza.

	Hazard Ratio multivariable	CI 95%	P
Enfermedad vascular del injerto	2.02	1.34–3.02	0.001
Necesidad de inotrópicos intravenosos	2.78	1.46–5.30	0.002



Evolución de la incidencia y el pronóstico de la disfunción tardía del injerto cardiaco a lo largo de diferentes eras temporales

En la Figura 28 se muestra la probabilidad acumulada de hospitalización por disfunción tardía del injerto cardiaco en el seguimiento a largo plazo, clasificando a los pacientes del estudio en tres periodos temporales en función del año en el que se realizó el trasplante cardiaco. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, ni en el análisis univariable mediante el test de rangos logarítmicos ($p = 0.637$), ni tampoco cuando la era del trasplante se incluyó como co-variable en el modelo de regresión de Cox presentado en la Tabla 9 (era 2 vs. era 1: HR 0.79, CI 95% 0.56–1.11; era 3 vs. era 1: HR 1.34; CI 95% 0.86–2.09).

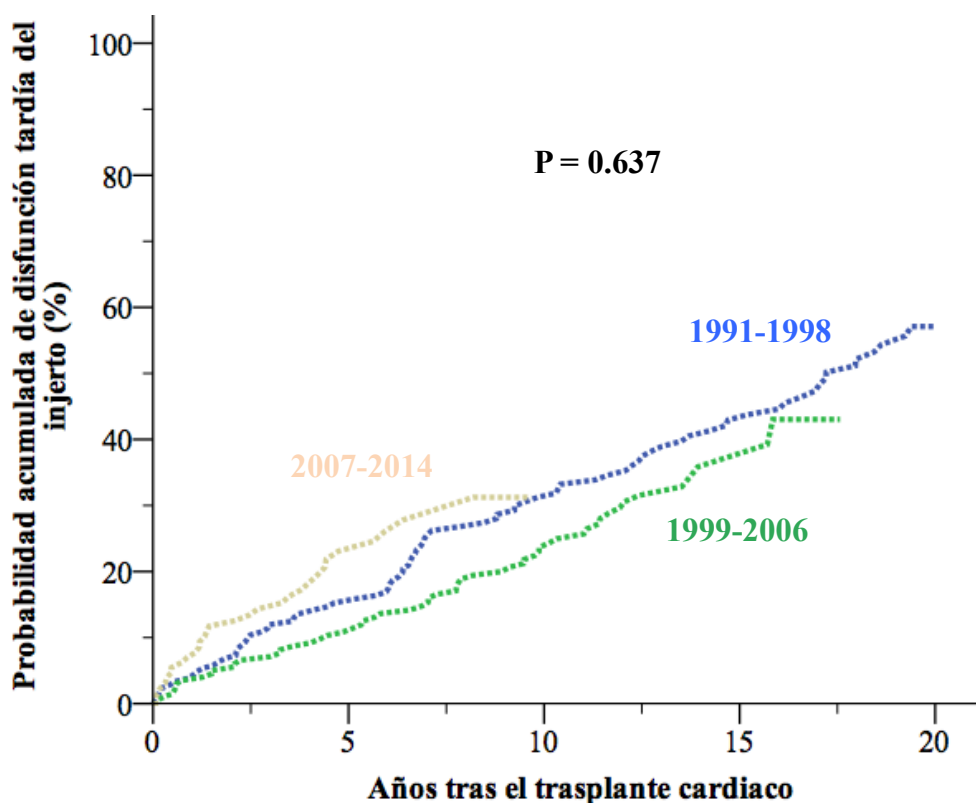


Figura 28. Probabilidad acumulada de hospitalización por disfunción tardía del injerto durante el seguimiento a largo plazo, en función de la era temporal en la que se realizó el trasplante cardiaco: análisis de Kaplan-Meier.

En la Figura 29 se representa la supervivencia libre de retrasplante cardiaco en el seguimiento a largo plazo posterior a la hospitalización por disfunción tardía del injerto, en función de la década en la que se tuvo lugar dicho episodio clínico –sin tener en cuenta el año de realización del trasplante cardiaco. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en este sentido, ni en el análisis univariable mediante el test de rangos logarítmicos ($p = 0.680$), ni tampoco cuando se incorporó la década en la que tuvo lugar el debut clínico de disfunción del injerto como covariable en el modelo de regresión de Cox presentado en la Tabla 14 (década 2 vs. década 1: HR 0.960, CI 95% 0.60–1.54; década 3 vs. década 1: HR 0.72, CI 95% 0.39-1.33).

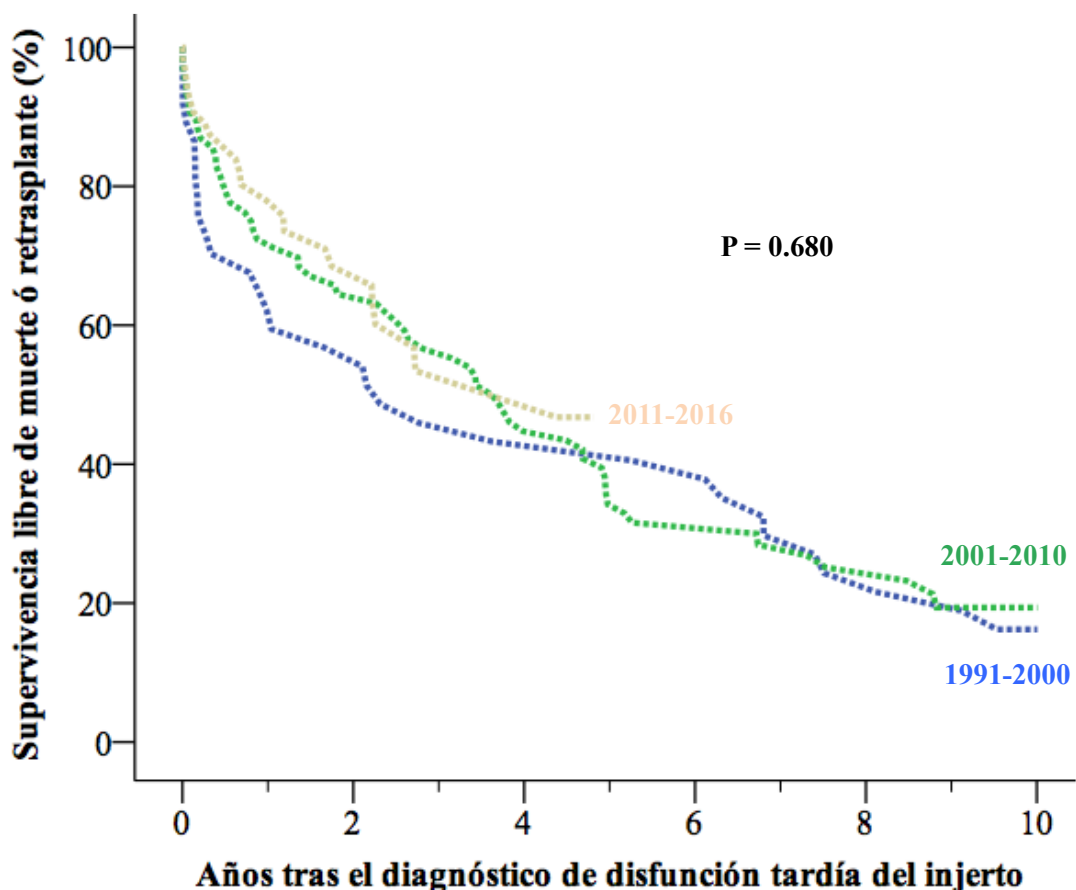


Figura 29. Probabilidad acumulada de hospitalización por disfunción tardía del injerto durante el seguimiento a largo plazo, en función de la era temporal en la que produjo la hospitalización: análisis de Kaplan-Meier.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Resumen de los principales hallazgos del estudio

En nuestro estudio de 547 pacientes que recibieron un TC en el CHUAC entre 1991 y 2014, hemos observado una tasa de incidencia de hospitalización por disfunción tardía del injerto de nueva aparición del 3.6% anual. El riesgo de hospitalización por esta complicación fue prácticamente lineal a lo largo de todo el seguimiento a largo plazo, manteniéndose invariable hasta 20 años después de la intervención.

En nuestra cohorte, la mayoría de los casos de disfunción tardía del injerto fueron atribuibles a vasculopatía coronaria y/o rechazo agudo; no obstante, se observaron de modo ocasional otras causas subyacentes, como la constricción pericárdica. En un 20% de los casos no pudo identificarse la etiología específica del cuadro. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes mostraba una FEVI preservada en el momento del diagnóstico.

La aparición de disfunción tardía del injerto cardiaco en el seguimiento a largo plazo tuvo un impacto negativo sobre el pronóstico vital de los receptores de TC. La supervivencia estimada a los 5 años del diagnóstico de disfunción del injerto fue inferior al 50%, con una tasa anual de rehospitalizaciones por IC descompensada superior al 40%. El pronóstico de los receptores de TC con disfunción tardía del injerto fue especialmente malo en pacientes con vasculopatía coronaria y en pacientes con FEVI deprimida.

Incidencia de disfunción tardía del injerto tras el trasplante cardiaco

El principal hallazgo de nuestro trabajo es, por tanto, la constatación de que los receptores de TC están expuestos a un riesgo significativo de desarrollar disfunción tardía del injerto cardiaco, cuadro que clínicamente se presenta de un modo similar al síndrome de IC en pacientes no trasplantados. A lo largo de un seguimiento medio de más de 8 años, la incidencia acumulada de hospitalización por disfunción tardía del injerto de nueva aparición en nuestra cohorte fue del 32%, con una tasa de incidencia anual del 3.6%.

En función del momento evolutivo en el que ocurre la disfunción del injerto tras el TC, podremos diferenciar aquella que ocurre en el postoperatorio inmediato –disfunción precoz ó primaria–, de aquella que aparece posteriormente en la evolución –disfunción tardía–. Es ésta última, tal y como se ha explicado, el objeto de este trabajo.

En lo que se refiere a disfunción precoz, se trata de una la patología que está claramente definida como aquella alteración de la función del ventrículo izquierdo, derecho o de ambos, que ocurre en las primeras horas tras la cirugía. La etiología subyacente suele encontrarse en relación con noxas que afectan al injerto durante el procedimiento quirúrgico, fundamentalmente la isquemia del mismo, o, en casos excepcionales, al rechazo hiperagudo del mismo (93).

En el caso de la disfunción tardía del injerto, y al contrario de lo que ocurre con la disfunción precoz, no existe una definición estandarizada, aunque en la mayoría de los casos se ha empleado algún valor de fracción de eyección de ventrículo izquierdo como punto de corte para su detección (97) (100). Artículos recientes señalan que la clasificación exclusivamente en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo no es

suficientemente sensible, sugiriendo como más adecuado recurrir a nuevas pruebas diagnósticas como el strain longitudinal, técnica ecocardiográfica capaz de detectar de manera precoz cambios en el miocardio como fibrosis o edema (100)

Haciendo una analogía con la IC nativa, la incidencia de hospitalización por disfunción tardía del injerto de nueva aparición observada en nuestro estudio resultaría similar, por ejemplo, al riesgo de desarrollo de IC en pacientes no trasplantados con DM (101), y ligeramente inferior al riesgo de desarrollar IC en pacientes no trasplantados con disfunción sistólica asintomática de ventrículo izquierdo (102). Podría concluirse, por tanto, que el estado post-trasplante cardiaco constituye “per se” un factor de riesgo mayor para el desarrollo de IC sintomática en el seguimiento a largo plazo.



Factores clínicos asociados al desarrollo de disfunción tardía del injerto tras el trasplante cardiaco.

Mediante un análisis multivariable de regresión Cox, hemos identificado en nuestro estudio tres predictores independientes del riesgo de aparición de disfunción tardía del injerto en el seguimiento a largo plazo tras el TC. Estas variables son la DM previa del receptor previa al TC, un gradiente transpulmonar elevado del receptor previo al TC, y un ratio de peso donante/receptor bajo.

En la población de pacientes no trasplantados, existe una amplia evidencia que relaciona la DM con un incremento del riesgo de IC nativa. Por ejemplo, los datos del estudio Framingham apuntan a que este riesgo puede incluso duplicarse en el caso de los varones diabéticos (103). Dentro de la población global de pacientes con IC nativa, los pacientes diabéticos presentan además un peor pronóstico (104).

La asociación causal entre DM e IC se explica por diferentes mecanismos fisiopatológicos. Así, la DM favorece la aterosclerosis coronaria epicárdica e incrementa el riesgo de infarto de miocardio; no obstante, también se ha descrito un efecto patológico directo sobre el miocardio y la microcirculación, que favorece la aparición de la denominada miocardiopatía diabética (105). Esta entidad, que viene definida por la presencia de disfunción ventricular en un paciente diabético en ausencia de otras causas aparentes, parece explicarse por una serie de mecanismos fisiopatológicos entre los que destacan la presencia de neuropatía autonómica que provoca una disminución de catecolaminas circulantes; la disfunción microvascular secundaria alteraciones de la regulación de factores de crecimiento; el depósito intramiocárdico de productos de la glicosilación avanzada que

dificulta la diástole; y las alteraciones en el metabolismo celular dependiente de glucosa que condiciona las reservas energéticas celulares son posibles mecanismos implicados en su génesis (106).

En la población específica de receptores de TC, la DM preexistente a la intervención es un factor asociado con una peor supervivencia a largo plazo (13), fundamentalmente en aquellos pacientes que presentan daño orgánico establecido (107). Varios trabajos han descrito un incremento del riesgo de vasculopatía coronaria del injerto en pacientes diabéticos (108); ésta ha sido, precisamente, la causa subyacente de disfunción del injerto más frecuente en nuestro estudio. La relación directa entre el desarrollo de enfermedad vascular del injerto y la presencia de DM se establece en base a las similitudes existentes entre ésta y la enfermedad coronaria del paciente diabético. Sin embargo, se han publicado también diversos trabajos que postulan que la DM es sólo un factor de riesgo más a tener en cuenta en términos de prevención. Así, otros estudios que comparan la supervivencia de pacientes diabéticos frente a no diabéticos tras el trasplante cardiaco, no han mostrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al desarrollo de vasculopatía del injerto (109)(110).

La información obtenida en los registros multicéntricos apoya el valor pronóstico de la ratio de peso donante/receptor en los pacientes en los que se realiza un TC (111). Los receptores que reciben un órgano procedente de un donante de menor peso están expuestos a un mayor riesgo de mortalidad y disfunción precoz del injerto (112). Cabe destacar además que los injertos procedentes de un donante infradimensionado presentan una mayor tendencia a la taquicardia sinusal persistente, una condición clínica que en varios trabajos recientes –uno de ellos de nuestro grupo (113)– se ha asociado con un incremento

del riesgo de mortalidad y de disfunción contráctil del órgano en el seguimiento a largo plazo. Estos resultados vienen a corroborar, una vez más, la importancia de seleccionar un injerto procedente de un donante de un peso adecuado a las características antropométricas del receptor concreto al que se va a asignar el órgano.

En nuestro estudio, también hemos identificado una asociación estadísticamente significativa e independiente entre un mayor gradiente transpulmonar previo al TC y el riesgo de disfunción tardía del injerto en el seguimiento a largo plazo. Es sabido que los receptores con una elevada resistencia vascular pulmonar están expuestos a un mayor riesgo de disfunción precoz del injerto (114); algunos estudios, no obstante, apuntan a que el impacto negativo de esta condición sobre la supervivencia tiene un efecto que extiende más allá del periodo postoperatorio inmediato (115). Nuestra hipótesis es que estos hallazgos podrían justificarse por la persistencia de una elevada resistencia vascular pulmonar y, consecuentemente, un cierto grado de disfunción residual de ventrículo derecho en el seguimiento a largo plazo de estos individuos. Como se discute en detalle más adelante, el compromiso de la función sistólica del ventrículo derecho fue un hallazgo relativamente frecuente en los pacientes de nuestra cohorte que presentaron disfunción tardía del injerto, más incluso que la disfunción sistólica de ventrículo izquierdo.

Presentación clínica de los pacientes con disfunción tardía del injerto cardiaco

En nuestra serie, la presentación clínica de los receptores de TC con disfunción tardía del injerto mostró cierta heterogeneidad. La mayoría de los pacientes presentaban signos clínicos de congestión, tanto a nivel sistémico como pulmonar, si bien la severidad del cuadro fue variable, desde síntomas moderados de IC –fundamentalmente disnea de esfuerzo– hasta la presentación extrema en forma de shock cardiogénico, que se observó en 9% de los casos.

La estancia hospitalaria también mostró una significativa variabilidad, con una media cercana a las 2 semanas. La gravedad del cuadro clínico, la demora propia de la realización de estudios complementarios y la necesidad de administrar ciertos tratamientos específicos –ej: plasmaféresis en pacientes con rechazo humoral– justifica, en nuestra opinión, la prolongación de la estancia hospitalaria, que en términos medios fue superior a la descrita en registros clínicos basados en pacientes no trasplantados que son hospitalizados por descompensaciones de IC nativa (116).

Un hallazgo novedoso y de interés de nuestro estudio es la relativa preservación de la FEVI en la mayoría de receptores de TC con disfunción tardía del injerto. De modo inesperado, la evaluación ecocardiográfica únicamente demostró una FEVI claramente deprimida (< 40%) en 19% de los pacientes de nuestra serie hospitalizados por disfunción tardía del injerto cardiaco de nueva aparición. El 60% de estos pacientes presentaba en el momento del diagnóstico una FEVI conservada ($\geq 50\%$), mientras que algo más de un 20% presentaba una FEVI en rangos intermedios (40 – 49%). De hecho, la disfunción diastólica avanzada con elevación de presiones de llenado –fisiología restrictiva(98)– y/o la disfunción

sistólica de ventrículo derecho fueron hallazgos más frecuentes en estos casos que la propia disfunción sistólica de ventrículo izquierdo, afectando a más del 50% y más del 40% de los pacientes, respectivamente.

Estos hallazgos se deben de poner en el contexto del concepto actual de disfunción crónica del injerto, una condición de etiología multifactorial, a la que subyacen múltiples mecanismos fisiopatológicos. El desarrollo de un proceso de remodelado fibrótico, que genera rigidez miocárdica, disfunción diastólica y, en fases avanzadas, deterioro de la función contráctil del ventrículo derecho es una realidad cada vez más reconocida en la literatura (117). A pesar de ello, los motivos que provocan la aparición de fibrosis en el injerto cardiaco no son del todo conocidas. El trabajo publicado por Kobashigawa et al (96), en el que se realiza un análisis histológico sistemático de injertos explantados, postula que es la propia EVI la principal causa subyacente a este proceso de fibrosis. Otros factores como el tratamiento con ciclosporina A y el tiempo de isquemia prolongado, se han relacionado de igual manera con este hallazgo histológico (118). La fisiología restrictiva ventricular también ha asociado con un peor pronóstico en pacientes con corazón nativo (97).

Etiología de la disfunción tardía del injerto cardiaco

En vista de la difícil correlación entre los hallazgos histológicos y/o angiográficos, la sintomatología clínica y los parámetros de función del corazón trasplantado, y dada la posible coexistencia de varios mecanismos fisiopatológicos subyacentes en algunos pacientes, hemos optado en este trabajo por un abordaje eminentemente descriptivo de las causas de disfunción tardía del injerto.

Como dato global, cabe destacar que se demostró evidencia de vasculopatía del injerto y/o rechazo agudo en más del 80% de los receptores de TC hospitalizados por disfunción del injerto de nueva aparición de nuestra cohorte. En total, 51% de los pacientes presentaban vasculopatía coronaria grado CAV-ISHLT 1 ó superior –en 6% de los casos detectada mediante necropsia–, 45% de los pacientes presentaban signos histológicos de rechazo celular agudo grado ISHLT 1R o superior y 19% de los pacientes presentaban signos inmunopatológicos y/o histológicos compatibles con rechazo mediado por anticuerpos grado pAMR 1 o superior.

Las limitaciones de este tipo de análisis descriptivo son evidentes. Por un lado, son conocidas las limitaciones tanto de la BEM como de la angiografía coronaria para la detección del rechazo agudo y la vasculopatía coronaria, respectivamente. El empleo de estos métodos diagnósticos conlleva, necesariamente, una cierta proporción de falsos negativos, máxime cuando para este estudio no se ha realizado una reinterpretación de los hallazgos de dichas pruebas, sino que hemos asumido como válida la información recogida en la historia clínica de los pacientes. Cabe destacar, además, que la inmunofluorescencia para detección de C4d sólo ha estado disponible en nuestro programa desde el año 2002;

previamente, las técnicas para el diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos eran poco fiables, lo que probablemente ha redundado en un infradiagnóstico de esta entidad durante los primeros años del estudio. En el sentido opuesto, ha de reconocerse que el umbral de severidad seleccionado para el diagnóstico de rechazo agudo celular (grado 1R o superior) y/o la vasculopatía coronaria (grado CAV 1 o superior) en este trabajo ha sido liberal, lo que podría llevar a un sobrediagnóstico de estas entidades como responsables del cuadro de disfunción del injerto en algunos casos. Por último, es frecuente que varios mecanismos subyacentes coexistan en un mismo individuo, lo que hace muy difícil la atribución del cuadro de disfunción del injerto a una única etiología en algunos pacientes.

Pese a todas las limitaciones expuestas, pensamos que nuestro análisis de las causas subyacentes en pacientes con disfunción del injerto de nueva aparición aporta información de interés y refleja la realidad de la práctica clínica. El cardiólogo responsable de la atención a receptores de TC debe aprender a convivir con esta incertidumbre diagnóstica; es frecuente, por ejemplo, que la primera actitud terapéutica ante un paciente que se presenta con un cuadro de disfunción tardía del injerto de nueva aparición sea la intensificación empírica del régimen inmunosupresor –p. ej., administración de bolos de esteroides iv–, incluso antes de disponer del estudio histológico de la BEM.

Nuestros hallazgos relativos a la etiología subyacente en pacientes con disfunción tardía del injerto de nueva aparición son, en líneas generales, coincidentes a los descritos por Shahzad et al (95). Cabe reseñar, no obstante, algunas diferencias notables entre ambos estudios. La principal de ellas radica en los criterios de definición de disfunción del injerto, mucho más restrictivos que los empleados en esta investigación. Shahzad et al (95) consideraron únicamente como disfunción del injerto de nueva aparición la presencia de

una FEVI < 30% en el seguimiento a largo plazo; esta definición excluiría más del 80% de los pacientes diagnosticados de disfunción tardía del injerto en nuestra cohorte. Si bien no existe hasta el momento una definición universal para esta entidad, nuestra opinión es que considerar como “normofuncionante” el injerto cardiaco de un receptor hospitalizado por síntomas y signos típicos de IC con datos objetivos de elevación de las presiones de llenado y/o disfunción ventricular derecha, aun en presencia de una FEVI normal o casi normal, es, cuando menos, poco riguroso desde el punto de vista clínico. Haciendo una analogía con el síndrome de IC nativa, sería equivalente a negar la posibilidad de establecer un diagnóstico de IC sintomática en ausencia de una FEVI severamente deprimida.

Otra diferencia significativa entre nuestro trabajo y el de Shahzad et al (95) es que los autores de este estudio realizan un intento de atribuir el cuadro de disfunción del injerto a una única etiología en cada uno de los pacientes –rechazo celular, rechazo humoral, vasculopatía del injerto o desconocida–. Los resultados de nuestro trabajo, así como la experiencia clínica, demuestran que la coexistencia de varias causas subyacentes potencialmente causantes de disfunción del injerto –p. ej: rechazo y vasculopatía coronaria– son relativamente frecuentes en este tipo de pacientes. Este abordaje resulta, por tanto, discutible, y es uno de los motivos por el que en este trabajo hemos optado por una sistemática descriptiva a la hora de estudiar las causas subyacentes en los pacientes con disfunción del injerto.

Por último, Shahzad et al (95) consideraron tanto los casos de disfunción precoz y disfunción tardía del injerto. Tal y como se ha explicado con anterioridad, la presentación clínica, mecanismos subyacentes y pronóstico de ambas entidades son significativamente

diferentes, motivo por el que hemos decidido en nuestro trabajo centrarnos únicamente en los pacientes con disfunción tardía del injerto.

Pronóstico de los pacientes con disfunción tardía del injerto de nueva aparición

En nuestra serie, los pacientes hospitalizados por disfunción tardía del injerto de nueva aparición presentaron un pobre pronóstico vital. La mortalidad aguda durante la primera hospitalización fue del 7%, y las tasas de supervivencia estimadas a los 5 y 10 años del diagnóstico fueron del 43% y del 22%, respectivamente. Como consecuencia, la supervivencia global tras el TC de los receptores que presentaron disfunción tardía del injerto en algún momento tras la intervención fue significativamente menor que el de los receptores que nunca presentaron esta complicación. Si comparamos estos datos con los publicados en el registro español (7), las tasas de supervivencia estimadas son del 65% a los 5 años y 53% a los 10, cifras más favorables q las descritas en nuestra muestra. Además, en dicho registro, en la población total, la causa de muerte más frecuentemente descrita fue la enfermedad vascular del injerto/muerte súbita (18,7%),

Cabe destacar además que las rehospitalizaciones por IC descompensada fueron muy frecuentes entre los supervivientes, ya que 2 de cada 3 pacientes reingresaron por este motivo al menos una vez durante el seguimiento posterior al diagnóstico de disfunción tardía del injerto. Los estudios realizados en pacientes con IC nativa también muestran tasas elevadas de reingreso, que alcanzan el 25% durante el primer mes tras un alta, siendo la principal causa del mismo una reagudización del cuadro congestivo (119). Estas tasas de hospitalización pueden incluso incrementarse durante el seguimiento (120) (121).

En nuestra serie, el pronóstico tras la primera hospitalización por disfunción tardía del injerto ha sido especialmente ominoso entre los pacientes que presentaban evidencia de

vasculopatía coronaria del injerto y en aquéllos que mostraban una FEVI deprimida; no obstante, los pacientes con FEVI conservada y los pacientes con otras causas subyacentes de disfunción del injerto también estaban expuestos a un riesgo significativo de mortalidad. Entre los pacientes con evidencia de rechazo agudo, el pronóstico ha sido especialmente adverso en aquellos casos mostraban signos histológicos o inmunopatológicos compatibles con rechazo mediado por anticuerpos. Por último, cabe destacar que el análisis multivariable permitió identificar otros tres predictores independientes de mal pronóstico que también se han descrito entre los pacientes hospitalizados por IC nativa aguda descompensada – creatinina sérica elevada (122), sodio sérico bajo (122) y necesidad de soporte inotrópico durante la hospitalización (123)-.

Los resultados de nuestro trabajo reflejan, por tanto, la gravedad que conlleva el síndrome de disfunción tardía del injerto en los receptores de TC, con sus diferentes etiologías subyacentes y formas de presentación clínica. En nuestra opinión, la elevada mortalidad del cuadro se relaciona, fundamentalmente, con la inexistencia de alternativas realmente eficaces para el tratamiento de estos pacientes.

Pese a los indiscutibles beneficios del tratamiento neurohormonal en los pacientes con IC nativa (90)(124), no disponemos hasta el momento de evidencia científica sólida que avale su empleo en los receptores de TC que desarrollan disfunción del injerto, más allá de algunos casos clínicos esporádicos (125). En el pasado, algunos trabajos apuntaron a un potencial efecto deletéreo de los betabloqueantes sobre la capacidad funcional y la función ventricular de los pacientes con TC, que se atribuía a la denervación autonómica que presentan estos pacientes (126). Más recientemente, los resultados de un estudio observacional sugieren que el uso rutinario de betabloqueantes en receptores de TC podría

conllevar un impacto pronóstico favorable, presumiblemente derivado del efecto cronotro-po-negativo de este tipo de fármacos (127). No obstante, se necesitan estudios a mayor escala para probar esta hipótesis.

Hasta el momento actual, el tratamiento del rechazo agudo celular con compromiso hemodinámico continúa siendo una cuestión fundamentalmente empírica; en la mayoría de los centros, la actuación rutinaria en estos casos consiste en una intensificación del tratamiento inmunosupresor, habitualmente mediante la administración de bolos de corticoesteroides por vía endovenosa a dosis altas. En los pacientes con rechazo celular refractario a corticoesteroides puede emplearse el tratamiento de rescate con gammaglobulina antitimocítica o Muronab-Cd3; no obstante, la evidencia científica que avala el empleo de estos fármacos es débil, y procede en su mayor parte de estudios observacionales (128).

En los últimos años, los protocolos de tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos del injerto cardiaco han incorporado de modo progresivo una amplia variedad de opciones terapéuticas, incluyendo el uso rutinario de plasmaféresis o immunoabsorción (33), ciclofosfamida (33), gammaglobulina policlonal intravenosa (129), y anticuerpos monoclonales como rituximab (130), bortezomib ó eculizumab (129); sin embargo, las tasas de mortalidad en estos individuos continúan siendo elevadas (131). Así, series recientes como la de Coutance et al (132) muestran una supervivencia tras el rechazo mediado por anticuerpos del 80% a 1 mes, 60% a los 3 meses, y sólo el 50% a 1 año.

Tampoco se ha definido hasta el momento cuál ha de ser el abordaje ideal de los receptores de TC que desarrollan vasculopatía coronaria del injerto, especialmente cuando

ésta se presenta en formas avanzadas y con disfunción establecida del órgano. Es práctica rutinaria en algunos centros la introducción en estos pacientes de un inhibidor de la proliferación celular como everolimus o sirolimus; sin embargo, la evidencia al respecto no es del todo convincente. Algunos estudios han mostrado la capacidad de estos fármacos para inhibir la proliferación intimal de los vasos coronarios(31) (133), por lo que se cree que podrían tener un potencial efecto preventivo enlenteciendo o incluso evitando el desarrollo de la vasculopatía del corazón trasplantado. La evidencia disponible orienta a que este efecto puede ser más relevante si la conversión a un inhibidor de la proliferación celular se lleva a cabo de modo precoz tras el TC (134) con una intención preventiva, pero existen dudas acerca de los beneficios de un inicio más tardío de este tipo de fármacos (133). De hecho, los ensayos clínicos aleatorizados realizados hasta la fecha no han demostrado un beneficio clínico significativo de la conversión a un inhibidor de señal de la proliferación celular en pacientes que ya presentan vasculopatía coronaria del injerto establecida (31)(133).

El papel de los procedimientos de revascularización coronaria en los pacientes con vasculopatía coronaria del injerto tampoco ha sido establecido con claridad. No se ha demostrado por el momento un beneficio clínico significativo de este tipo de intervenciones en términos de morbimortalidad, ya que, a pesar de un éxito inicial demostrado de la técnica, el carácter progresivo y dinámico de esta enfermedad hace frecuente la aparición de reestenosis en la evolución (135) (136). Así trabajos como el de Simpson et al (137), describen reestenosis del orden del 69% a los 5 años. Por último, cabe señalar que únicamente el retrasplante cardiaco parecería constituir una alternativa realmente eficaz para prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes con

vasculopatía coronaria del injerto avanzada; sin embargo, un análisis reciente de una amplia cohorte internacional también arroja algunas dudas al respecto, motivadas por la elevada mortalidad precoz que conlleva dicha intervención (75). Los controvertidos resultados del retrasplante en términos de supervivencia, así como las connotaciones de equidad sanitaria en el contexto actual de una limitada disponibilidad de donantes, hacen que el proceso de selección de candidatos para el mismo haya de ser extremadamente riguroso y restrictivo.



Limitaciones del estudio

Nuestro estudio presenta varias limitaciones que deben ser mencionadas. En primer lugar, se trata de un estudio observacional de carácter retrospectivo. Esta circunstancia condiciona la posibilidad de sesgos de selección, información y confusión inherentes a este tipo de diseño. Los resultados del presente trabajo han de considerarse, por tanto, únicamente como punto de partida para plantear hipótesis que den lugar a nuevos estudios de investigación.

El trabajo únicamente ha incluido receptores de TC de un sólo centro, en el que se aplican protocolos locales propios para el manejo de este tipo de pacientes. Esta circunstancia supone la imposibilidad de garantizar su validez externa; las conclusiones alcanzadas podrían no ser extrapolables a otros programas.

Cabe destacar también que el periodo de inclusión de pacientes en el estudio es bastante amplio (1991–2014). A lo largo de estas más de dos décadas se han producido cambios significativos en los protocolos de selección de candidatos, manejo perioperatorio, técnicas diagnósticas y seguimiento clínico y tratamiento de las complicaciones de los receptores de TC. Con la finalidad de evitar un sesgo temporal relevante, hemos realizado una comparación de la incidencia y el pronóstico de la disfunción tardía del injerto en función la era de presentación que no ha mostrado un efecto estadístico significativo; no obstante, dicho sesgo no puede descartarse de modo categórico.

En el capítulo de Discusión ya se han comentado en detalle las limitaciones que conlleva el abordaje descriptivo empleado para analizar las potenciales causas subyacentes en los pacientes con disfunción tardía del injerto y el limitado rendimiento diagnóstico de las

pruebas complementarias empleadas –fundamentalmente coronariografía y BEM–, así como los cambios en la disponibilidad de las técnicas empleadas a lo largo del periodo del estudio –p.ej., inmunofluorescencia directa para C4d–. Cabe recordar además que, dada la naturaleza retrospectiva de la investigación, la realización de determinados estudios complementarios fue guiada por el criterio clínico del médico responsable en base a la rutina asistencial del centro y no conforme a un protocolo preespecificado de modo expreso para el estudio. Ya se ha comentado también que los resultados de las pruebas diagnósticas fueron asumidos tal y como constaba en la historia clínica del paciente, sin llevar a cabo una reinterpretación de los mismos. Por todas estas razones, insistimos que la información relativa a las causas subyacentes en pacientes con disfunción tardía del injerto debe considerarse con mucha cautela.

Por último, debe señalarse que los modelos multivariantes encaminados a identificar predictores del riesgo de presentar disfunción tardía del injerto en el seguimiento a largo plazo tras el TC, así como predictores del pronóstico de los pacientes con una primera hospitalización por disfunción tardía del injerto, tienen un carácter puramente exploratorio, condicionado por el tamaño muestral y la tasa de eventos clínicos detectados. Si bien sí puede afirmarse con cierta seguridad que las variables seleccionadas mediante el análisis por pasos hacia atrás presentan una asociación estadísticamente significativa e independiente con los eventos analizados, no puede descartarse la incapacidad de este tipo de modelos para detectar otros predictores clínicos relevantes.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. En nuestra cohorte de 547 receptores adultos de TC, hemos observado una incidencia acumulada de hospitalización por disfunción tardía del injerto de 32.5% a lo largo de un seguimiento medio de 8.4 años. La tasa de incidencia estimada de dicha complicación fue de 3.6 casos por 100 pacientes-año (IC 95% 3.1-4.2).
2. El análisis multivariable identificó la DM previa al TC, un mayor gradiente transpulmonar previo al TC y un menor ratio % de peso donante/receptor como predictores independientes del riesgo de presentar disfunción tardía del injerto cardiaco en el seguimiento a largo plazo.
3. Entre los receptores de TC hospitalizados por disfunción tardía del injerto de nueva aparición, la prevalencia de vasculopatía coronaria, rechazo agudo celular grado ISHLT $\geq 1R$ y rechazo mediado por anticuerpos grado pAMR ≥ 1 fue de 51%, 45% y 19%, respectivamente. Únicamente en 18% de los casos no se pudo demostrar la presencia de ninguna de estas tres entidades.
4. En el momento de la hospitalización, la gran mayoría de los pacientes con disfunción tardía del injerto de nueva aparición presentaba una clase funcional avanzada y signos de congestión sistémica y/o pulmonar. En el 9% de los casos, el debut clínico se produjo en forma de shock cardiogénico.
5. Únicamente el 19% de los pacientes hospitalizados por disfunción tardía del injerto de nueva aparición presentaba FEVI $< 40\%$. La prevalencia de fisiología restrictiva y disfunción sistólica de ventrículo derecho fue de 56% y 42%, respectivamente.

6. Casi 2 de cada 3 pacientes hospitalizados por disfunción tardía del injerto de nueva aparición recibieron tratamiento empírico con corticoesteroides endovenosos por sospecha y/o confirmación histológica de rechazo agudo. El tratamiento con plasmaféresis y rituximab se empleó frecuentemente en los pacientes con diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos.
7. Pese a la elevada prevalencia de vasculopatía coronaria, menos del 10% de los pacientes hospitalizados por disfunción tardía del injerto fue tratado con algún procedimiento de revascularización.
8. Los pacientes hospitalizados por disfunción tardía del injerto de nueva aparición presentaron un pobre pronóstico. Se estimó una supervivencia libre de retrasplante 1, 5, 10 y 15 años tras la hospitalización de 72%, 38%, 18%, y 7% respectivamente. La tasa de incidencia de reingresos por IC descompensada tras el alta fue de 40.9 episodios por 100 pacientes-año (IC 95% 36.6–46.6).
9. La necesidad de tratamiento inotrópico, así como la presencia de vasculopatía coronaria, FEVI deprimida, disfunción renal e hiponatremia se asociaron de modo independiente con un pronóstico adverso en los pacientes hospitalizados por disfunción tardía del injerto de nueva aparición.
10. No hemos detectado una variación significativa de la incidencia ni el pronóstico de la disfunción tardía del injerto cardíaco a lo largo de las diferentes eras temporales analizadas en este estudio.

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

TABLA 1. Características clínicas del receptor que se asocian a un peor pronóstico en el seguimiento tras el trasplante cardíaco.....	67
TABLA 2. Criterios de prioridad en la lista de espera de trasplante cardíaco en España	67
TABLA 3. Clasificación del grado de rechazo celular según los criterios establecidos por la ISHLT	67
TABLA 4. Criterios para el diagnóstico anatomopatológico del rechazo humoral establecidos por la ISHLT.....	67
TABLA 5: Clasificación de la ISHLT para definir la severidad de la enfermedad vascular del injerto	67
TABLA 6: Criterios propuestos por la Sociedad Europea de Cardiología para la clasificación fenotípica de los pacientes con insuficiencia cardíaca.	67
TABLA 7. Comparación de las características clínicas basales (pretrasplante) de los pacientes hospitalizados por disfunción del injerto con respecto al resto de la cohorte.....	67
TABLA 8. Variables clínicas basales asociadas con el riesgo desarrollar disfunción tardía del injerto tras el trasplante cardíaco: análisis univariable	76
TABLA 9. Variables clínicas basales asociadas con el riesgo desarrollar disfunción tardía del injerto tras el trasplante cardíaco: análisis multivariable	90
TABLA 10. Presentación clínica de los 178 receptores de TC hospitalizados por disfunción tardía del injerto de nueva aparición	116
TABLA 11. Pruebas de laboratorio, ecocardiografía y datos hemodinámicos en el momento de la hospitalización por disfunción del injerto de nueva aparición	119
TABLA 12. Tratamiento en los pacientes hospitalizados por disfunción tardía del injerto...	120

- TABLA 13.** Factores asociados con el riesgo de muerte por cualquier causa o retrasplante cardiaco en 178 receptores de trasplante cardiaco tras su primer ingreso por disfunción tardía del injerto: análisis de regresión de Cox univariable 123
- TABLA 14.** Factores clínicos asociados de modo independiente con el riesgo de muerte por cualquier causa o retrasplante en 178 receptores de trasplante cardiaco tras su primer ingreso por disfunción tardía del injerto: análisis de regresión de Cox multivariable 127
- TABLA 15.** Factores clínicos asociados al riesgo de muerte por cualquier causa en 178 receptores de trasplante cardiaco tras su primera hospitalización por disfunción tardía del injerto sintomática: análisis de regresión de Cox univariable 132
- TABLA 16.** Factores clínicos asociados de modo independiente con el riesgo de muerte por cualquier causa en 178 receptores de trasplante cardiaco tras su primera hospitalización por disfunción tardía del injerto sintomática: análisis de regresión de Cox multivariable..... 133
- TABLA 17.** Factores clínicos asociados con el riesgo de reingreso por insuficiencia cardiaca en 178 receptores de trasplante cardiaco tras su primera hospitalización por disfunción tardía del injerto: análisis de regresión de Cox univariable 134
- TABLA 18.** Factores clínicos asociados con el riesgo de reingreso por insuficiencia cardiaca en 178 receptores de trasplante cardiaco tras su primera hospitalización por disfunción tardía del injerto: análisis de regresión de Cox multivariable 135

FIGURAS

FIGURA 1. Técnicas quirúrgicas de implante de corazón donado	20
FIGURA 2. Distribución de la etiología que motiva el trasplante cardiaco en función del sexo del receptor.....	21
FIGURA 3. Curvas de supervivencia a largo plazo tras el trasplante cardiaco: registro internacional de la ISHLT	30
FIGURA 4. Curvas de supervivencia a largo plazo tras el trasplante cardiaco: Registro Español de Trasplante Cardiaco.....	31
FIGURA 5. Incidencia acumulada de las diferentes causas de muerte tras el trasplante cardiaco durante el seguimiento en el registro ISHLT	41
FIGURA 6. Imagen de biotomo empleado para la realización de BEM	43
FIGURA 7. Biopsia endomiocárdica que muestra rechazo celular con infiltrado inflamatorio compuesto de linfocitos, sin daño miocárdico	46
FIGURA 8. Biopsia endomiocárdica que muestra daño en los miocitos caracterizado por presencia de células mononucleares en el perímetro de los mismos, provocando bordes irregulares y angulosos, con distorsión de la arquitectura	47
FIGURA 9. Enfermedad vascular del injerto. Microfotografía de una coronaria epicárdica en la que se observa oclusión del lumen secundaria a proliferación intimal (tricroómico de Masson x2,5)	55
FIGURA 10. Número de trasplantes cardiacos por año en el programa del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.....	71

FIGURA 11. Evolución histórica de la edad de donante y receptor en el programa de trasplante cardiaco del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña	72
FIGURA 12. Supervivencia a largo plazo de los receptores de trasplante cardiaco en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña: análisis por eras	73
FIGURA 13. Diagrama de flujo del estudio.....	99
FIGURA 14. Probabilidad acumulada de hospitalización por disfunción del injerto de nueva aparición en 547 receptores de trasplante cardiaco que sobrevivieron al periodo postoperatorio precoz: análisis de Kaplan-Meier	100
FIGURA 15. Probabilidad acumulada de hospitalización por disfunción tardía del injerto en receptores de trasplante cardiaco con y sin historia de diabetes mellitus previa a dicha intervención: curva 1-supervivencia de Kaplan-Meier	106
FIGURA 16. Probabilidad acumulada de hospitalización por disfunción tardía del injerto en receptores con gradiente transpulmonar normal (<12 mm Hg) o elevado (≥12 mm Hg) antes del trasplante cardiaco: análisis de Kaplan-Meier	107
FIGURA 17. Probabilidad acumulada de hospitalización por disfunción del injerto de nueva aparición en función de categorías basadas en la ratio % de peso donante/receptor: análisis de Kaplan-Meier	108
FIGURA 18. Distribución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en los 178 receptores de trasplante cardiaco hospitalizados por disfunción tardía del injerto de nueva aparición.....	111
FIGURA 19. Grado de rechazo agudo celular, rechazo agudo humoral y vasculopatía coronaria en los pacientes hospitalizados por disfunción tardía del injerto cardiaco.	114
FIGURA 20. Supervivencia libre de muerte o retrasplante de 178 receptores de trasplante cardiaco tras su primera hospitalización por disfunción tardía del injerto: análisis de Kaplan-Meier	118

FIGURA 21. Supervivencia global de 178 receptores de trasplante cardiaco tras su primera hospitalización por disfunción tardía del injerto: análisis de Kaplan-Meier..... 119

FIGURA 22. Probabilidad acumulada de re-hospitalización por insuficiencia cardiaca de 178 receptores de trasplante cardiaco tras su primera hospitalización por disfunción tardía del injerto: análisis de Kaplan-Meier 121

FIGURA 23. Supervivencia libre de retrasplante de 178 receptores de trasplante cardiaco que desarrollaron disfunción tardía del injerto en el seguimiento a largo plazo, comparados con 369 receptores que no presentaron esta complicación: análisis de Kaplan-Meier..... 123

FIGURA 24. Supervivencia global de 178 receptores de trasplante cardiaco que desarrollaron disfunción tardía del injerto en el seguimiento a largo plazo, comparados con 369 receptores que no presentaron esta complicación: análisis de Kaplan-Meier 124

FIGURA 25. Supervivencia libre de retrasplante cardiaco en 178 receptores de trasplante cardiaco con un primer ingreso por disfunción tardía del injerto, en función de la presencia ó ausencia de vasculopatía coronaria: análisis de Kaplan-Meier. 128

FIGURA 26. Supervivencia libre de retrasplante cardiaco en 178 receptores de trasplante cardiaco con un primer ingreso por disfunción tardía del injerto, en función del estado de la FEVI en el momento del diagnóstico: análisis de Kaplan-Meier 129

FIGURA 27. Supervivencia libre de retrasplante cardiaco tras la primera hospitalización por disfunción del injerto en pacientes con evidencia inmunopatológica de rechazo mediado por anticuerpos (con o sin rechazo celular asociado) y en pacientes con evidencia aislada de rechazo agudo celular: análisis de Kaplan-Meier..... 130

FIGURA 28. Probabilidad acumulada de hospitalización por disfunción tardía del injerto durante el seguimiento a largo plazo, en función de la era temporal en la que se realizó el trasplante cardiaco: análisis de Kaplan-Meier 136

FIGURA 29. Probabilidad acumulada de hospitalización por disfunción tardía del injerto durante el seguimiento a largo plazo, en función de la era temporal en la que se la que produjo la hospitalización 137

FIGURA 30. Aplicación SiMon: Pantalla de inicio.....	192
FIGURA 31. Aplicación SiMon: Pantalla de datos de laboratorio correspondientes a una visita clínica.....	192
FIGURA 32. Aplicación SiMon: Pantalla de tratamientos activos del paciente en una visita clínica.....	193
FIGURA 33. Aplicación SiMon: Pantalla de resumen del seguimiento, que muestra la evolución de algunas variables de laboratorio a lo largo de varias visitas clínicas consecutivas	194
FIGURA 34. Plataforma IANUS: Menú de acceso.....	195
FIGURA 35. Plataforma IANUS: Menú principal del paciente.....	195

BIBLIOGRAFÍA

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ V, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008 Oct;29(19):2388–442.
2. McNamara D, Di Salvo T, Mathier M, Keck S, Semigran M, Dec GW. Left ventricular dysfunction after heart transplantation: incidence and role of enhanced immunosuppression. *J Heart Lung Transplant*. 1996 May;15(5):506–15.
3. R Kúss PB. Una historia ilustrada del trasplante de órganos. La gran aventura del siglo. Rueil-Malmaison, Laboratoires Sandoz; 1992.
4. Amar S, Kapoor HL. Atlas of heart-lung transplantation. New York: Mc-Graw-Hill; 1994.
5. Shumway NE, Lower RR, Stofer RC. Transplantation of the heart. *Adv Surg*. 1966;2:265–84.
6. Sarsam MA, Campbell CS, Yonan NA, Deiraniya AK, Rahman AN. An alternative surgical technique in orthotopic cardiac transplantation. *J Card Surg*. 1993 May;8(3):344–9.
7. Gonzalez-Vilchez F, Segovia Cubero J, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Arizon JM, Sousa I, et al. Spanish Heart Transplantation Registry. 27th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure and Heart Transplantation (1984-2015). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Nov;69(11):1071–82.
8. Lund LH, Edwards LB, Ms YK, Benden C, Anne I, Rossano W, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 32nd Official Adult Heart Transplantation Report - 2015. *J Hear Lung Transplant [Internet]*. 2015;35(10):online document. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.003>
9. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guideli. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep;46(6):e1-82.
10. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart*

- Lung Transplant. 2006 Sep;25(9):1024–42.
11. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 1997 Jun;95(12):2660–7.
 12. Crespo Leiro MG, Almenar Bonet L, Alonso-Pulpón L et al. Conferencia de consenso de los grupos españoles de trasplante cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 2007;Supl. 2007;Supl B:S4–54,.
 13. Mancini D, Beniaminovitz A, Edwards N, Chen J, Maybaum S. Survival of diabetic patients following cardiac transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2001 Feb;20(2):168.
 14. Czerny M, Sahin V, Zuckermann A, Zimpfer D, Kilo J, Baumer H, et al. Diabetes affects long-term survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001 Feb;20(2):245.
 15. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006 May;47(10):1987–96.
 16. Adajar FL, Lawless CE, Malinowska K. Outcome of heart transplant in patients with renal insufficiency. *J Heart Lung Transplant*. 2001 Feb;20(2):248.
 17. Lopez-Sainz A, Barge-Caballero E, Paniagua-Martin MJ, Marzoa Rivas R, Sanchez-Fernandez G, Fernandez Arias L, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients undergoing combined heart-kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2015;47(1):123–6.
 18. Klotz S, Deng MC, Hanafy D, Schmid C, Stypmann J, Schmidt C, et al. Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates--pretransplant evaluation and outcome after orthotopic heart transplantation. *Eur J Heart Fail*. 2003 Oct;5(5):645–53.
 19. Jessup M, Banner N, Brozena S, Campana C, Costard-Jackle A, Dengler T, et al. Optimal pharmacologic and non-pharmacologic management of cardiac transplant candidates: approaches to be considered prior to transplant evaluation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Sep;25(9):1003–23.
 20. Angel Gomez-Sanchez M, Saenz De La Calzada C, Escribano Subias P, Francisco

- Delgado Jimenez J, Lazaro Salvador M, Albarran Gonzalez A, et al. Pilot assessment of the response of several pulmonary hemodynamic variables to sublingual sildenafil in candidates for heart transplantation. *Eur J Heart Fail.* 2004 Aug;6(5):615–7.
21. Stewart GC, Givertz MM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution. *Circulation.* 2012 Mar;125(10):1304–15.
 22. Segovia J, Rodriguez-Lambert JL, Crespo-Leiro MG, Almenar L, Roig E, Gomez-Sanchez MA, et al. A randomized multicenter comparison of basiliximab and muromonab (OKT3) in heart transplantation: SIMCOR study. *Transplantation.* 2006 Jun;81(11):1542–8.
 23. Mattei MF, Redonnet M, Gandjbakhch I, Bandini AM, Billes A, Epailly E, et al. Lower risk of infectious deaths in cardiac transplant patients receiving basiliximab versus anti-thymocyte globulin as induction therapy. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Jul;26(7):693–9.
 24. Delgado JF, Vaqueriza D, Sanchez V, Escribano P, Ruiz-Cano MJ, Renes E, et al. Induction treatment with monoclonal antibodies for heart transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2011 Jan;25(1):21–6.
 25. Taylor D, Meiser B, Webber S et al. . The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for Transplant., the care of heart Transplant recipients. Task Force 2: Immunosuppression and Rejection. *J Hear Lung.* 2010;29:914–56.
 26. Ye F, Ying-Bin X, Yu-Guo W, Hetzer R. Tacrolimus versus cyclosporine microemulsion for heart transplant recipients: a meta-analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2009 Jan;28(1):58–66.
 27. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: part II: immunosuppressive drugs. *Circulation.* 2004 Dec;110(25):3858–65.
 28. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. *Transplantation.* 1998 Aug;66(4):507–15.
 29. Kobashigawa JA, Tobis JM, Mentzer RM, Valantine HA, Bourge RC, Mehra MR, et al. Mycophenolate mofetil reduces intimal thickness by intravascular ultrasound after

- heart transplant: reanalysis of the multicenter trial. *Am J Transplant*. 2006 May;6(5 Pt 1):993–7.
30. Eisen H, Ross H. Optimizing the immunosuppressive regimen in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004 May;23(5 Suppl):S207-13.
 31. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003 Aug;349(9):847–58.
 32. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G, 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 Oct;110(17):2694–700.
 33. Grauhan O, Knosalla C, Ewert R, Hummel M, Loebe M, Weng YG, et al. Plasmapheresis and cyclophosphamide in the treatment of humoral rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001 Mar;20(3):316–21.
 34. Kirklin JK. Is biopsy-proven cellular rejection an important clinical consideration in heart transplantation? *Curr Opin Cardiol*. 2005 Mar;20(2):127–31.
 35. Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Jan;19(1):43–7.
 36. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant*. 1990;9(6):587–93.
 37. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report--2007. *J Heart Lung Transplant*. 2007 Aug;26(8):769–81.
 38. Mills RM, Naftel DC, Kirklin JK, Van Bakel AB, Jaski BE, Massin EK, et al. Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multiinstitutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate. *Cardiac Transplant Research Database*. *J Heart Lung Transplant*. 1997 Aug;16(8):813–21.

39. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Nov;24(11):1710–20.
40. Crespo-Leiro MG, Veiga-Barreiro A, Doménech N, Paniagua MJ, Piñón P, González-Cuesta M, et al. Humoral heart rejection (severe allograft dysfunction with no signs of cellular rejection or ischemia): Incidence, management, and the value of C4d for diagnosis. *Am J Transplant*. 2005;5(10):2560–4.
41. Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, Colvin RB, Jordan S, Kobashigawa J, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. Vol. 4, *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. United States; 2004. p. 1033–41.
42. Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J, Alejos JC, Burch C, Takemoto S, et al. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant*. 2003 Jan;22(1):58–69.
43. Berry GJ, Angelini A, Burke MM, Bruneval P, Fishbein MC, Hammond E, et al. The ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation: Evolution and current status (20052011). *J Hear Lung Transplant*. 2011;30(6):601–11.
44. Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR, Billingham M, Marboe CC, Berry G, et al. Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling. *Am J Transplant*. 2006 Jan;6(1):150–60.
45. Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR. Methodological challenges of genomic research--the CARGO study. Vol. 6, *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. United States; 2006. p. 1086–7.
46. Starling RC, Pham M, Valantine H, Miller L, Eisen H, Rodriguez ER, et al. Molecular testing in the management of cardiac transplant recipients: initial clinical experience. Vol. 25, *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. United States; 2006. p. 1389–95.

47. Chih S, Chruscinski A, Ross HJ, Tinckam K, Butany J, Rao V. Antibody-Mediated Rejection: An Evolving Entity in Heart Transplantation. *J Transplant*. 2012;2012:1–10.
48. Lindelow B, Bergh C, Lamm C, Andersson B, Waagstein F. Graft coronary artery disease is strongly related to the aetiology of heart failure and cellular rejections. *Eur Heart J*. 1999 Sep;20(18):1326–34.
49. Loupy A, Toquet C, Rouvier P, Beuscart T, Bories MC, Varnous S, et al. Late failing heart allografts: Pathology of cardiac allograft vasculopathy and association with antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2016;16(1):111–20.
50. Clerkin KJ, Restaino SW, Zorn E, Vasilescu ER, Marboe CC, Mancini DM. The effect of timing and graft dysfunction on survival and cardiac allograft vasculopathy in antibody-mediated rejection. *J Hear Lung Transplant [Internet]*. 2016;35(9):1059–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2016.04.007>
51. Wu GW, Kobashigawa JA, Fishbein MC, Patel JK, Kittleson MM, Reed EF, et al. Asymptomatic antibody-mediated rejection after heart transplantation predicts poor outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2009 May;28(5):417–22.
52. Keogh AM, Valantine HA, Hunt SA, Schroeder JS, McIntosh N, Oyer PE, et al. Impact of proximal or midvessel discrete coronary artery stenoses on survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1992;11(5):892–901.
53. Tan CD, Baldwin WM 3rd, Rodriguez ER. Update on cardiac transplantation pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2007 Aug;131(8):1169–91.
54. Syeda B, Roedler S, Schukro C, Yahya N, Zuckermann A, Glogar D. Transplant coronary artery disease: Incidence , progression and interventional revascularization. 2005;104:269–74.
55. Sipahi I, Starling RC. Cardiac allograft vasculopathy: an update. *Heart Fail Clin*. 2007 Jan;3(1):87–95.
56. Libby P, Swanson SJ, Tanaka H, Murray A, Schoen FJ, Pober JS. Immunopathology of coronary arteriosclerosis in transplanted hearts. *J Heart Lung Transplant*. 1992;11(3 Pt 2):S5-6.
57. Mehra MR, Ventura HO, Chambers R, Collins TJ, Ramee SR, Kates MA, et al. Predictive model to assess risk for cardiac allograft vasculopathy: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Nov;26(6):1537–44.

58. Kobashigawa JA, Miller L, Yeung A, Hauptman P, Ventura H, Wilensky R, et al. Does acute rejection correlate with the development of transplant coronary artery disease? A multicenter study using intravascular ultrasound. Sandoz/CVIS Investigators. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14(6 Pt 2):S221-6.
59. Jimenez J, Kapadia SR, Yamani MH, Platt L, Hobbs RE, Rincon G, et al. Cellular rejection and rate of progression of transplant vasculopathy: a 3-year serial intravascular ultrasound study. *J Heart Lung Transplant*. 2001 Apr;20(4):393-8.
60. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, Heilman JK 3rd, Boehmer JP, Brozena SC, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *Cardiac Transplant Research Database. J Heart Lung Transplant*. 1998 Aug;17(8):744-53.
61. Aziz T, Burgess M, Rahman AN, Campbell CS, Yonan N. Cardiac transplantation for cardiomyopathy and ischemic heart disease: differences in outcome up to 10 years. *J Heart Lung Transplant*. 2001 May;20(5):525-33.
62. Hunt S, Burch M et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart Transplant recipients. Task Force 3: Long-term Care of Heart Transplant Recipients. *J Hear Lung Transpl*. 2010;(29):914-56.
63. Yeung AC, Davis SF, Hauptman PJ, Kobashigawa JA, Miller LW, Valentine HA, et al. Incidence and progression of transplant coronary artery disease over 1 year: results of a multicenter trial with use of intravascular ultrasound. Multicenter Intravascular Ultrasound Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14(6 Pt 2):S215-20.
64. Kapadia SR, Nissen SE, Tuzcu EM. Impact of intravascular ultrasound in understanding transplant coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 1999 Mar;14(2):140-50.
65. Tuzcu EM, Kapadia SR, Sachar R, Ziada KM, Crowe TD, Feng J, et al. Intravascular ultrasound evidence of angiographically silent progression in coronary atherosclerosis predicts long-term morbidity and mortality after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2005 May;45(9):1538-42.
66. Spes CH, Klauss V, Mudra H, Schnaack SD, Tammen AR, Rieber J, et al. Diagnostic and prognostic value of serial dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with coronary angiography and intravascular ultrasound. *Circulation*. 1999 Aug;100(5):509-15.

67. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, Tuzcu EM, Smith AL, Valantine HA, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol*. 2005 May;45(9):1532–7.
68. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*. 2001 Oct;104(17):2007–11.
69. Aleksic I, Piotrowski JA, Kamler M, Herold U, Jakob HG. Minimally invasive direct coronary artery bypass in a cardiac transplant recipient with allograft vasculopathy. *Ann Thorac Surg*. 2004 Apr;77(4):1433–4.
70. Chih S, Chong AY, Mielniczuk LM, Bhatt DL, Beanlands RSB. Allograft Vasculopathy: The Achilles' Heel of Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jul;68(1):80–91.
71. Weis M, Pehlivanli S, Meiser BM, von Scheidt W. Simvastatin treatment is associated with improvement in coronary endothelial function and decreased cytokine activation in patients after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Sep;38(3):814–8.
72. Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, Hunt SA, Johnstone I, Boothroyd DB, et al. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1993 Jan;328(3):164–70.
73. Vigano M, Tuzcu M, Benza R, Boissonnat P, Haverich A, Hill J, et al. Prevention of acute rejection and allograft vasculopathy by everolimus in cardiac transplants recipients: a 24-month analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2007 Jun;26(6):584–92.
74. John R, Chen JM, Weinberg A, Oz MC, Mancini D, Itescu S, et al. Long-term survival after cardiac retransplantation: a twenty-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Mar;117(3):543–55.
75. Goldraich LA, Stehlik J, Kucheryavaya AY, Edwards LB, Ross HJ. Retransplant and Medical Therapy for Cardiac Allograft Vasculopathy: International Society for Heart and Lung Transplantation Registry Analysis. *Am J Transplant*. 2016 Jan;16(1):301–9.
76. Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpon L, Vazquez de Prada JA, Almenar L, Arizon JM, Brossa V, et al. Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant*. 2008 May;8(5):1031–9.
77. Paniagua Martín MJ, Díez M CLM. Infecciones en trasplante cardíaco. In: En: Alonso

- Pulpón L, Crespo Leiro MG. *Trasplante Cardíaco*. Medica Panamericana; 2009.
78. Alam A, Badovinac K, Ivis F, Trpeski L, Cantarovich M. The outcome of heart transplant recipients following the development of end-stage renal disease: analysis of the Canadian Organ Replacement Register (CORR). *Am J Transplant*. 2007 Feb;7(2):461–5.
 79. Herlitz H, Lindelow B. Renal failure following cardiac transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Mar;15(3):311–4.
 80. Crespo-Leiro MG. Arterial hypertension. *Transplant Proc*. 2002 Feb;34(1):127–9.
 81. Starling RC, Cody RJ. Cardiac transplant hypertension. *Am J Cardiol*. 1990 Jan;65(1):106–11.
 82. Singer DR, Markandu ND, Buckley MG, Miller MA, Sagnella GA, Lachno DR, et al. Blood pressure and endocrine responses to changes in dietary sodium intake in cardiac transplant recipients. Implications for the control of sodium balance. *Circulation*. 1994 Mar;89(3):1153–9.
 83. Leenen FHH, Coletta E, Davies RA. Prevention of renal dysfunction and hypertension by amlodipine after heart transplant. *Am J Cardiol*. 2007 Aug;100(3):531–5.
 84. Eisen HJ. Hypertension in heart transplant recipients: more than just cyclosporine. Vol. 41, *Journal of the American College of Cardiology*. United States; 2003. p. 433–4.
 85. Akhlaghi F, Jackson CH, Parameshwar J, Sharples LD, Trull AK. Risk factors for the development and progression of dyslipidemia after heart transplantation. *Transplantation*. 2002 Apr;73(8):1258–64.
 86. Marzoa-Rivas R, Crespo-Leiro MG, Paniagua-Marin MJ, Llinares-Garcia D, Muniz-Garcia J, Aldama-Lopez G, et al. Safety of statins when response is carefully monitored: a study of 336 heart recipients. *Transplant Proc*. 2005 Nov;37(9):4071–3.
 87. Shane E, Rivas MC, Silverberg SJ, Kim TS, Staron RB, Bilezikian JP. Osteoporosis after cardiac transplantation. *Am J Med*. 1993 Mar;94(3):257–64.
 88. Shane E, Rivas M, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, Kuiper J, et al. Fracture after cardiac transplantation: a prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 May;81(5):1740–6.
 89. Shane E, Rivas M, McMahon DJ, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, et al. Bone loss and turnover after cardiac transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 May;82(5):1497–506.

90. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200m.
91. Guha K, McDonagh T. Heart Failure Epidemiology: European Perspective. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9(Mi):123–7.
92. Dronavalli VB, Rogers C a, Banner NR. Primary Cardiac Allograft Dysfunction-Validation of a Clinical Definition. *Transplantation [Internet]*. 2015;0(0):1–7.
93. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, LePrince P, Esmailian F, Luu M, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2014;33(4):327–40.
94. Sabatino M, Vitale G, Manfredini V, Masetti M, Borgese L, Maria Raffa G, et al. Clinical relevance of the International Society for Heart and Lung Transplantation consensus classification of primary graft dysfunction after heart transplantation: Epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Nov; 36(11):1217-1225
95. Shahzad K, Aziz QA, Leva JP, Cadeiras M, Ho EK, Vlad G, et al. New-onset graft dysfunction after heart transplantation incidence and mechanism-related outcomes. *J Hear Lung Transplant*. 2011;30(2):194–203.
96. Kobashigawa JA, Itagaki BK, Razi RR, Patel JK, Chai W, Kawano MA, et al. Correlation between myocardial fibrosis and restrictive cardiac physiology in patients undergoing retransplantation. *Clin Transplant*. 2013;27(6):679–84.
97. Whalley GA, Gamble GD, Doughty RN. The prognostic significance of restrictive diastolic filling associated with heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2007 Mar;116(1):70–7.
98. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Hear Lung Transplant*. 2010;29(7):717–27.
99. Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, Reichenspurner H, Angelini A, Berry G, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2011;30(3):252–69.
100. Clemmensen TS, Løgstrup BB, Eiskjær H, Poulsen SH. Serial changes in longitudinal

- graft function and implications of acute cellular graft rejections during the first year after heart transplantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(2):184–93.
101. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004 Aug;27(8):1879–84.
 102. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108(8):977–82.
 103. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D’Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002 Dec;106(24):3068–72.
 104. From AM, Leibson CL, Bursi F, Redfield MM, Weston SA, Jacobsen SJ, et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med*. 2006 Jul;119(7):591–9.
 105. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, Mentz RJ, Bonow RO, Avogaro A, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Hear Fail*. 2015;3(2):136–45.
 106. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007 Jun;115(25):3213–23.
 107. Czerny M, Sahin V, Zuckermann A, Zimpfer D, Kilo J, Baumer H, et al. Diabetes related complications in patients after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001 Feb;20(2):245.
 108. Valantine H, Rickenbacker P, Kemna M, Hunt S, Chen YD, Reaven G, et al. Metabolic abnormalities characteristic of dysmetabolic syndrome predict the development of transplant coronary artery disease: a prospective study. *Circulation*. 2001;103(17):2144–52.
 109. Russo MJ, Chen JM, Hong KN, Stewart AS, Ascheim DD, Argenziano M, et al. Survival after heart transplantation is not diminished among recipients with uncomplicated diabetes mellitus: an analysis of the United Network of Organ Sharing database. *Circulation*. 2006 Nov;114(21):2280–7.
 110. Moro JA, Martinez-Dolz L, Almenar L, Martinez-Ortiz L, Chamorro C, Garcia C, et al. [Impact of diabetes mellitus on heart transplant recipients]. *Rev Esp Cardiol*. 2006

Oct;59(10):1033–7.

111. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart Lung Transplant Report 2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Hear Lung Transplant* 2016;35(10):1170–84.
112. Reed RM, Netzer G, Hunsicker L, Mitchell BD, Rajagopal K, Scharf S, et al. Cardiac size and sex-matching in heart transplantation : size matters in matters of sex and the heart. *JACC Heart Fail.* 2014 Feb;2(1):73–83.
113. Barge-Caballero E, Jiménez-López J, Chávez-Leal S, Barge-Caballero G, Paniagua-Martin MJ, Marzoa Rivas R, et al. Significado pronóstico y evolución a largo plazo de la frecuencia cardiaca en los pacientes con trasplante cardiaco. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(11):943–50.
114. Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, Schechter D, Reddy PS, Denys BG, et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. *Am Heart J.* 1993 Oct;126(4):896–904.
115. Erickson KW, Costanzo-Nordin MR, O’Sullivan EJ, Johnson MR, Zucker MJ, Pifarre R, et al. Influence of preoperative transpulmonary gradient on late mortality after orthotopic heart transplantation. *J Heart Transplant.* 1990;9(5):526–37.
116. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med.* 2003 May;348(20):2007–18.
117. Khan UA, Williams SG, Fildes JE, Shaw SM. The pathophysiology of chronic graft failure in the cardiac transplant patient. *Am J Transplant.* 2009;9(10):2211–6.
118. Gramley F, Lorenzen J, Pezzella F, Kettering K, Himmrich E, Plumhans C, et al. Hypoxia and myocardial remodeling in human cardiac allografts: a time-course study. *J Heart Lung Transplant.* 2009 Nov;28(11):1119–26.
119. Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, Bueno H, Ross JS, Horwitz LI, et al. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA.* 2013 Jan;309(4):355–63.
120. Chen J, Normand S-LT, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA.* 2011 Oct;306(15):1669–78.
121. Bueno H, Ross JS, Wang Y, Chen J, Vidan MT, Normand S-LT, et al. Trends in length of

- stay and short-term outcomes among Medicare patients hospitalized for heart failure, 1993-2006. *JAMA*. 2010 Jun;303(21):2141–7.
122. Elfar A, Sambandam KK. The Basic Metabolic Profile in Heart Failure-Marker and Modifier. *Curr Heart Fail Rep*. 2017 Aug;14(4):311–20.
123. Hashim T, Sanam K, Revilla-Martinez M, Morgan CJ, Tallaj JA, Pamboukian S V, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Intravenous Inotropic Therapy in Advanced Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2015 Sep;8(5):880–6.
124. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DEJ, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug;70(6):776–803.
125. Hollis IB, Reed BN, Moranville MP. Medication management of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *Pharmacotherapy*. 2015 May;35(5):489–501.
126. Kushwaha SS, Banner NR, Patel N, Cox A, Patton H, Yacoub MH. Effect of beta blockade on the neurohumoral and cardiopulmonary response to dynamic exercise in cardiac transplant recipients. *Br Heart J*. 1994 May;71(5):431–6.
127. Ciarka A, Lund LH, Van Cleemput J, Voros G, Droogne W, Vanhaecke J. Effect of Heart Rate and Use of Beta Blockers on Mortality After Heart Transplantation. *Am J Cardiol*. 2016 Dec;118(12):1916–21.
128. Haverty TP, Sanders M, Sheahan M. OKT3 treatment of cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant*. 1993;12(4):591–8.
129. Kittleson MM, Kobashigawa JA. Antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012 Oct;17(5):551–7.
130. Kaczmarek I, Deutsch M-A, Sadoni S, Brenner P, Schmauss D, Daebritz SH, et al. Successful management of antibody-mediated cardiac allograft rejection with combined immunoadsorption and anti-CD20 monoclonal antibody treatment: case report and literature review. *J Heart Lung Transplant*. 2007 May;26(5):511–5.
131. Berry GJ. Antibody-mediated rejection of the cardiac allograft. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17(3):303–8.

132. Coutance G, Ouldamar S, Rouvier P, Saheb S, Suberbielle C, Bréchet N, et al. Late antibody-mediated rejection after heart transplantation: Mortality, graft function, and fulminant cardiac allograft vasculopathy. *J Hear Lung Transplant.* 2015;34(8):1050–7.
133. Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, LaManca J, Itescu S, Burke E, et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation.* 2003 Jul;108(1):48–53.
134. Raichlin E, Bae J-H, Khalpey Z, Edwards BS, Kremers WK, Clavell AL, et al. Conversion to sirolimus as primary immunosuppression attenuates the progression of allograft vasculopathy after cardiac transplantation. *Circulation.* 2007 Dec;116(23):2726–33.
135. Benza RL, Zoghbi GJ, Tallaj J, Brown R, Kirklin JK, Hubbard M, et al. Palliation of allograft vasculopathy with transluminal angioplasty: a decade of experience. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun;43(11):1973–81.
136. Wellnhofer E, Hiemann NE, Hug J, Dreysse S, Knosalla C, Graf K, et al. A decade of percutaneous coronary interventions in cardiac transplant recipients: a monocentric study in 160 patients. *J Heart Lung Transplant.* 2008 Jan;27(1):17–25.
137. Simpson L, Lee EK, Hott BJ, Vega DJ, Book WM. Long-term results of angioplasty vs stenting in cardiac transplant recipients with allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Sep;24(9):1211–7.

ANEXO 1

APLICACIÓN INFORMÁTICA SIMON

La aplicación informática SiMon (Sistema de Monitorización Inteligente) es un gestor de datos sanitarios desarrollado por el Servicio de Informática del CHUAC con fines asistenciales y de explotación de información clínica. Una variante de dicha aplicación se ha adaptado específicamente a las necesidades de seguimiento y monitorización de los receptores de TC.

La aplicación informática SiMon comparte información con aplicaciones de gestión de historia clínicas de la Estructura de Xestión Integrada del Área Sanitaria de A Coruña y ha servido de base para la obtención de la mayoría de los datos analizados y presentados en la presente Tesis Doctoral.

A continuación se muestran, a modo de ejemplo, algunas de las pantallas de la aplicación informática SiMon.



Disfunción tardía del injerto en el seguimiento a largo plazo tras el trasplante cardiaco: incidencia, causas y pronóstico

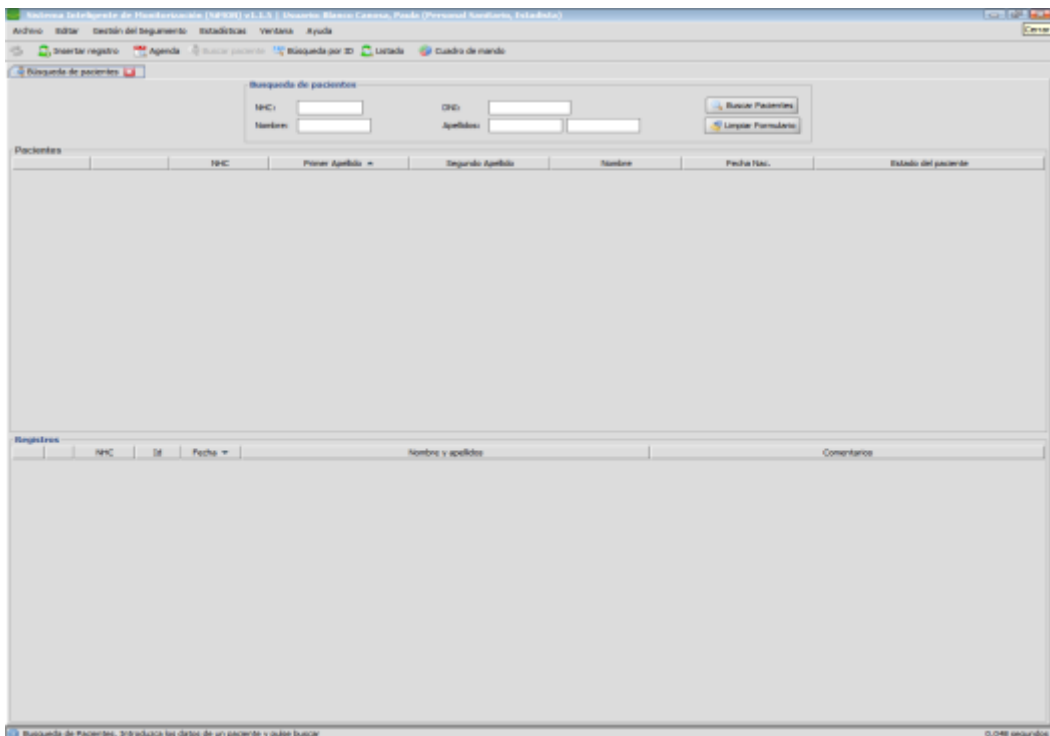


Figura 30: Aplicación SiMon: Pantalla de inicio

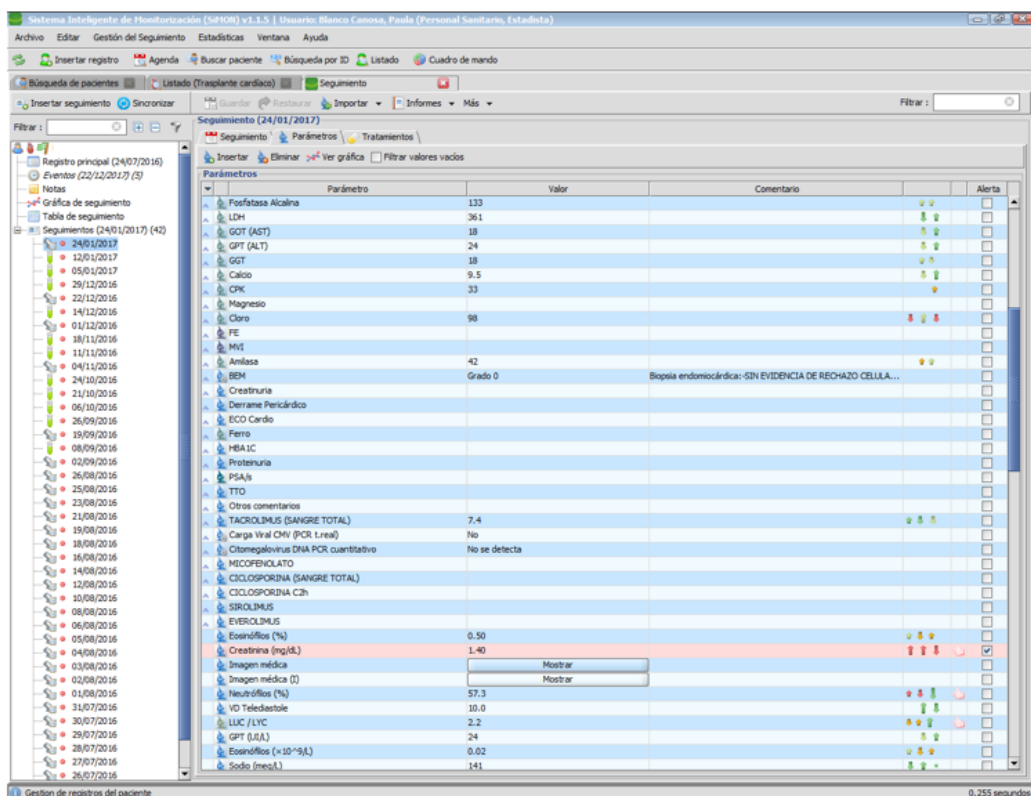


Figura 31: Aplicación SiMon: Pantalla de datos de laboratorio correspondientes a una visita clínica.

APLICACIÓN INFORMÁTICA IANUS

Plataforma de integración de sistemas y registro de información clínica diseñado y desarrollado por Indra con el objetivo de dotar al Servicio Galego de Saúde (SERGAS) de una historia clínica electrónica única que incluya todos los niveles asistenciales, desde Atención Primaria hasta los hospitales de tercer nivel.

Parte de la información clínica analizada y presentada en la presente Tesis doctoral se ha obtenido mediante esta herramienta informática. Ha resultado de especial utilidad en el caso de aquellos pacientes correspondientes a otras áreas sanitarias diferentes a la del CHUAC. En la página siguiente se presenta la pantalla principal de la aplicación IANUS.

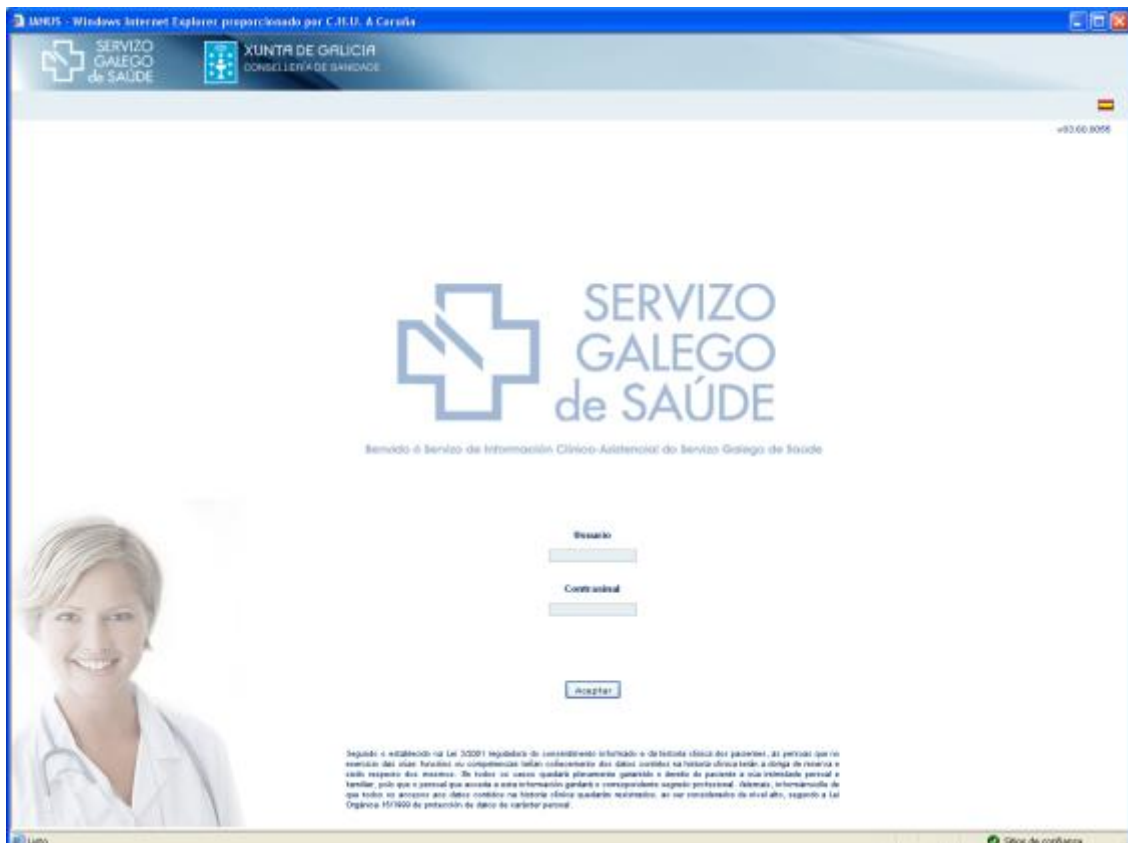


Figura 34: Plataforma IANUS: Menú de acceso

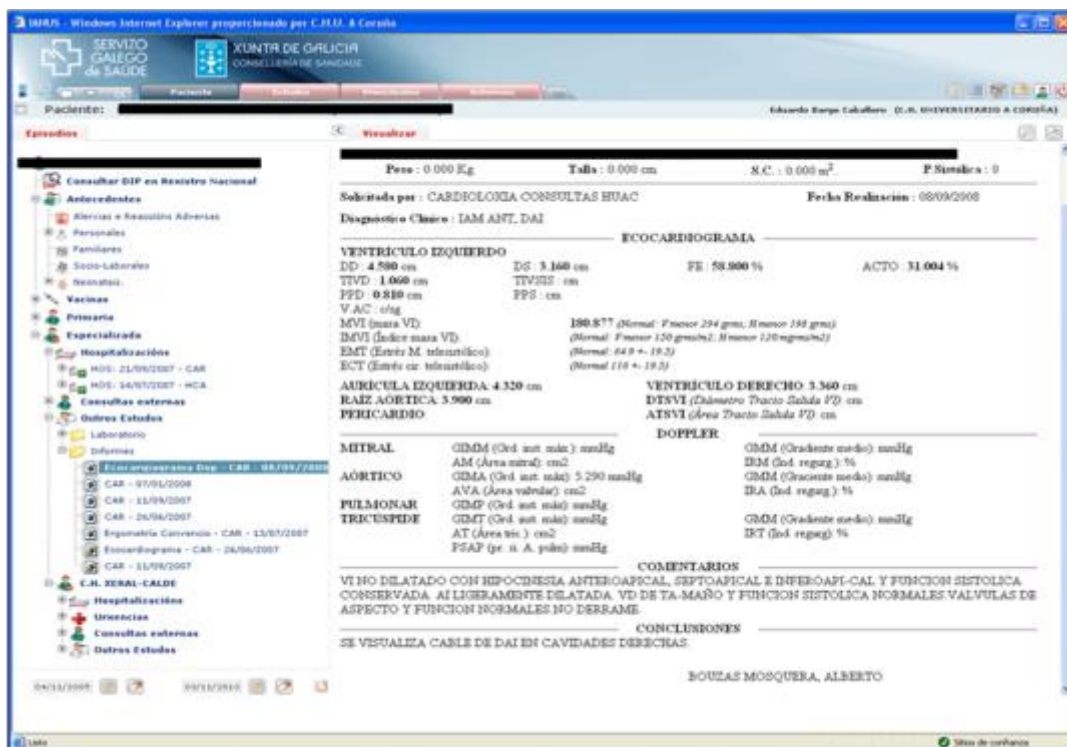


Figura 35: Plataforma IANUS: Menú principal del paciente.

ANEXO 2

En este Anexo se adjunta un artículo científico publicado en la revista ***European Journal of Heart Failure*** en junio de 2017, en el que se presentan los principales resultados de la investigación que ha dado lugar a esta Tesis Doctoral. Dicha revista está indexada en PubMed y su factor de impacto correspondiente al año 2017 es de 6.98. Este parámetro la sitúa en el primer cuartil de las revistas dedicadas específicamente al área de Medicina Cardiovascular.

Late graft failure in heart transplant recipients: incidence, risk factors and clinical outcomes

Lopez-Sainz A, Barge-Caballero E, Barge-Caballero G, Couto-Mallon D, Paniagua-Martin MJ, Seoane-Quiroga L, Iglesias-Gil C, Herrera-Noreña JM, Cuenca-Castillo JJ, Vázquez-Rodríguez JM, Crespo-Leiro MG. *Eur J Heart Fail* 2017; Epub Jun 5; DOI 10.1002/ejhf956.





European Journal of Heart Failure (2017)
doi:10.1002/ejhf.886

Late graft failure in heart transplant recipients: incidence, risk factors and clinical outcomes

Ángela López-Sainz¹, Eduardo Barge-Caballero^{1*}, Gonzalo Barge-Caballero¹, David Couto-Mallón¹, María J. Paniagua-Martin¹, Leticia Seoane-Quiroga², Carmen Iglesias-Gil³, José M. Herrera-Noreña³, José J. Cuenca-Castillo³, José M. Vázquez-Rodríguez¹, and María G. Crespo-Leiro¹

¹Servicio de Cardiología; ²Servicio de Medicina Intensiva; and ³Servicio de Cirugía Cardíaca; Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Servicio Gallego de Saúde (SERGAS), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidad de A Coruña (UDC), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), La Coruña, Spain

Received 2 February 2017; revised 27 March 2017; accepted 12 April 2017

Aim	To analyse the incidence, risk factors and clinical outcomes of late graft failure after heart transplantation.
Methods and results	We conducted an observational, single-centre study based on 547 patients who underwent cardiac transplantation from 1991 to 2014 and who survived the in-hospital postoperative period. Late graft failure was defined as the first hospitalization due to this condition after discharge. Over a mean follow-up of 8.4 ± 6 , 178 (32.5%) patients were hospitalized due to late graft failure [incidence rate: 3.6 cases per 100 patient-years, 95% confidence interval (CI) 3.1–4.2]. Pre-transplant diabetes, higher pre-transplant transpulmonary pressure gradient and lower donor–recipient weight ratio were independently associated with higher risk of graft failure. Cardiac allograft vasculopathy, cellular rejection grade $\geq 1R$, and antibody-mediated rejection grade ≥ 1 were detected in 50.6%, 44.9% and 19.2% patients, respectively, admitted due to graft failure. Left ventricular ejection fraction was $\geq 50\%$ in 60.1% of these patients. Re-transplant free survival 1, 5, 10 and 15 years after the diagnosis of late graft failure was 72.2%, 38.4%, 18.4%, and 7.5%, respectively; the incidence rate of re-hospitalization due to decompensated heart failure was 40.9 episodes per 100 patient-years (95% CI 36.6–46.1). The need for inotropes, the presence of cardiac allograft vasculopathy, higher creatinine serum levels, lower ejection fraction and lower sodium serum levels were independent predictors of worse outcomes.
Conclusions	Late graft failure is frequent after heart transplantation, as it is associated with poor outcomes. Rejection and cardiac allograft vasculopathy are the most frequent underlying causes.
Keywords	Cardiac allograft vasculopathy • Graft failure • Heart transplant • Rejection

Introduction

Over the past 50 years, heart transplantation (HT) has been consolidated as the therapy of choice for patients with end-stage heart disease, provided that a careful selection process is followed to assess candidacy. According to data reported from international registries, one-year and 10-year post-transplant survival rates in the current era exceed 85% and 50%, respectively.¹ Self-reported

quality of life and functional status of HT recipients also improve significantly after the intervention.

Late after HT, some recipients may develop impairment of graft function, which usually leads to a clinical syndrome similar to native heart failure (HF). Late graft failure (GF) shares some underlying pathophysiological processes with native HF, but modulated by specific variables derived from the exceptional environment following HT.² Acute and chronic rejection are specific causes of late GF

*Corresponding author. Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Av. Xubias, 84, 15006 A Coruña, Spain. Tel: +34 981 178304, Fax: +34 981 178299, Email: eduardo.bargecaballero@sergas.es

which typically affect HT recipients; these individuals, however, are also exposed to other classic risk factors for native HF like hypertension, diabetes, coronary atherosclerosis, pericardial disease, and cardiac drug toxicity.

To the best of our knowledge, only one published paper has addressed in a systematic manner the underlying mechanisms and outcomes of GF following HT;² this study, however, focused specifically in patients with a severely reduced left ventricular ejection fraction (LVEF). We feel that this approach is insufficient, as ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis leading to diastolic dysfunction and GF—even with a relatively preserved systolic function—are being increasingly recognized as important facts in the natural history of HT recipients.³

The purpose of our study was to analyse the incidence, clinical profile, underlying aetiologies and long-term clinical outcomes of symptomatic late GF in HT recipients.

Methods

Study protocol, patients and variables

We conducted a retrospective study based on the historical cohort of patients who underwent HT at our institution since the start of the program in April 1991 to December 2014. Heart transplant recipients younger than 16 years, those with second HT or multi-organ transplantation, and those who died within the in-hospital postoperative period after HT were excluded. Data were extracted from a prospectively maintained database, and subsequently completed by means of a comprehensive review of clinical records. The Regional Committee for Ethics in Clinical Investigation of A Coruña–Ferrol, Galicia, Spain, approved the study protocol. Given the retrospective, observational, non-interventional nature of the study, patients were not asked for a specific informed consent.

Pre-transplant baseline clinical variables of recipients were considered, among those collected in the database, as the closest in time to transplantation. Data regarding donor characteristics and HT procedures were also analysed.

Definition of late graft failure

For the purpose of this study, the clinical onset of late GF was defined as the first hospital admission due to this condition after HT. The diagnosis of GF was established by the attending clinician on the basis of the presence of typical signs and symptoms of HF together with an objective evidence of a significant abnormality of the structure or function of the heart graft, which was considered responsible for the clinical syndrome (e.g. reduced LVEF, elevated filling pressures, right ventricular systolic dysfunction, etc.). As the focus of the study was late GF, this definition specifically excluded patients who developed early ('primary') graft dysfunction during the in-hospital postoperative period after HT.

In our institution, every HT recipient admitted due to new-onset GF undergoes a routine diagnostic work-up that includes laboratory tests, cardiac biomarkers, 12-lead electrocardiogram and transthoracic echocardiography. On the basis of non-invasive findings, additional studies such as endomyocardial biopsy, right heart catheterization and coronary angiography are also frequently performed in these individuals.

Causes of graft failure

Acute cellular rejection was considered as a potential cause of GF if graded $\geq 1R$ according to the definition of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).⁴ Similarly, antibody-mediated rejection was considered a potential cause of GF if graded ≥ 1 according to ISHLT consensus criteria.⁵ In our institution, direct immunofluorescence tests for the detection of C4d and C3d in endomyocardial biopsy specimens are available since 2002 and 2010, respectively. Until 2001, the diagnosis of antibody-mediated rejection was mainly based on histological findings; immunofluorescence against IgG, IgM, C1q, and fibrin were then also available, but this practice was discontinued in view of its low diagnostic accuracy. Cardiac allograft vasculopathy (CAV) was considered as a potential cause of GF if detected by coronary angiography and graded ≥ 1 according to ISHLT criteria,⁶ or if detected on the basis of autopsy findings, and interpreted as clinically significant. Constrictive pericarditis was diagnosed on the basis of typical haemodynamics or highly suggestive findings from imaging studies. Other specific underlying conditions (i.e. amyloid cardiac disease) were considered the most likely reason for GF when described as a primary diagnosis in discharge reports.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation and categorical variables are presented as proportions. The chi-square test was used to compare the former variables, while the Student's *t*-test or the Mann-Whitney tests were used to compare the latter.

Patients were followed from the date of transplantation up to the date of death or cardiac re-transplantation; otherwise, follow-up was finished as of 31 August 2016. The cumulative incidence of new-onset late GF over long-term post-transplant follow-up was estimated by means of the Kaplan–Meier method. In this analysis, patients who died and had never been admitted due to late GF were censored at the time of death. Independent predictors of late GF were identified by means of multivariable backward stepwise Cox regression. Candidate variables that entered the backward stepwise model were those reflecting baseline clinical characteristics of recipients (pre-transplant), donors and heart transplant procedures that showed a statistically significant association ($P < 0.05$) with GF in univariable analyses. To explore a potential era effect with regard to the incidence of late GF, patients were categorized in three groups according to the year of transplantation (era 1: 1991–1998, era 2: 1999–2006, era 3: 2007–2014).

Subsequent outcomes after the onset of late GF were investigated in patients who developed this complication. For this analysis, three end-points were selected: overall survival, survival free of cardiac re-transplantation, and subsequent re-hospitalizations due to decompensated HF. Independent predictors of these three outcomes were explored by means of multivariable backward stepwise Cox regression, following a similar approach to that described for the assessment of baseline predictors of new-onset late GF, with the difference that in this case candidate variables selected for Cox analyses were those reflecting clinical characteristics of patients who presented with late GF at the time of their first hospital admission due to this condition.

Finally, in order to explore the prognostic relevance of late GF on the global long-term outcomes of HT recipients, we compared Kaplan–Meier post-transplant survival curves of patients who developed late GF at any moment after HT and those of patients who did not; this comparison was conducted by means of the log-rank method.

Statistical significance was considered as a P-value of <0.05 for all contrasts. Statistical analysis was performed with SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Incidence of late graft failure

From April 1991 to December 2014, 632 patients aged > 16 years underwent first, single-organ, HT at our Institution. Eighty-five patients (13.4%) who died during the in-hospital postoperative period were excluded from this analysis. Therefore, the surviving 547 subjects constituted the study population.

Over a mean follow-up of 8.4 ± 6 years after transplantation, 178 patients (32.5%) were hospitalized due to late GF. The incidence rate of new-onset GF in the study population was 3.6 cases [95% confidence interval (CI) 3.1–4.2] per 100 patient-years. Baseline clinical characteristics of patients who presented late GF over follow-up and those who did not, as considered at the time of transplantation, are listed in the Table 1.

According to the Kaplan–Meier method, the cumulative probability of having been hospitalized due to late GF was 4.5%, 15.2%, 29.3%, 41.6% and 57.9% in patients surviving 1, 5, 10, 15 and 20 years after HT, respectively (Figure 1).

Risk factors for late graft failure

In univariable Cox regression analysis, eight baseline clinical variables showed a statistically significant association with GF, as shown in Table 2. However, only pre-transplant diabetes mellitus [adjusted hazard ratio (HR) 1.75, 95% CI 1.16–2.63, $P=0.008$], donor–recipient % weight ratio (adjusted HR per 1% 0.990, 95% CI 0.982–0.998, $P=0.015$) and transpulmonary pressure gradient (adjusted HR 1.035 per 1 mmHg, 95% CI 1.001–1.069, $P=0.041$) remained as statistically significant, independent predictors of late GF after multivariable backward stepwise analysis. No statistically significant era effect was observed with regard to the incidence of GF (era 2 vs. era 1: HR 0.79, 95% CI 0.56–1.11, $P=0.168$; era 3 vs. era 1: HR 1.34, 95% CI 0.86–2.09, $P=0.200$).

Clinical presentation of patients with late graft failure

Clinical characteristics of study patients at the time of their first hospitalization due to late GF are shown in Table 3. Most patients presented with advanced New York Heart Association class and physical signs of congestion; cardiogenic shock was present in 9% cases. History of previous treated graft rejection was noted in 65.7% patients. Mean time elapsed since transplantation to GF onset was 6.9 ± 5.5 years (range 23 days to 22.8 years). Mean duration of hospital stay was 13.8 ± 12.5 days.

Most patients showed preserved LVEF ($\geq 50\%$); the prevalence of mid-range (40–49%) and depressed (<40%) LVEF was 20.8% and 19.1%, respectively. Left ventricular enlargement, as defined by a left ventricular end-diastolic diameter ≥ 55 mm, was only present in 15.2% patients. Left ventricular restrictive filling and right

ventricular systolic dysfunction were frequent findings, described in 56.2% and 41.6% patients, respectively. The distribution of LVEF at the time of late GF onset is shown in 2.

Causes of late graft failure

A diagnostic evaluation of the presence of CAV by means of coronary angiography and/or necropsy was obtained for 168 (94.4%) patients admitted due to new-onset GF; endomyocardial biopsies for the assessment of graft rejection were available in 158 (88.8%) cases.

Overall, evidence of CAV was present in 90 (50.6%) patients; while cellular rejection grade $\geq 1R$ and antibody-mediated rejection grade ≥ 1 were demonstrated in 80 (44.9%) and 34 (19.2%) patients, respectively. Combined evidence of both CAV and either cellular and/or antibody-mediated rejection was present in 44 (24.7%) patients. Neither CAV nor rejection could be demonstrated in 32 subjects (18%).

Other specific underlying causes of late GF in the study population were constrictive pericarditis ($n=9$), pericardial effusion ($n=3$), alcohol toxicity ($n=1$), and light-chain amyloid heart disease ($n=1$).

Therapy in patients with late graft failure

A summary of therapies administered to HT recipients admitted due to new-onset GF is presented in Table 3. Intravenous corticosteroids for suspected or proven acute rejection were administered in 108 (60.7%) cases. Plasmapheresis was used in 34 (19.1%) patients who showed signs of antibody-mediated rejection; 15 (8.4%) of these individuals also received rituximab. Thymoglobulin and muromonab-CD3 were administered to 4 (2.2%) and 3 (1.7%) patients with refractory acute rejection, respectively. Forty-six patients (25.8%) had a significant change of previous maintenance immunosuppressive regimen – cyclosporine A to tacrolimus switch in 23 cases, azathioprine to mycophenolate mofetil switch in 7 cases, and initiation of everolimus or sirolimus in 15 cases.

Twenty-four (13.5%) patients required inotropic support during admission. Non-pharmacological therapies like mechanical ventilation, mechanical circulatory support, intracardiac device implantation, coronary revascularization, and surgical procedures like pericardiectomy or valve replacement were occasionally required (Table 3).

Outcomes after late graft failure onset

Mean follow-up after late GF diagnosis was 3.5 ± 3.9 years. Over this period, 108 (60.7%) patients died and 10 (5.6%) patients underwent cardiac re-transplantation. Thirteen (7.3%) patients died and 2 (1.1%) patients were re-transplanted during the index hospitalization. As shown in Figure 3, re-transplant-free survival 1, 5, 10 and 15 years after GF diagnosis was 72.2%, 38.4%, 18.4%, and 7.5%, respectively (Figure 3A); overall survival at same time points was 74.6%, 43.5%, 22.2% and 11.2%, respectively (Figure 3B).

Over long-term follow-up after discharge, 234 subsequent re-hospitalizations due to decompensated, symptomatic HF occurred in 108 (66.3%) patients, resulting in an incidence rate of 40.9 (95% CI 36.6–46.1) episodes per 100 patient-years.

Table 1 Baseline clinical characteristics, as considered at the time of transplantation, of patients who were hospitalized due to symptomatic late graft failure at any time after the operation and patients who did not

	Graft failure (n=178)	Controls (n=369)	P-value
Recipients			
Age, years	54.8 ± 11.5	54.5 ± 11.3	0.787
Body mass index, kg/m ²	26.6 ± 3.9	25.5 ± 3.9	0.005
Women	16.9%	16.3%	0.861
Year of transplantation			0.001
1991–1998	50.6%	33.9%	
1999–2006	32.6%	39.3%	
2007–2014	16.9%	26.8%	
Underlying cardiomyopathy			0.952
Ischaemic	39.9%	41.2%	
Dilated	45.5%	44.2%	
Other	14.6%	14.6%	
Previous cardiac surgery	21.3%	22.2%	0.817
Diabetes mellitus	17.4%	11.4%	0.052
Hypertension	49.4%	43.4%	0.181
Hypercholesterolaemia	12.4%	22.2%	0.007
History of smoking	52.8%	54.7%	0.671
Chronic pulmonary obstructive disease	7%	2.2%	0.021
History of malignancy	1.7%	1.9%	0.863
Positive cytomegalovirus serostatus	84.8%	84%	0.805
Inotropic therapy	12.9%	24.1%	0.002
Mechanical circulatory support	10.7%	18.4%	0.020
Mechanical ventilation	5.6%	13.8%	0.004
Creatinine, mg/dL	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.4	0.976
Glomerular filtration rate, mL/min	72 ± 24	70 ± 26	0.505
Bilirubin, mg/dL	1.3 ± 0.8	1.2 ± 0.9	0.240
Mean pulmonary artery pressure, mmHg	28.8 ± 11.7	28.2 ± 10.2	0.553
Transpulmonary pressure gradient, mmHg	8.9 ± 4.6	8.2 ± 4.2	0.090
Pulmonary vascular resistance, Wood units	2.2 ± 1.2	2.1 ± 1.2	0.470
Donors			
Female donor	25.8%	23.8%	0.625
Donor–recipient sex mismatch	23.6%	29.8%	0.128
Age, years	36.6 ± 13.3	37.5 ± 13.9	0.487
Donor–recipient % weight ratio	100.4 ± 21.4	106 ± 20.6	0.005
Cold ischaemic time, min	184 ± 79.3	188.2 ± 75	0.542
Cardiopulmonary bypass time, min	121.3 ± 29.6	119 ± 32	0.433
Baseline immunosuppression			
Induction therapy	99.3%	99.4%	0.990
Steroids	100%	100%	1
Cyclosporine A	83.1%	79.4%	0.300
Tacrolimus	15.2%	20.1%	0.168
Azathioprine	52.8%	33.9%	<0.001
Mycophenolate mofetil	44.9%	64%	<0.001
Sirolimus or everolimus	3.4%	2.2%	0.401
In-hospital postoperative outcomes			
Primary graft dysfunction	11.8%	10%	0.529
Cardiac re-operation	7.9%	7.3%	0.820
Infection	16.9%	20.6%	0.300
Follow-up after transplantation			
Time from transplantation to death, re-transplantation or last follow-up (years)	10.5 ± 6.1	9.9 ± 5.9	0.318
Time from transplantation to graft failure, death, re-transplantation or last follow-up (years)	6.9 ± 5.5	9.9 ± 5.9	<0.001

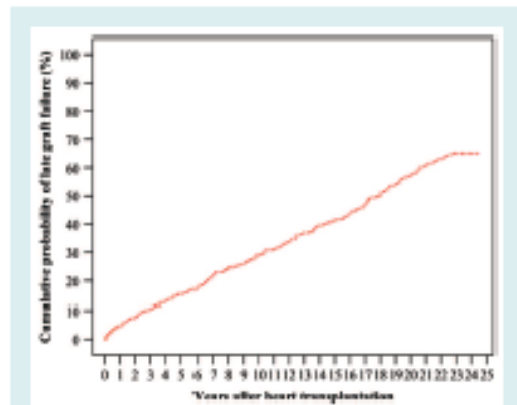


Figure 1 Cumulative probability of hospitalization due to new-onset, symptomatic late graft failure among 547 first, single-organ, heart transplant recipients who survived the early postoperative period: Kaplan–Meier analysis.

Kaplan–Meier estimation of the cumulative probability of re-hospitalization due to decompensated HF after discharge is represented in Figure 3C.

Predictors of outcome after late graft failure onset

In univariable Cox regression analyses, several clinical variables showed a statistically significant association with overall survival and re-transplant free survival after late GF onset. However, only 5 of them remained as statistically significant, independent predictors of both outcomes in backward stepwise multivariable analyses (Table 4).

The presence of CAV, the need for inotropes during admission, increasing values of serum creatinine, lower sodium serum levels

and lower LVEF were independently associated with higher risk of death and higher risk of the composite outcome of death or cardiac re-transplantation. The presence of CAV and the need for inotropes were also independently associated with a higher risk of re-admission due to decompensated HF after hospital discharge (Table 4).

Antibody-mediated rejection ≥ 1 was associated with higher mortality in univariable analysis; however, this finding was no longer an independent predictor of mortality after multivariable adjustment.

Impact of late graft failure on global post-transplant outcomes

Figure 4 shows a comparison of global post-transplant outcomes in patients who were hospitalized due to late GF at any time during long-term post-transplant follow-up and patients who did not ('controls'). In comparison to controls, patients admitted due to GF had statistically significant shorter re-transplant free survival (log-rank, $P=0.003$) and overall post-transplant survival (log-rank, $P=0.024$).

Discussion

In this single-centre study of 547 consecutive patients discharged alive after orthotopic HT, the annualized cumulative incidence rate of hospital admission due to new-onset late GF was 3.6%. Subsequent clinical outcomes after GF onset were poor, with a 5-year survival rate lower than 50%, and annualized rates of re-hospitalization due to decompensated HF higher than 40%. Cardiac allograft vasculopathy and acute rejection were the most frequent presumed causes of GF in our cohort.

The cumulative incidence of late GF observed in our study indicates that HT recipients are exposed to a significant risk of suffering this condition. Making an analogy with native HF, this figure might be comparable, for example, to the risk of symptomatic HF in

Table 2 Baseline clinical variables significantly associated with the risk of hospitalization due to new-onset late graft failure after heart transplantation: univariable and multivariable Cox regression analyses

	Univariable analysis			Multivariable analysis		
	Unadjusted HR	95% CI	P-value	Adjusted HR	95% CI	P-value
Diabetes mellitus	1.82	1.24–2.69	0.002	1.75	1.16–2.63	0.008
Recipient's body mass index, kg/m ²	1.059	1.021–1.099	0.002	–	–	–
Donor–recipient % weight ratio*, per 1%	0.992	0.984–1	0.038	0.990	0.982–0.998	0.015
Donor–recipient sex mismatch†	0.69	0.48–0.97	0.035	–	–	–
Mechanical ventilation before transplant	0.44	0.23–0.83	0.011	–	–	–
Inotropic support before transplant	0.60	0.29–0.93	0.021	–	–	–
Transpulmonary pressure gradient, per 1 mmHg	1.037	1.003–1.072	0.031	1.035	1.001–1.069	0.041
Cyclosporine use at baseline	0.64	0.43–0.96	0.032	–	–	–

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

* Calculated as $100 \times [\text{donor weight (kg)/recipient weight (kg)}]$.

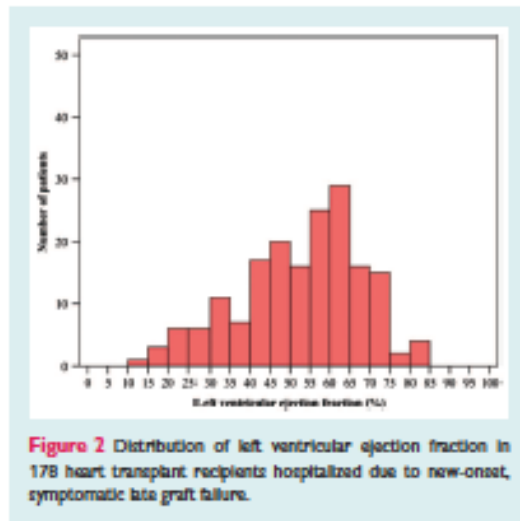
† Male recipient who received a female donor or female recipient who received a male donor.

Table 3 Clinical characteristics of 178 cardiac transplant recipients at the time of their first hospitalization due to new-onset late graft failure

Medical history		Graft rejection	
Age, years	61.4 ± 12.1	Not assessed	11.2%
Time since transplantation, years	6.9 ± 5.5	Cellular rejection	
Length of hospital stay, days	13.8 ± 12.5	0R	43.8%
Diabetes mellitus	33.1%	1R	21.3%
Hypertension	56.2%	2R	17.4%
History of graft rejection	65.7%	3R	6.2%
History CMV infection	22.5%	Antibody-mediated rejection	
History of malignancy	12.9%	p-AMR 0	69.7%
		p-AMR 1	17.5%
		p-AMR 2	1.7%
Clinical presentation		Cardiac allograft vasculopathy	
NYHA class III–IV	89.4%	Not assessed	5.6%
Pulmonary congestion	86.5%	CAV 0 (absent)	43.8%
Systemic congestion	83.7%	CAV 1	1.7%
Cardiogenic shock	9%	CAV 2	3.9%
Systolic blood pressure, mmHg	121.3 ± 19.9	CAV 3	38.8%
Heart rate, b.p.m.	97.7 ± 16	Detected at necropsy	6.2%
Heart rhythm		Immunosuppression	
Sinus rhythm	89.9%	Intravenous corticosteroids	60.7%
Atrial fibrillation/flutter	9%	Plasmapheresis	19.1%
Other	1.1%	Rituximab	8.4%
		Intravenous immunoglobulin	0.6%
Laboratory		Muromonab-CD3	1.7%
Sodium, mEq/L	138.6 ± 4	Thymoglobulin	2.2%
Creatinine, mg/dL	2.0 ± 1.1	Cyclosporine A	57.3%
Bilirubin, mg/dL	0.8 ± 0.9	Tacrolimus	47.2%
Haemoglobin, g/dL	11.9 ± 1.9	Everolimus or sirolimus	28.7%
Albumin, g/dL	4.1 ± 2.7	Mycophenolate mofetil	62.9%
		Azathioprine	9%
		Change of previous regimen	25.8%
Echocardiography		Other therapies	
LVEDD, mm	48.1 ± 6.8	Intravenous diuretics	97.8%
LVEDD ≥ 55 mm	15.2%	Intravenous inotropes	13.5%
Left ventricular hypertrophy	30.3%	Mechanical ventilation	5.1%
Restrictive physiology	56.2%	Intra-aortic balloon pump	1.7%
LVEF	51.9 ± 15.3	Pacemaker	5.6%
LVEF groups		Implantable defibrillator	2.2%
<40%	19.1%	Percutaneous coronary intervention	5.1%
40–49%	20.8%	Pericardiocentesis	1.7%
≥50%	60.1%	Cardiac surgery	3.4%
TAPSE, mm	14.3 ± 3.6		
RV systolic dysfunction*	41.6%		
Haemodynamics			
Central venous pressure, mmHg	15.2 ± 7		
Systolic PAP, mmHg	41.4 ± 11.6		
Mean PAP, mmHg	25.2 ± 8.4		
Mean PCWP, mmHg	19.8 ± 8.4		
Cardiac index (l/min/m ²)	2.4 ± 0.7		

CAV, cardiac allograft vasculopathy; CMV, cytomegalovirus; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; p-AMR, pathologic antibody-mediated rejection; PAP, pulmonary artery pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; RV, right ventricle; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

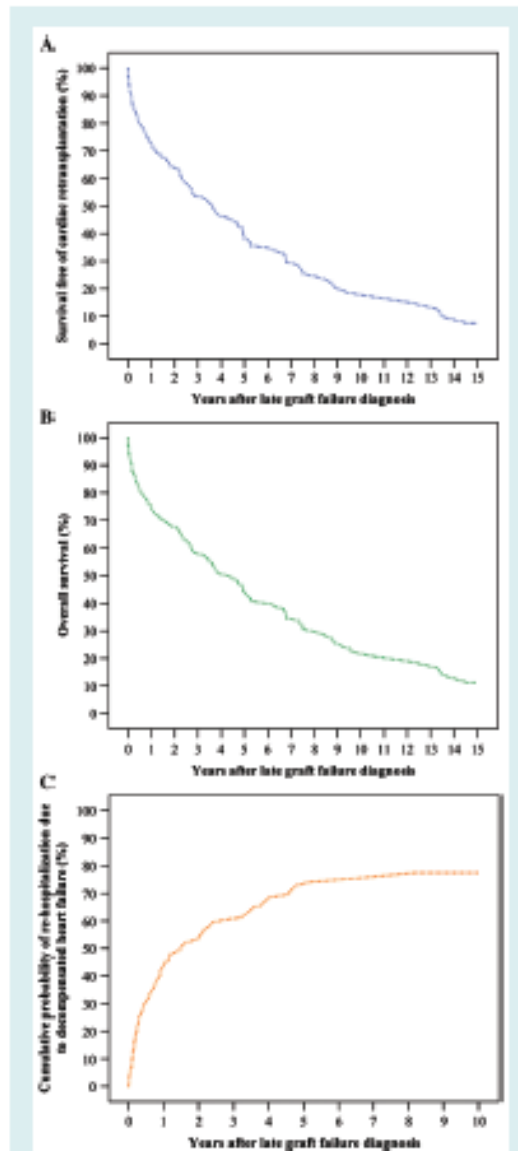
*TAPSE < 15 mm or informed as present in the echo report.



patients with type 2 diabetes⁷ and only slightly lower than the one of subjects with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction.⁸ Interestingly, the incidence of GF in HT recipients was linear over time, as it remained almost unchanged up to more than 20 years of follow-up after the operation.

In our cohort, three baseline clinical variables were independently associated with an increased risk of late GF. Diabetes mellitus is a well-established risk factor for native HF, mainly through an increased risk of epicardial coronary artery disease, but also due to microvascular dysfunction and primary myocardial damage.⁹ Heart transplant recipients with diabetes mellitus are especially prone to CAV,¹⁰ which constituted the most frequent presumed cause of GF in our study. A small donor–recipient weight ratio carries an increased risk of postoperative graft dysfunction and death after HT.¹¹ Undersized hearts are also predisposed to chronic sinus tachycardia, a phenomenon associated with increased risk of late graft dysfunction and reduced survival.¹² Finally, high pre-transplant transpulmonary pressure gradient is also a consolidated risk factor for graft dysfunction and mortality after HT, both during the early postoperative period¹³ and late follow-up.¹⁴

Heart transplant recipients admitted due to new-onset GF showed significant heterogeneity in their clinical presentation. Most of them showed physical signs of congestion, but the severity of the clinical picture ranged from moderate effort dyspnoea to critical cardiogenic shock. Interestingly, the initial echocardiographic assessment revealed a preserved ($\geq 50\%$) or mid-range (40–49%) LVEF in the majority of cases; an overtly reduced LVEF ($< 40\%$) was only noted in 19%. Indeed, advanced diastolic dysfunction (i.e. restrictive physiology) and right ventricular systolic dysfunction were more common findings than left ventricular systolic dysfunction in these individuals. Left ventricular enlargement was also infrequently detected. These observations should be put in the context of the contemporary concept of chronic heart graft dysfunction, a multi-factorial condition with several underlying



pathophysiological mechanisms, among which ventricular hypertrophy, interstitial fibrosis, increased myocardial stiffness, diastolic dysfunction and right ventricular impairment are being increasingly recognized.^{2,15–17}

Table 4 Predictors of subsequent clinical outcomes in 178 heart transplant recipients hospitalized due to new-onset, symptomatic late graft failure: univariable and multivariable Cox regression analyses

	Univariable analysis			Multivariable analysis		
	Unadjusted HR	95% CI	P-value	Adjusted HR	95% CI	P-value
All-cause death or re-transplantation						
Cardiac allograft vasculopathy	1.90	1.29–2.80	0.001	1.92	1.29–2.85	0.001
Need for intravenous inotropes	3.30	2.06–5.28	<0.001	2.90	1.77–4.74	<0.001
Systolic blood pressure, per 1 mmHg	0.987	0.877–0.997	0.011	–	–	–
Creatinine, per 1 mg/dL	1.26	1.08–1.48	0.003	1.25	1.06–1.47	0.009
Sodium, per 1 mEq/L	0.956	0.91–1	0.049	0.950	0.904–0.998	0.042
LVEF, per 1% unit	0.983	0.971–0.996	0.006	0.982	0.969–0.994	0.005
LVEDD, per 1 mm	1.026	1–1.052	0.047	–	–	–
All-cause death						
AMR grade ≥ 1	1.63	1.05–2.63	0.029	–	–	–
Cardiac allograft vasculopathy	1.49	1.02–2.18	0.041	1.74	1.14–2.67	0.010
Need for intravenous inotropes	2.59	1.59–4.21	<0.001	2.04	1.15–3.62	0.015
Systolic blood pressure, per 1 mmHg	0.987	0.976–0.997	0.015	–	–	–
Creatinine, per 1 mg/dL	1.31	1.11–1.53	0.001	1.27	1.05–1.54	0.014
Bilirubin, per 1 mg/dL	1.31	1.06–1.62	0.011	–	–	–
Sodium, per 1 mEq/L	0.942	0.900–0.985	0.009	0.931	0.881–0.983	0.011
LVEF, per 1% unit	0.981	0.969–0.995	0.006	0.978	0.963–0.993	0.004
LVEDD, per 1 mm	1.034	1.007–1.062	0.014	–	–	–
Heart failure re-hospitalization						
Cellular rejection grade $\geq 1R$	0.64	0.43–0.95	0.029	–	–	–
Cardiac allograft vasculopathy	2.11	1.41–3.15	<0.001	2.02	1.34–3.02	0.001
Need for intravenous inotropes	3.15	1.65–5.99	<0.001	2.78	1.46–5.30	0.002

AMR, antibody-mediated rejection; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Acute rejection and CAV were the most frequent presumed underlying aetiologies of GF in our population; objective evidence of CAV, cellular rejection and antibody-mediated rejection was obtained in 51%, 45% and 19% patients, respectively. Notwithstanding this, it is remarkable that neither CAV nor rejection could be identified in almost 1 out of 5 HT recipients admitted due to new-onset GF. In this sense, the limited sensitivity of standard ancillary methods for the detection of CAV (coronary angiography)¹⁸ and acute rejection (endomyocardial biopsy)¹⁹ should be recognized, as it may have led to a significant proportion of false negatives. In the other hand, CAV, cellular rejection and antibody-mediated rejection may also coexist in a single patient; indeed, it is hard in some cases to identify a single underlying aetiology as the certain cause of graft dysfunction. In clinical practice, transplant doctors must often deal with such diagnostic uncertainty; it is frequent, for example, that the initial therapeutic approach when facing a HT recipient with new-onset GF is to enhance immunosuppression empirically (e.g. administering intravenous corticosteroids), even before a conclusive diagnosis of acute rejection can be made.

Our findings regarding presumed underlying aetiologies of GF are in general consistent with those reported by Shahzad et al.² However, there are some remarkable differences between this previous study and ours. First, these authors used a restrictive definition of graft dysfunction (LVEF <30%), which would exclude

more than 80% of patients presenting with late GF in our cohort. Second, they tried to assign graft dysfunction to a single underlying aetiology—cellular rejection, antibody-mediated rejection, CAV or unexplained—in every studied patient; given the reasons exposed previously, this point is somehow debatable. Finally, early postoperative graft dysfunction was also considered in their analysis, but excluded from the definition of GF in ours.

Clinical outcomes of HT recipients admitted due to new-onset GF were poor in our study. Acute in-hospital mortality reached 7%; estimated 5-year and 10-year survival rates dropped to 43% and 22%, respectively. Subsequent hospital readmissions due to decompensated HF were very frequent among survivors. As a result, patients who developed late GF at any time after postoperative hospital discharge showed statistically significant lower overall long-term post-transplant survival than patients who did not. Outcomes were worst in patients with evidence of CAV and/or antibody-mediated rejection and in those with lower LVEF; even so, recipients with other underlying aetiologies were still exposed to significant risk.

Our results indicate that late GF is, in its different forms of presentation, a severe disease. They also reflect the lack of effective therapeutic options to treat this life-threatening condition. Until now, no solid evidence supports the use of conventional HF medications in HT recipients. Historically, the use of beta-blockers in these individuals has been concerned due to a

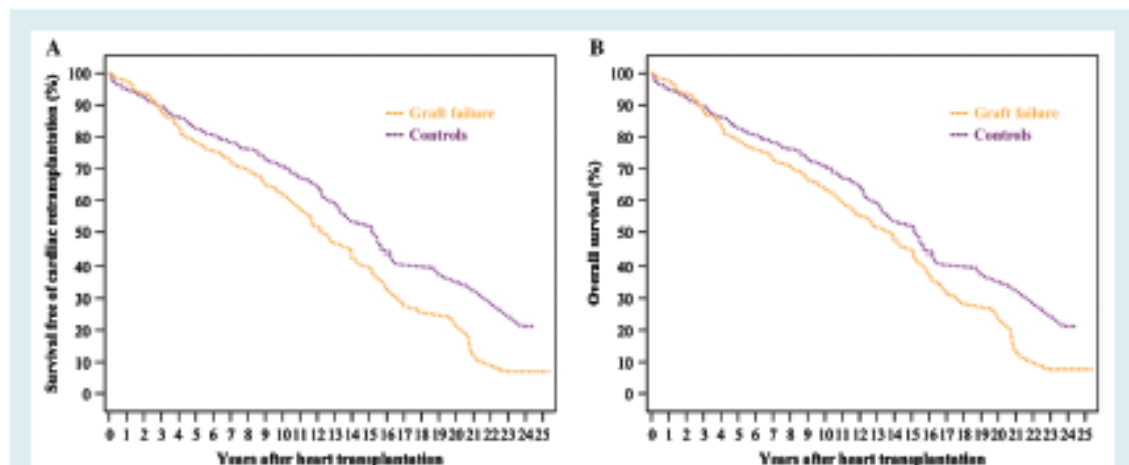


Figure 4 Long-term post-transplant outcomes of 178 heart transplant recipients who were hospitalized due to late graft failure at any time after the initial postoperative discharge, as compared with 369 recipients who did not. A: post-transplant survival free of cardiac re-transplantation. B: overall post-transplant survival.

higher predisposition to side effects,²⁰ however, recent data suggest that these drugs might have a positive impact on long-term post-transplant outcomes, possibly driven by a beneficial effect of heart rate reduction.²¹ Treatment of acute cellular rejection remains essentially as an empirical issue, as rescue immunosuppressive therapies like intravenous steroids or thymoglobulin have never been tested in a randomized clinical trial. In recent years, protocols for the management of antibody-mediated rejection incorporated a wide variety of novel therapeutic options, including the routine use of plasmapheresis, immunoadsorption and monoclonal antibodies; however, mortality remains high in these individuals.²² Finally, patients with established CAV are often treated with m-TOR inhibitors and coronary revascularization; however, no significant benefit of these interventions in terms of hard clinical outcomes has been proven until now.²³ Once advanced CAV has developed, only cardiac re-transplantation might improve survival in highly selected candidates, but results remain controversial.²⁴

Our study has a few limitations. First, this is a retrospective analysis, which therefore may be affected by the selection, information and confusion biases inherent to this type of studies. Second, it is limited to a single institution, so its external validity cannot be guaranteed. Third, the study addressed a long period of time, along which there were significant changes in candidate selection, complementary tests, immunosuppressive regimens and treatment protocols; the lack of longitudinal data about these aspects is another limitation of the present investigation. Fourth, the exclusion of patients who died within the early postoperative period resulted in survival bias, so data presented in our study cannot be used to assess aggregate post-transplant risk. Finally, diagnostic tests performed to assess graft function and underlying aetiologies were driven by clinical judgment, and not by a pre-specified protocol; because of this, data regarding the presumed causes of GF must be interpreted with caution.

© 2017 The Authors
European Journal of Heart Failure © 2017 European Society of Cardiology

Conclusions

Heart transplant recipients are exposed to a significant risk of late GF, which is, in most cases, a consequence of acute rejection or CAV. In our cohort, LVEF was preserved at the initial echocardiographic evaluation in more than a half of patients admitted due to new-onset late GF; restrictive physiology and right ventricular systolic dysfunction were frequently described. Irrespective of the underlying cause, clinical outcomes following the diagnosis of late GF were poor, so as reflecting a lack of effective therapeutic interventions to treat this life-threatening condition.

Acknowledgements

The authors are indebted to Zulaika Grillo-Cancela and Paula Blanco-Canosa for their collaboration.

Funding

This investigation was funded by European Union Regional Development Funds (EURDF), supplied through the Centro de Investigación en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness.

Conflict of interest: none to declare.

References

- Lund LH, Edwards LB, Dipchand AJ, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Lavey BJ, Meiser B, Rossano JW, Yusan RD, Stahlik J. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report—2016; Focus: Thematic primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1158–1169.
- Khan U, Williams G, Fildes J, Shaw SM. The pathophysiology of chronic graft failure in the cardiac transplant recipient. *Am J Transplant* 2005;9:2211–2216.

ANEXO 3

En este Anexo se adjunta la editorial que acompaña a nuestro artículo publicado en la revista ***European Journal of Heart Failure***, escrito por el Dr. Lars H. Lund, profesor asociado del Instituto Karolinska (Estocolmo, Suecia)

Lund LH. Optimizing outcomes after heart transplantation. Eur J Heart Fail 2017; Epub Oct 16; DOI 10.1002/ejhf.1026





Optimizing outcomes after heart transplantation

Lars H. Lund^{1,2*}

¹Department of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; and ²Heart and Vascular Theme, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

This article refers to 'Late graft failure in heart transplant recipients: incidence, risk factors and clinical outcomes' by A. López-Sainz et al., published in this issue on pages XXX.

This year marks the 50th anniversary of the world's first heart transplant. As we consider the remarkable success of randomized clinical trials in heart failure (HF) with reduced ejection fraction (HFrEF) over the last 30 years,¹ it is useful to remember that the development of heart transplantation (HTx) long preceded these trials and indeed established the multidisciplinary HF referral centres and clinical research programmes which provided the foundation for the successful pharmacological and device trials that followed. Furthermore, despite a plethora of interventions, HFrEF remains a progressive syndrome and advanced chronic HF affects up to 10% of the HF population and is associated with a dismal quality of life, recurrent hospitalization and mortality rates of up to 50% at 1 year.^{2,3} Durable mechanical circulatory support primarily in the form of left ventricular assist systems (LVASs) offers hope in advanced HF,⁴ but remains associated with frequent and severe complications, and the rapid increase in use observed over the last 10 years has now levelled off.^{5,6} It is therefore also useful to consider that HTx remains the only definitive treatment for HF and the only intervention in HF that without evidence from randomized trials is by consensus accepted as improving survival, exercise capacity, quality of life and return to work.¹

Improvements in the selection of HTx candidates and in peri-operative care have resulted in steady improvements in early post-HTx outcomes over the last decades.⁵ The introduction of cyclosporine-based immunosuppression in the 1970s and further refinement of immunosuppression protocols have contributed to improved short- and intermediate-term rejection-free survival. One-year survival post-HTx now approaches 90%, which is remarkably high considering that, at the time of HTx, 45% of patients are hospitalized, 40% are on inotropes, and nearly 50% are on mechanical circulatory support.⁵

However, data from the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Registry suggest that long-term adult post-HTx outcomes have not improved appreciably since reporting to this worldwide registry begun in the early 1980s and that mortality at 13 years is >50%.⁵ In this issue of the journal, the large

HTx group from A Coruña, Spain, report specifically on late graft failure in 547 HTx recipients aged 16 years or older.⁷ The study is laudable for its large sample size and detailed analysis of both graft failure and its predictors, and outcomes post-graft failure and their predictors. Over a mean follow-up of >8 years, 32% of subjects were hospitalized for late graft failure (3.6% per year), manifesting as HF, often with preserved EF, and associated with increased risk for death and need for retransplantation.⁷ Cardiac allograft vasculopathy (CAV), cellular rejection and antibody-mediated rejection were detected in 51%, 45% and 19% of patients admitted, respectively.

The independent predictors of late graft failure were higher pre-transplant transpulmonary gradient and a lower donor-to-recipient weight ratio (which suggests that early loading conditions may also impact long-term outcomes, even immune-mediated outcomes), as well as pre-transplant diabetes. Predictors of mortality or retransplant in patients with graft failure were more severe HF (lower EF and need for inotropes), as well as the presence of CAV, worse renal function and lower sodium, a manifestation of neurohormonal activation and cardio-renal syndrome. It is particularly noteworthy that immune-mediated mechanisms are the primary causes of late graft failure, whereas the predictors of poor outcomes after graft failure are those that interact with and occur as a consequence of immunosuppression, such as renal dysfunction. This is in contrast to predictors of early graft failure, which are more closely related to the severity of HF and haemodynamic compromise at the time of transplant.⁸ It is unfortunate that despite the availability of numerous immunosuppressive agents, we are no better at personalizing long-term immunosuppression. For example, in an analysis of the ISHLT Registry, we observed that younger patients were at considerably greater risk for death from acute rejection, CAV and graft failure, potentially implying inadequate immunosuppression, whereas older patients had greater risk for death from infection and malignancy, consequences of immunosuppression.⁹ The data from A Coruña⁷ suggest we should also be vigilant about rejection and by extension adequate immunosuppression in the long term; however, data from the ISHLT suggest that malignancy, a consequence of immunosuppression, is the most common cause of death beyond 5 years post-HTx.⁵ There is clearly a great need

The opinions expressed in this article are not necessarily those of the Editors of the European Journal of Heart Failure or of the European Society of Cardiology. doi: 10.1002/ehf.1006

*Corresponding author. Department of Medicine, Karolinska Institute, 17176 Stockholm, Sweden. Tel: +46 8 5177 0000, Fax: +46 8 211044, Email: lars.lund@ki.se

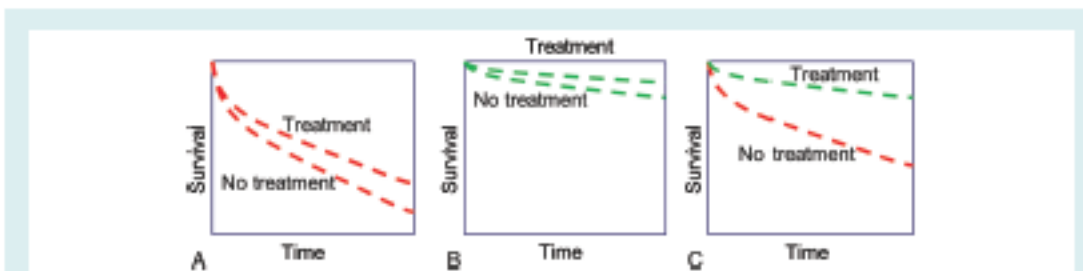


Figure 1 Conceptual framework for optimizing net benefit in heart transplantation (HTx) and left ventricular assist system (LVAS) selection. Pharmacological, cardiac resynchronization and implantable cardioverter defibrillator therapy are cost-effective and may generally be considered as long as there is a net benefit, even if it is small. Advanced heart failure therapy strategies such as HTx and LVAS are scarce and/or expensive and associated with extensive complications, and both indications and contraindications must be assessed in order to obtain maximum net benefit (i.e. the maximum difference in outcomes between treatment and no treatment). In (A), outcomes are poor both with and without intervention; there is indication and contraindication for HTx and LVAS, and therefore neither is appropriate. In (B), outcomes are good both with and without intervention; there is no contraindication for HTx and LVAS, but neither is there sufficient indication, and therefore neither is appropriate. In (C), outcomes are poor without and good with intervention; there is indication and no contraindication for HTx and LVAS, and therefore either is appropriate.

for additional studies of the relative risks for different post-HTx outcomes according to time post-transplant and individual patient characteristics.

Thus the challenges in HTx are to improve organ availability, HTx selection and long-term post-HTx care and outcomes. Efforts to increase the donor pool and improve allocation systems have been extensively reviewed, but will have varying applicability according to geographical and cultural region.¹⁰ Most medical and device-based HF therapy is considered cost-effective and therapeutic decisions need in principle to consider only net benefit (Figure 1). In contrast, donor hearts are scarce and advanced therapy such as HTx and durable LVASs used as a bridge to transplant or as destination therapy are expensive and associated with potentially high levels of both risk and benefit, and therapeutic decisions are much more difficult. Thus, HTx and LVAS selection must consider not only net benefit (Figure 1A–C), but also maximal benefit (Figure 1C).

Heart transplant is at the end of a spectrum of escalating HF therapy with increasing HF severity. The challenges in HFREF more broadly refer not only to the need to develop novel interventions, but more importantly to the optimizing of the utilization of existing evidence-based, accepted and cost-effective therapy.¹¹ Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers and beta-blockers is generally high in Europe,^{12,17} but levels of use of mineralocorticoid receptor antagonists, cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillators are much lower.^{12,14} There is evidence that the organization of care, including access to cardiology and HF specialists,¹⁵ as well as team-based HF clinics and participation in quality improvement programmes,¹⁶ are associated with improved use of evidence-based therapy and improved outcomes. Heart failure is a complex syndrome for which multiple evidence-based interventions are now available. Optimal utilization of these requires better communication and collaboration among primary care, cardiology and surgery practitioners.

Conflict of interest: none declared.

References

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Piepoli B, Riley JP, Rosano GM, Ruspolo LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:291–367.
2. Lund LH, Matthews J, Aaronson K. Patient selection for left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail* 2010;12:514–520.
3. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, Gonzalez A, Bergh CH, Fraser AG, Jaarsma T, Pitta A, Mohacsi P, Bohm M, Anker S, Dargatzis I, Brutsaert D, Komajda M. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007;9:484–494.
4. Gustafsson T, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail* 2017;19:595–602.
5. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, Goldber S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Yassin RD, Stehlik J. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report – 2016. Focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1158–1169.
6. Kirklin JK, Cantor R, Mohacsi P, Gammert J, De By T, Hannan MM, Komoroski RL, Schaefer S, Lund LH, Nakatani T, Taylor R, Lannon J. First Annual IMACS Report: a global International Society for Heart and Lung Transplantation registry for mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:407–412.
7. López-Sainz A, Barga-Caballero E, Barga-Caballero G, Couto-Mallón D, Pedraza-Martin MJ, Socorro-Quiroga L, Iglesias-Gil C, Herrera-Noreña JM, Cuenca-Castillo J, Viquez-Rodríguez JM, Crespo-Leiro MG. Late graft failure in heart transplant recipients: incidence, risk factors and clinical outcomes. *Eur J Heart Fail* 2017. doi: 10.1002/ehf2.2886
8. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldber S, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Yassin RD, Stehlik J. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report – 2015. Focus theme: early graft failure. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1244–1254.
9. Weber-Franz O, Edwards LB, Taylor DO, Kiboury AG, Dzelic SG, Selman CH, Pang JC, Lund LH, Stehlik J. Association of recipient age and cause of heart transplant mortality: implications for personalization of post-transplant

- management – an analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:407–417.
10. Hsieh EM. Matching the market for heart transplantation. *Circ Heart Fail* 2014;9:e002479.
 11. Lund LH, Hauptman PJ. Unmet needs and prioritization in heart failure. *J Card Fail* 2014;22:587–588.
 12. Thorvaldson T, Benson L, Dahlström U, Edner M, Lund LH. Use of evidence-based therapy and survival in heart failure in Sweden 2002–2012. *Eur J Heart Fail* 2014;18:503–511.
 13. Crispo-Lairo MG, Anker SD, Maggioni AP, Costa AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, Ferrari R, Piepoli MF, Delgado Jimenez JF, Metz M, Fonseca C, Hradec J, Anir O, Logeart D, Dahlström U, Merkely B, Drosdz J, Gonçalves E, Hassenzeln M, Chioncel O, Lainscak M, Selzeric PM, Toussault D, Kavaliarova A, Fruhwald F, Fazibegovic E, Temizhan A, Gatzov P, Erglis A, Laroche C, Mebazaa A; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2014;18:612–625.
 14. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad P, Anir O, Chioncel O, Lairo MC, Drosdz J, Erglis A, Fazibegovic E, Fonseca C, Fruhwald F, Gatzov P, Gonçalves E, Hassenzeln M, Hradec J, Kavaliarova A, Lainscak M, Logeart D, Merkely B, Metz M, Persson H, Selzeric P, Temizhan A, Toussault D, Tsvetel L; Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2012;15: 1179–1184.
 15. Lund LH, Braunschweig P, Benson L, Ståhlberg M, Dahlström U, Linde C. Association between demographic, organizational, clinical, and socio-economic characteristics and underutilization of cardiac resynchronization therapy: results from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2017 Feb 7; <https://doi.org/10.1003/ehf.2781> [Epub ahead of print].
 16. Lund LH, Carrero JJ, Parshmand B, Henriksson KM, Jonsson A, Jernberg T, Dahlström U. Association between enrolment in a heart failure quality registry and subsequent mortality – a nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1107–1114.