

Trasplante cardíaco

Jaime Zamorano G., Luis Sepúlveda M.

Departamento Cardiovascular, HCUCh.

SUMMARY *Currently, cardiac transplantation is the most effective treatment for a selected group of patients with terminal congestive heart failure. The choice of donors, recipients, surgical techniques and postoperative care are in this days, fairly standardize. The results in term of survival are absolutely superior in comparison with any other form treatment available in the present times. All of the patients will require immunosuppressive therapy for the lifetime, and therefore they will be a risk of the complications inherent to the usage of these drugs. Currently the risk of infection or rejection is low. In the long term however, the Achilles tendon is the coronary vasculopathy of the transplanted heart, which can compromise survival and can lead in the selected group of patients to the need for re-transplantation.*

En un poco más de 30 años, el trasplante cardíaco ha cambiado radicalmente el pronóstico de un seleccionado grupo de pacientes portadores de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) avanzada. Es el mejor tratamiento, pues otorga un importante incremento en términos de sobrevivencia. Desde el punto de vista funcional más del 90% de los sobrevivientes se encuentran en capacidad funcional I o II. En términos de calidad de vida, estos resultados posibilitan una vida de relación, intelectual y laboral prácticamente normal. Es en la aceptación inmunológica por parte del huésped de un injerto biológicamente extraño, donde radica su mayor inconveniente, ya que se hace necesario el uso de inmunosupresores de por vida. Estos medicamentos llevan implícito el riesgo de complicaciones inherentes. El talón de Aquiles del trasplante radica en la aparición a largo plazo de la enfermedad coronaria del aloinjerto, la cual puede llevar incluso a la necesidad de un retrasplante ante la aparición de una nueva insuficiencia cardíaca terminal⁽¹⁾.

En la actualidad tanto la selección de receptores óptimos, la técnica quirúrgica, los cuidados inmediatos al trasplante y el manejo a largo plazo, están perfectamente estandarizados. Las variaciones de cada uno de estos puntos responden fundamentalmente al desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y al manejo del rechazo, así como también a la aparición de técnicas quirúrgicas previas a un trasplante. No ocurre el mismo desarrollo con la obtención de donantes. Siendo esta donación a partir de un ser humano en muerte cerebral, las implicancias que rodean este evento, hacen que la obtención de donantes, en todo el mundo, permanezca más baja de lo que debería ser. Pese a diversas legislaciones de acuerdo a los países, tanto la pesquisa como la negativa familiar siguen siendo altas, lo que limita enormemente la posibilidad de otorgar el beneficio del trasplante a una importante cifra de pacientes.

En 1964, Lower y Shumway, basados en un modelo canino, establecieron los principios de la técnica quirúrgica que rige hasta hoy con mínimas variaciones. Las limitaciones derivadas del conocimiento y desarrollo de la inmunosupresión, así como el no manejo del concepto de muerte cerebral, impidieron que este grupo establecido en Stanford iniciara la era del trasplante cardíaco. Sorpresivamente, el 3 de diciembre de 1967, Christian Barnard en Sudáfrica realiza el primero de ellos, obteniendo una sobrevivida de 21 días en un paciente con cardiopatía terminal. A partir de ese momento, 64 grupos diferentes de todo el orbe realizan más de 100 trasplantes. El entusiasmo pronto desaparece. Producto de una inmunosupresión no selectiva que provoca enormes dificultades para manejar el rechazo y la aparición de infecciones, los resultados fueron malos, desalentando a la gran mayoría. Sólo los grupos de Standford, La Pitié en Francia y Sudáfrica, continuaron esta pionera experimentación clínica.

La aparición de nuevos inmunosupresores, técnicas para diagnosticar rechazo, desarrollo de una nomenclatura del rechazo fácilmente aplicable, mejor comprensión de la fisiología del paciente en muerte cerebral, así como los consensos para legislar en torno a este evento, y técnicas de protección miocárdica, dieron lugar a una paulatina mejoría de los resultados a mediano y largo plazo, obteniendo sobrevividas cercanas al 20% a los 5 años, muy inferiores a los actuales. Fue en 1983, cuando se comunican los primeros resultados con la introducción del inmunosupresor ciclosporina A, previamente ensayada en trasplante renal. Renace el entusiasmo mundial y el número de pacientes beneficiados con esta técnica se incrementa rápidamente⁽²⁾.

Desde ese momento, el trasplante deja de ser una experiencia clínica y se establece definitivamente como un tratamiento plenamente aprobado.

SELECCIÓN DE RECEPTORES

Pese a la mejoría del tratamiento farmacológico y al aporte que han prestado los diferentes dispositivos como los marcapasos resincronizadores, desfibriladores, sistemas de asistencia ventricular, la mortalidad de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en capacidad funcional (CF) IV sigue siendo elevada, llegando a cifras entre 30 - 50% al año. Por otro lado, la prevalencia de pacientes en insuficiencia cardíaca alcanza al 2% de la población de países europeos y en USA. Además son reportados 550.000 nuevos casos por año^(3,4,6).

Lamentablemente el número de trasplantes se ve limitado por el menor número de donantes. Se hace necesario entonces realizar una meticulosa selección de los receptores, a fin de otorgar el máximo de beneficio para una escasa oferta de donantes.

Como regla general, las indicaciones de trasplante cardíaco incluyen a pacientes que presentan síntomas severos a pesar de tratamiento óptimo, que no tienen otra alternativa terapéutica y tienen mal pronóstico. También se incluyen pacientes graves en *shock* o dependientes de inótrupos intravenosos, o con alguna forma de asistencia ventricular.

La etiología de los pacientes que van a trasplante corresponde en su mayoría a pacientes con cardiopatía isquémica y miocardiopatía dilatada no isquémica. Un menor porcentaje corresponde a pacientes valvulares, con cardiopatías congénitas y retrasplantes.

Hoy en día no se trasplantan pacientes con amiloidosis, debido a la reaparición de la enfermedad en el injerto. Está contraindicado en pacientes con esclerodermia, distrofia muscular de Duchene, sarcoidosis cardiopulmonar, lupus eritematoso y en portadores de insuficiencia respiratoria con limitación severa (VEF < 50%)^(2,5).

Se considera un límite de edad hasta los 65 años. Sin embargo, es posible trasplantar en casos seleccionados, a pacientes mayores que sólo sufran de cardiopatía terminal y que presenten una condición física y mental acorde a la intervención y sus controles posteriores^(2,5).

Pacientes en CF IV tienen indicación después de haber cumplido un período de tratamiento médico adecuado en base a diuréticos, enzimas de conversión, betabloqueadores. En pacientes en CF III, la sobrevida con tratamiento médico es prácticamente similar a los trasplantados en los primeros 2- años.

Un parámetro importante en la selección de pacientes es la evaluación de la fracción de eyección (FE), la cual mide la función sistólica del ventrículo iz-

quierdo. Pacientes con FE menores a 20% tienen un mal pronóstico. Sin embargo, *per se* estas cifras no constituyen una indicación absoluta y es necesario evaluar otros parámetros como etiología de la insuficiencia cardíaca, función del ventrículo derecho y capacidad funcional. Esta última se mide mediante un examen de consumo máximo de oxígeno al esfuerzo (VO₂ max). Cifras menores a 14 ml/kg/min constituyen un índice de mal pronóstico. Existe consenso en considerar una FE menor a 10% como índice de muy mal pronóstico, constituyendo una clara indicación de trasplante^(2,5,10,11).

En las recientemente publicadas guías de manejo de la insuficiencia cardíaca de la Sociedad Chilena de Cardiología se recomiendan las siguientes indicaciones de trasplante cardíaco (Tabla 1). Los

Tabla 1: Indicaciones de trasplante cardíaco.

<p>INDICACIONES DEFINITIVAS PARA TRASPLANTE</p> <ol style="list-style-type: none">1. Consumo máximo de oxígeno < 10 ml/Kg./min., habiendo alcanzado el umbral anaeróbico.2. Clase funcional IV de la NYHA.3. Shock cardiogénico refractario.4. Dependencia de drogas vasoactivas para mantener la perfusión adecuada.5. Paciente en asistencia ventricular, balón de contrapulsación o ventilación mecánica por insuficiencia cardíaca.6. Isquemia severa que limita la actividad diaria y no es susceptible de revascularización quirúrgica ni angioplastia.7. Arritmias ventriculares sintomáticas recurrentes refractarias a todas las modalidades terapéuticas aceptadas. <p>INDICACIONES PROBABLES PARA TRASPLANTE</p> <ol style="list-style-type: none">1. Consumo máximo de oxígeno < 14 ml/kg/min y limitación significativa de la actividad diaria.2. NYHA clase III-IV asociado a marcadores de mal pronóstico.3. Hospitalizaciones recientes por insuficiencia cardíaca congestiva. Inestabilidad entre el balance de líquidos y la función renal, no debida a mal cumplimiento por parte del paciente del control del peso, tratamiento diurético y restricción de sal.4. Isquemia inestable recurrente no susceptible de revascularización quirúrgica ni angioplastia con FE < 30%.5. Actividad ectópica ventricular de «alto grado» con historia familiar de muerte súbita. <p>INDICACIONES INADECUADAS PARA TRASPLANTE</p> <ol style="list-style-type: none">1. Baja fracción de eyección < 20% aislada.2. NYHA clase I-II-III e historia de CF IV.3. Angina de esfuerzo estable con fracción de eyección de ventrículo izquierdo > 20%.4. Arritmias ventriculares previas.5. Consumo máximo de oxígeno > 15 ml/kg/min sin otras indicaciones

pacientes deben ser sometidos a una evaluación física y psicológica completa que permita descartar posibles patologías que contraindiquen el trasplante (Tabla 2)⁽⁸⁾.

Tabla 2: Contraindicaciones de trasplante cardíaco.

- Hipertensión pulmonar con resistencia vascular pulmonar fija mayor de 6 unidades Wood.
- Infección activa.
- Infarto pulmonar reciente.
- Neoplasia con remisión menor a 5 años.
- Daño hepático o renal avanzado o irreversible.
- Úlcera péptica activa y enfermedad diverticular activa.
- Presencia de enfermedad vascular sistémica o cerebrovascular.
- Presencia de hipertensión arterial sistémica severa e incontrolable o diabetes insulina dependiente no controlada.
- Adicción a drogas u otros tóxicos.
- Falta de cooperación o adherencia al tratamiento.
- Enfermedad psiquiátrica no controlada.
- Enfermedad sistémica multiorgánica.

EVALUACIÓN DE RECEPTORES

Una vez seleccionado el receptor, se debe efectuar una evaluación específica de órganos y sistemas y buscar eventuales contraindicaciones al trasplante.

Evaluación inmunológica: ella considera en primer lugar la determinación del grupo sanguíneo ABO. No se considera el factor Rhesus. En segundo lugar, se determina la eventual presencia de anticuerpos linfocitotóxicos de preinmunización para antígenos HLA, los cuales se encuentran presentes en el corazón del donante. Éstos aparecen como consecuencia de transfusiones previas, embarazo, trasplante previo. Ello se evalúa con el test PRA (*panel reactive antibody*) en el cual el suero del receptor se pone en contacto con una batería de antígenos representativos de la población general. Cifras de hasta 10% son aceptadas para trasplantar

sin *cross-match* previo. En caso contrario, se debe efectuar este último examen, en el cual el suero del receptor se pone en contacto con linfocitos del donante real. El objetivo es evitar un rechazo hiperagudo por la presencia de factores humorales previos en receptor^(2,6).

Evaluación hemodinámica: mediante cateterismo derecho se estudia el gasto cardíaco y fundamentalmente la resistencia vascular pulmonar. La falla ventricular izquierda va elevando paulatinamente la resistencia del árbol vascular pulmonar (RVP). Al comienzo, esta elevación es pasiva por la transmisión de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo elevada, agregándose luego vasoconstricción reactiva, la que sostenida en el tiempo, producirá hipertrofia de la pared vascular del lecho pulmonar, haciendo que el aumento de la RVP sea fijo, es decir, no revierte con terapia vasodilatadora^(2,6).

Se mide en unidades Wood (U Woods), fórmula derivada de:

$$\text{(PAP media - presión capilar) / gasto cardíaco.}$$

Cifras >2 U Woods obligan al uso de vasodilatadores como nitroglicerina o nitroprusiato, o inótrops como dobutamina para evaluar el grado de reversibilidad de la resistencia. Cifras ≥ 6 U Woods son una contraindicación para un trasplante cardíaco y debe evaluarse un trasplante cardiopulmonar.

También se mide el gradiente transpulmonar (GTP), fórmula derivada de:

$$\text{PAP media - presión capilar}$$

Cifras mayores de 15 mm/hg predicen resistencia vascular pulmonar fija. Esto es particularmente importante si la presión sistólica de arteria pulmonar es > 60 mm/hg pese al tratamiento médico. El GTP es crítico, y se debe reformular la decisión de un trasplante cardíaco.

En aquellos pacientes que permanecen en lista de espera por más de 6 meses sin trasplante, el cateterismo derecho debe repetirse, especialmente en caso de descompensación.

Evaluación infecciosa: se realiza la búsqueda de anticuerpos IgG e IgM para citomegalovirus, toxoplasmosis, herpes, Eipstein-Barr, HIV, hepatitis, B y C, Chagas, TBC, *Cándida* y *Aspergillosis*.

Evaluación función gastrointestinal: hay que descartar la presencia de una úlcera péptica activa o una diverticulitis. Ambas entidades se ven agravadas con el uso de corticoides, además del riesgo de sangramiento durante la intervención quirúrgica.

Evaluación función renal: se necesita una buena función, ya que los inmunosupresores como la ciclosporina la comprometen. Cifras de creatinina plasmática $>3\text{mg}/\%$ son contraindicación para el trasplante cardíaco y se debe evaluar la posibilidad de un trasplante cardio-renal.

Evaluación ósea: la necesidad del uso de corticoides obliga a descartar mediante densitometría ósea una osteoporosis avanzada.

De acuerdo a la situación clínica, es necesario descartar patologías pulmonares, ginecológicas, urológicas y psiquiátricas. La adicción a drogas es contraindicación para el trasplante, así como la no adherencia a un tratamiento y control médico prolongado^(2,6).

EVALUACION DEL DONANTE

El éxito inmediato del trasplante depende en gran medida de un buen corazón donante. La correcta evaluación de este injerto en el paciente en muerte cerebral resulta fundamental. La fisiopatología de la muerte cerebral es compleja, siendo el destino final el paro cardíaco por la desregulación de todos los órganos y sistemas. Es necesario prevenir

y corregir las complicaciones con prontitud antes del deterioro irreversible de la función miocárdica. La protección de todos los órganos y la corrección de los desórdenes metabólicos, evita el desgaste de las reservas de ese miocardio. La selección de un corazón donante reside en principios estrictos:

1. Compatibilidad inmunológica: reside primariamente en la compatibilidad del grupo sanguíneo ABO. En segundo lugar, en la ausencia de anticuerpos de preinmunización en el receptor. Ante su presencia obliga a un *cross-match*, entre el receptor y el donante, examen que retarda la cirugía del procuramiento en forma importante, con lo cual se corre el riesgo de deterioro miocárdico.
2. Edad del donante: ideal si éste tiene menos de 40 años. A mayor edad hay más probabilidad de enfermedad coronaria. Sin embargo, dado la falta de donación y/o la urgencia de un trasplante, se aceptan donantes de mayor edad, salvo que existan factores de riesgo para enfermedad coronaria.
3. Compatibilidad morfológica: debe existir una correspondencia de tamaños, por un lado, para residir en una nueva cavidad torácica y por otro lado, ser capaz de asumir nuevas condiciones hemodinámicas. La relación peso donante/receptor no debe variar más de un 15%.
4. Estado del miocardio: debe demostrarse ausencia de contusión cardíaca en caso de muerte por accidente o de otras alteraciones previamente no diagnosticadas. El ECG puede tener alteraciones del segmento ST propias del estado de muerte cerebral. Por estudios en animales se sabe que el paso a muerte cerebral es un evento que desencadena una “tormenta de catecolaminas” que en ocasiones produce necrosis de células miocárdicas. Incluso en ese momento puede ocurrir paro cardíaco que logra

recuperarse sin perder eficacia miocárdica. Es ideal poseer un estudio ecocardiográfico previo al procuramiento, teniendo especial cuidado en la interpretación de la contractilidad, ya que el estado de muerte cerebral cursa con resistencias sistémicas bajas.

5. **Compatibilidad hemodinámica:** es una condición primordial. Tiene relación con el estado del donante al momento del procuramiento y con la relación peso/talla. Corazones de una mujer pequeña no serán capaces de asumir un buen débito en un hombre de gran peso o talla. Por otro lado, un corazón que ha sufrido durante la etapa de muerte cerebral no será capaz de asumir las nuevas condiciones hemodinámicas en un receptor. Esto tiene especial relevancia dado que al trasplantar un corazón, éste quedará denervado. Durante la primera semana de injertado, el corazón es muy dependiente de drogas cronotropas o de marcapasos transitorios, ya que no es capaz de reaccionar al estímulo del aparato nervioso neurovegetativo. Más adelante, sus respuestas se deberán exclusivamente al nivel de catecolaminas circulantes. Por otro lado, un corazón acostumbrado a presiones normales del territorio pulmonar, deberá asumir nuevas condiciones en especial en aquellos receptores con niveles elevados de resistencia pulmonar. De ahí la necesidad de conservar todas las reservas posibles del miocardio a injertar, mediante una correcta evaluación de su estado antes del procuramiento, una buena protección durante su extracción y el mínimo tiempo de isquemia fría antes de su reperfusión en el receptor.
6. **Ausencia de infección:** de preferencia se extraen órganos de donantes sin infección demostrada. Sin embargo, infecciones localizadas, como del tracto urinario o árbol bronquial, no imposibilitan la utilización de un corazón. El grupo de Houston publicó una serie de trasplantes con

donante infectado, incluso sepsis a germen conocido, sin aparición de infección con el mismo germen en el receptor⁽²⁾.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Para un correcto desarrollo del trasplante se requieren dos equipos quirúrgicos y anestésicos trabajando coordinadamente al mismo tiempo, ya sea en pabellones vecinos o a Km. de distancia. La modalidad del procuramiento puede ser un solo órgano – corazón – lo cual es rarísimo, o multiórgano – hígado, corazón y riñones, además de intestino y páncreas, pulmón y luego, tejidos. Esto le confiere una mayor complejidad al acto del procuramiento y si es a distancia, aún mayor. De ahí que sea necesaria una buena coordinación entre todos los equipos, medios de transporte expeditos y buenas comunicaciones⁽²⁾.

La extracción en casos de multiórganos comienza con la exposición abdominal para riñón e hígado. Esto ocasiona con frecuencia pérdida de volumen, con el consiguiente desajuste hidroelectrolítico. Previamente es posible efectuar una esternotomía para verificar el estado del miocardio, pudiendo medir presiones directamente. La extracción propiamente tal comienza con el clampeo de aorta ascendente y la protección de los órganos con soluciones acordes para cada uno de ellos. En el caso del corazón, se utiliza cardioplegia cristaloide con alto contenido de potasio para provocar el paro diastólico. Además la solución está de preferencia a 4°C. El corazón se extrae seccionando los pedículos arteriales y venosos lo más lejos del corazón, a raz de pericardio. Se requieren algunas variantes en casos en que hay además procuramiento de uno o dos pulmones. El miocardio se deja en un recipiente estéril cubierto y éste se transporta en una hielera.

En el momento del pinzamiento aórtico se detiene la circulación nutricia del corazón y comienza el período de isquemia fría, el cual se prolonga hasta

el despinzamiento aórtico en el receptor una vez conectadas ambas aortas. Este período es crucial, ya que la mortalidad perioperatoria está íntimamente ligada a su duración. Se aceptan períodos de hasta 4 hrs. Pasado este período, las posibilidades de falla miocárdica inmediata son altas. En la Tabla 3 se aprecia la mortalidad precoz en relación al tiempo de isquemia:

Tabla 3: Mortalidad a 30 días de acuerdo a tiempo de isquemia.

Tiempo (hrs.)	Nº pacientes	Mortalidad (%)
< 1	82	4,8
1 – 2	255	6,2
2 – 3	314	11,4
3 – 4	166	15,6
4 – 5	28	28,5
Total	845	10,6

Tomado de Kaye.

La implantación se realiza siguiendo la técnica descrita por Lower y Shumway, que consiste en reseca en el receptor todo el macizo ventricular y sus válvulas, dejando un casquete de aurículas – derecha e izquierda – y los pedículos arteriales – aorta y arteria pulmonar. A estas estructuras receptoras se suturan las correspondientes del corazón donante. Existe en la actualidad una variante, la técnica *bicava*, utilizada por casi la gran mayoría de los grupos, que consiste en reseca la aurícula derecha y *septum* interauricular, dejando sólo un pequeño casquete de aurícula izquierda conteniendo las venas pulmonares. Por lo tanto, a derecha se suturan ambas cavas. Con ello se evita la gran masa auricular que puede contener trombos, y la asincronía de sístoles auriculares con la consiguiente mayor insuficiencia de válvulas aurícula-ventriculares. En los últimos años algunos grupos asocian una anuloplastia tricuspídea profiláctica tipo De Vega, con el objeto de evitar la insuficiencia en el postoperatorio, producida por dilatación del ventrículo derecho y anillo tricus-

pídeo, ya sea por hipertensión pulmonar o por adecuación del miocardio en una cavidad pericárdica de gran tamaño.

RESULTADOS

El registro organizado por la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) ha recopilado desde 1982 a nivel mundial las tasas de sobrevida después de trasplante de corazón. Los datos entregados el año 2007 muestran una supervivencia de 81.3 y 68.3%, uno y cinco años después del trasplante, con una sobrevida promedio de 10 años y que alcanza a 13 años para los sobrevivientes al primer año. El 56% de los receptores se encuentran entre los 40 y 59 años de edad al momento del trasplante. En relación a la etiología, el 45% de los receptores tienen miocardiopatía dilatada, 45% cardiopatía coronaria, 3% valvulares, 2% congénitos y 2% pacientes que requieren un retrasplante. La calidad de vida de los pacientes trasplantados ha sido excelente y más del 90% de los enfermos incluidos en el registro se encuentran en una capacidad funcional normal y sin limitaciones después del trasplante. Los pacientes trasplantados en nuestro centro presentan resultados similares a los datos de la ISHLT, todos en capacidad funcional I y realizando actividades laborales⁽¹⁾.

Inmunodepresión

Los protocolos de inmunosupresión utilizados para suprimir la respuesta inmune contra un aloinjerto, varían de un centro a otro y cambian periódicamente según aparezcan nuevos fármacos que permitan mejorar la sobrevida del injerto con menos reacciones adversas. Habitualmente el régimen de inmunosupresión en trasplante cardíaco tri-asociado utiliza tres fármacos, un inhibidor de calcineurina (ciclosporina (CyA) o tacrolimus), un inhibidor de la proliferación o la diferenciación de linfocitos T (azatioprina, mofetil de micofenolato, sirolimus o everolimus) y glucocorticoides^(2,9,10,14).

Los estudios prospectivos que han comparado la CyA y el tacrolimus muestran que tienen una eficacia similar para prevenir rechazos agudos severos. No existen diferencias en la supervivencia a 5 años. Todos estos estudios utilizaron como medida de la exposición a la CyA la determinación de los valores mínimos (C_0). Entre los efectos adversos que comparten los anticalcineurínicos el más importante es la nefrotoxicidad. La ciclosporina se asocia a más hipertensión, hiperlipidemia, hipertricosis y la hiperplasia gingival. Tacrolimus es más diabético^(2,10,12).

Los fármacos antiproliferativos, como micofenolato y azatioprina, complementan la acción inmunosupresora de los anticalcineurínicos. El micofenolato mofetil ha mostrado una mejor supervivencia y una disminución en el número de episodios de rechazo severo, comparado con azatioprina⁽¹³⁾.

Los inhibidores de la m-TOR (Mammalian Target of Rapamicine), sirolimus y everolimus, son fármacos antiproliferativos que han demostrado reducir la incidencia de la enfermedad vascular del injerto. Se han utilizado en diferentes protocolos de inmunosupresión, asociados a ciclosporina o sustituyéndola en casos de deterioro de la función renal^(15,21).

Los corticoides son iniciados precozmente y en dosis altas, pero la tendencia actual es disminuir rápidamente la dosis para disminuir sus efectos adversos: diabetes mellitus, osteoporosis, obesidad, hipertensión arterial, trastornos psiquiátricos, etc. En pacientes que no han presentado rechazo durante el período inicial del trasplante, puede intentarse su suspensión definitiva^(2,9).

Según los datos aportados por la ISHLT, aproximadamente el 50% de los centros incluyen un ciclo de inducción inicial con anticuerpos monoclonales o policlonales contra los linfocitos T en el período perioperatorio, con el objetivo de disminuir la frecuencia o la intensidad de rechazo temprano des-

pués del injerto. Los anticuerpos antilinfocitarios monoclonales (OKT3) o policlonales (ATG), disminuyen el rechazo agudo precoz, provocando un descenso dramático de la población linfocitaria. Como resultado de esta inmunosupresión celular tan potente se ha descrito un aumento de las infecciones, sobre todo citomegalovirus, y un aumento de las neoplasias. En la actualidad han sido sustituidos anticuerpos monoclonales contra el receptor de la interleucina 2 (daclizumab, basiliximab), que pueden evitar el rechazo del aloinjerto sin originar una inmunodepresión global adicional^(2,9,16).

Rechazo celular agudo

El rechazo celular agudo se presenta en el 40-70% de todos los trasplantes cardíacos, pudiendo ocurrir en cualquier momento después del trasplante. El número de episodios de rechazos tratados es de 0.8, 1.1, 1.3 a 3.6 y 12 meses. El 90% de los rechazos agudos se presentan los primeros 6 meses postrasplante, son raros más allá del primer año y se relacionan generalmente a disminución o abandono de la inmunosupresión (2 y 4 años es de 0,18 y 0,002) La mortalidad del rechazo agudo es de 15 a 26%. Se han descrito algunos factores de riesgo que aumentan el riesgo de rechazo: género femenino, PRA elevado, miocarditis como causa del trasplante y la edad del receptor^(2,9).

La mayor parte de las veces es asintomática, pero cuando hay síntomas y signos pueden corresponder a insuficiencia cardíaca, o a un síndrome febril y compromiso del estado general, o la aparición de arritmias como fibrilación auricular o *flutter*^(2,9).

El diagnóstico de rechazo se hace mediante biopsia endomiocárdica. Se han empleado diferentes técnicas para monitorizar el rechazo en forma no invasiva, pero ninguno ha sido capaz de reemplazar la biopsia. El electrocardiograma tuvo un rol histórico en el diagnóstico del rechazo durante la era preciclosporínica, pero desde la introducción

de este fármaco, su rol es escaso: presencia de arritmias, disminución difusa del voltaje. Algunos parámetros del ecocardiograma sugieren la presencia de un rechazo, habitualmente severo, una disminución de 10% de la fracción de eyección o un incremento de 2 mm de la pared ventricular en relación a exámenes previos, la aparición de derrame pericárdico, de aumento de los diámetros ventriculares o una nueva alteración de la motilidad segmentaria. El cintigrama con anticuerpos anti-miocina marcados con Indio 111 y la resonancia nuclear magnética han sido utilizados para la monitorización no invasiva del rechazo sin lograr un margen de seguridad que permita obviar la biopsia endomiocárdica^(2,9,17).

El estudio histológico permite la clasificación del rechazo según la severidad y con ello definir el tratamiento adecuado. El tratamiento generalmente depende del tiempo que ha transcurrido tras el trasplante, la severidad del rechazo (la presencia o no de compromiso hemodinámico), y de los protocolos de cada centro^(2,9,17).

Vasculopatía de injerto

Los pacientes trasplantados de corazón tienden a desarrollar enfermedad de arterias coronarias. Su frecuencia incrementa con los años, pero se inicia precozmente. La anatomía patológica nos muestra un compromiso difuso concéntrico y longitudinal de los vasos coronarios por hiperplasia intimal y no por la presencia de ateromas, base anatómica de la cardiopatía coronaria convencional. La causa primaria muy probablemente sea la lesión inmunitaria del endotelio vascular, pero su existencia y evolución son influidas por muy diversos factores

de riesgo como el número de rechazos agudos, infecciones virales, sobre todo citomegalovirus, los factores de riesgo cardiovascular como la dislipidemia, la hipertensión y la diabetes. Debido a la denervación del injerto, la enfermedad es asintomática, por lo que los pacientes no sufren angina de pecho, pudiéndose presentar entonces como insuficiencia cardíaca o muerte súbita. El tratamiento de la enfermedad coronaria del injerto va destinado principalmente a la prevención con el uso de aspirina, estatinas y de nuevos inmunosupresores que han demostrado reducir la incidencia de enfermedad coronaria, como el micofenolato y el everolimus.

Una vez establecida la enfermedad, la revascularización percutánea o los *by pass* coronarios pueden ser útiles frente a lesiones focales. En el caso de enfermedad avanzada, un nuevo trasplante es la única forma definitiva de tratamiento^(2,9,18-21).

CONCLUSIÓN

El trasplante cardíaco es el tratamiento de elección para pacientes seleccionados que se encuentren en insuficiencia cardíaca avanzada. Los resultados son satisfactorios, prolongando significativamente la sobrevida de los pacientes y mejorando su calidad de vida.

Los fármacos inmunosupresores actuales permiten un adecuado control del rechazo agudo con menor riesgo de infección y neoplasias, a pesar de lo cual éstas son importantes causas de muerte precoz y tardía. La cardiopatía coronaria del injerto es la forma de rechazo crónico y es lo que determina la sobrevida del injerto a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Base de datos de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón. www.isHLT.org.
2. Kirklin J, Young J, McGiffin D. Heart Transplantation. Churchill Livingstone 2002.
3. Hunt SA, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines ACC/AHA 2005. Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.
4. Swedberg K, Cieland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure full text (update 2005). *Eur heart J* 2005;26:1115-40.
5. Mehra M., Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, PharmD et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates. *J Heart and Lung Transplant* 2006;25:1024-42.
6. Jessup M, Banner N, Arozena S, Campana C, Costard-Jäckle 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. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1003-23.
7. Gronda E, Bourge R, Costanzo MR, Deng M, Mancini D, Martinelli L et al. Heart rhythm considerations in heart transplant candidates and considerations for ventricular assist devices: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1043-56.
8. Alfaro M, Asenjo R, Castro P, Llancaqueo M, Jalil J, Sepúlveda L et al. SOCHICAR. Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca.
9. Dec W, Narula J. Cardiac allograft rejection. Kluwer Academic Publishers 2001.
10. Gómez Bueno M, Segovia J y Alonso-Pulpón L. Asistencia mecánica circulatoria y trasplante cardíaco. Indicaciones y situación en España. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006;6:82F-94F.
11. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-86.
12. Keogh A. Calcineurin inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:S202-6.
13. Hosenpud JD, Bennett LE. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: an analysis of the Joint UNOS/ISHLT Thoracic Registry. *Transplantation* 2001;72:1662-5.
14. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SM, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE et al. Drug therapy in the heart transplant recipient. Part II: immunosuppressive drugs. *Circulation* 2004;110:3858-65.
15. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine-von Kaeppler HA et al. RAD B253 study group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;349:847-58.
16. Segovia J, Rodríguez-Lambert JL, Crespo-Leiro MG, Almenar L, Roig E, Gómez-Sánchez MA et al. Randomized multicenter comparison of basiliximab and muromonab (OKT3) in heart transplantation: SIMCOR study. *Transplantation* 2006;81:542-8.
17. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the

- diagnosis of heart rejection. J Heart Lung Transplant 2005;24:1710-20.
18. Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. J Heart Lung Transplant 2004;23 Suppl:S187-93.
 19. Kobashigawa JA. First-year intravascular ultrasound results as a surrogate marker for outcomes after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2003;22:711-4.
 20. Redonnet M, Tron C, Redonnet M, Tron C, Koning R, Bouchart F et al. Coronary angioplasty and stenting in cardiac allograft vasculopathy following heart transplantation.

CORRESPONDENCIA



Dr. Jaime Zamorano Gil
Unidad Cardiocirugía, Departamento Cardiovascular
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 978 8365