



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

REVISIÓN

Trasplante cardíaco: estado actual

Heart transplant: Current status

Jorge Mascaro^a✉

^a Director Programa de Trasplante Cardiopulmonar y Asistencia Circulatoria Mecánica. University Hospitals Birmingham. Birmingham, United Kingdom.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 22 12 2021.
Aceptado: 02 05 2022.

Key words:

Transplant; Heart;
Extracorporeal Life Support; Directed Organ Donation; Organ Donors; Cardiac Transplantation.

Palabras clave:

Trasplante; Corazón;
Asistencia Circulatoria;
Donación de Órganos;
Selección de Receptores de Corazón;
Selección de Donantes;
Masa Cardíaca.

RESUMEN

A 50 años de experiencia, el trasplante cardíaco continúa siendo el tratamiento de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca terminal. La creciente necesidad de trasplantes de corazón está incrementando las listas de espera. Lamentablemente, debido a la escasez de donantes, la demanda por órganos es mucho mayor que el número de trasplantes. En el presente manuscrito se revisa el estado actual del trasplante cardíaco, haciendo énfasis en la experiencia en el Reino Unido. Se comentan los criterios para la selección de receptores y la de donantes de órganos, examinando la donación en muerte encefálica (donation after brain death, DBD por sus siglas en inglés) y la donación por paro circulatorio (donation after circulatory death, DCD por sus siglas en inglés) y en como esta última ha contribuido a aumentar la oferta de órganos para trasplante. Se discuten las terapias alternativas al trasplante cardíaco en pacientes que exhiben deterioro mientras se encuentran en la lista de espera y que cumplen con las indicaciones actuales para el implante de un dispositivo de asistencia circulatoria (left ventricular assist device, LVAD por sus siglas en inglés). Los avances de supervivencia en el corto y mediano plazo se discuten, así como también el manejo perioperatorio y el de mediano y largo plazo.

ABSTRACT

After just over 50 years of experience, heart transplantation continues to be the treatment of choice in patients with end stage heart failure. The need for heart transplants is increasing the waiting lists. Regrettably, due to donor shortage and lack of suitable donors, the demand for donor organs is much higher than the rate at which patients are transplanted. In the following paper we review the current status of heart transplantation with some emphasis regarding the status of transplantation in the United Kingdom. We review selection criteria for recipients and organ donation looking into donation after brain death (DBD) and donation after circulatory death (DCD) and how the latter has contributed to the increase of available donor hearts. Alternatives to heart transplantation are discussed for patients who deteriorate while on the waiting list and that have an indication for implantation of a left ventricular assist device (LVAD). Improvements in short and medium term survival are discussed as well as perioperative, intermediate and long term management.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: jorge.mascaro@uhb.nhs.uk

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2022.05.003>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2021 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad con una prevalencia estimada de unos 23.000.000 de enfermos en el mundo¹. El patrón epidemiológico de la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria y el incremento de la obesidad hacen suponer que los casos de IC debieran incrementarse aún más. Si bien las recomendaciones vigentes para el manejo y tratamiento de la IC han contribuido al mejor manejo de la enfermedad, igualmente existe una proporción no despreciable de enfermos que progresarán hacia etapas avanzadas de IC. Para este grupo de enfermos las posibilidades y alternativas de tratamiento son limitadas pero el trasplante cardíaco junto al uso de dispositivos de asistencia ventricular implantables (LVAD, por sus siglas en inglés) son alternativas de tratamiento posible y con la capacidad de mejorar la supervivencia en pacientes en estado de IC terminal². Ambas opciones presentan limitantes importantes. El trasplante cardíaco se encuentra limitado por la disponibilidad de donantes de órganos. Los dispositivos implantables de asistencia circulatoria se encuentran limitados por los malos resultados a largo plazo y por su elevado costo. El objetivo de este manuscrito es hacer un análisis del estado actual del trasplante cardíaco, analizar los resultados actuales, sus limitaciones y las alternativas de tratamiento existentes.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE DE CORAZÓN

El trasplante de corazón es el tratamiento de elección en pacientes con IC avanzada limitados por síntomas con respuesta insuficiente al tratamiento convencional y que tienen un precario pronóstico de supervivencia³. Las limitaciones actuales en el número de donantes efectivos hacen aún más importante que la selección de enfermos candidatos para trasplante sea adecuada y que proporcione el mayor beneficio a los pacientes seleccionados. Por lo tanto, la asignación de un escaso recurso, el corazón donado, debe ser vista desde dos ángulos. El primer aspecto a considerar es el de riesgo/beneficio del potencial receptor al ser trasplantado. El segundo aspecto a considerar es el beneficio individual relativo comparado

con el potencial beneficio de otros tipos de receptores; por ejemplo el beneficio relativo de trasplantar un enfermo con una miocardiopatía dilatada comparado con el beneficio de trasplantar un paciente con cardiopatía congénita y múltiples operaciones previas. El trasplante de corazón debe ser considerado cuando hay una probabilidad clara de mejorar la supervivencia y la calidad de vida del receptor. Las enfermedades cardiovasculares que constituyen la principal indicación de trasplante en el Reino Unido de acuerdo con el último *Annual Report de National Health Service Blood and Transplant/ National Health Service England* (NHSBT/NHSE por sus siglas en inglés) se enumeran en la tabla 1⁴. Esta distribución es similar a la citada en otros registros internacionales^{2,5,6}. Si bien éstas proporciones se han mantenido relativamente estables, progresivamente hemos visto un incremento en casos más complejos que han evolucionado hacia la IC terminal y que requieren de un trasplante. Dentro de éstos se encuentran los trasplantes combinados de corazón-riñón, corazón-hígado y trasplantes en pacientes con cardiopatías congénitas, en especial aquellas con fisiología univentricular y circulación de Fontan. Independiente de la patología de base los candidatos a trasplante cardíaco son hoy en día evaluados bajo dos posibles circunstancias:

1. En forma electiva: pacientes estables, ambulatorios.
2. Como candidatos urgentes: casos agudos con descompensación reciente y que requieren de tratamiento como pacientes hospitalizados.

La tabla 2 resume las condiciones para considerar a un enfermo como candidato a trasplante.

Tanto pacientes ambulatorios como pacientes urgentes deben ser sometidos a una estricta evaluación para determinar la necesidad de trasplante, los riesgos versus beneficios y excluir contraindicaciones. Es evidente que debido a las limitaciones de cada caso, pacientes referidos en estado agudo son más difíciles de evaluar que aquellos referidos para evaluación ambulatoria.

Las contraindicaciones para trasplante se resumen en la tabla 3. La gran mayoría de éstas contraindicaciones son relativas, muchas de ellas reversibles y que deben ser evaluadas en el contexto de la necesidad de cada enfermo, la necesidad clínica, y la disponibilidad de órganos.

Como ya se mencionaba más arriba, el proceso de evaluación tiene por objetivo confirmar la necesidad de trasplante a la vez de determinar la existencia de condiciones que lo contraindiquen. En la tabla 4 se detallan los exámenes que se efectúan como parte de la evaluación y que se encuentran en nuestro protocolo. Esta lista no es exhaustiva y la necesidad de investigaciones o tests adicionales está determinada por las necesidades individuales de cada enfermo. Los pacientes que son evaluados en la categoría de urgencia, vale decir pacientes dependientes de drogas vasoac-

Tabla 1. Enfermedades Cardiovasculares que llevan a insuficiencia cardíaca y trasplante de corazón

Cardiomiopatía idiopática	72%
Cardiomiopatía isquémica	17%
Cardiopatías congénitas	5%
Rechazo o falla del injerto	1%
Otras causas	5%

NHSBT Annual Report on Cardiothoracic Organ Transplantation, Report for 2020/2021 (1 Abril 2011- 31 Marzo 2021) en colaboración con NHS England⁴.

Tabla 2

Indicaciones para referir en forma ambulatoria pacientes con insuficiencia cardíaca para evaluación para trasplante de corazón

1. Pacientes en tratamiento médico óptimo y con síntomas limitantes durante el ejercicio.
 2. Pacientes con descompensaciones frecuentes y que requieren hospitalización (dos o mas en 12 meses) a pesar de tratamiento médico bien llevado y adherente.
 3. Deterioro progresivo de la función renal o inhabilidad para tratar la congestión sin afectar adversamente la función renal.
 4. Necesidad de disminuir o suspender drogas que tienen un pronóstico positivo en el manejo de la IC debido a síntomas (hipotensión) o deterioro de la función renal.
 5. Deterioro de la función del ventrículo derecho o aumento de la presión en la arteria pulmonar.
 6. Aumento progresivo del péptido natriurético a pesar de tratamiento médico bien llevado.
 7. Episodios crecientes de arritmias ventriculares a pesar de tratamiento farmacológico y/o electrofisiológico óptimo.
 8. Presencia de anemia, pérdida de peso progresiva, hiponatremia, disfunción hepática, atribuible a la insuficiencia cardíaca.
-

Indicaciones para referir como urgente para evaluación de trasplante de corazón

1. Imposibilidad de suspender terapia endovenosa con inótrpos.
2. Necesidad de tratamiento con cualquier modalidad de asistencia mecánica circulatoria.
3. Necesidad de uso de ventilación mecánica en pacientes con edema pulmonar.
4. Arritmias ventriculares refractarias.

(Todo lo anterior en ausencia de contraindicaciones para trasplante de corazón)

Traducido de Bhagra SK et al, 2019³.

Tabla 3. Contraindicaciones para trasplante cardíaco

-
1. Pacientes con infección activa (aquellos pacientes con infecciones virales crónicas tales como hepatitis B, hepatitis C, virus VIH, pueden ser considerados como candidatos siempre y cuando hayan completado tratamiento, tengan títulos virales negativos y no muestren evidencia de daños en otros órganos).
 2. Enfermedad vascular periférica y/o cerebral sintomática.
 3. Diabetes mellitus con daño orgánico: nefropatía, neuropatía, retinopatía proliferativa. Una diabetes mal controlada con Hb glicosilada >7,5% es una contraindicación relativa pero debe ser analizada en el contexto general del paciente.
 4. Neoplasias recientes, en especial < de 5 años: los riesgos de recidiva deben tener siempre la opinión de un oncólogo.
 5. Enfermedad pulmonar concomitante severa: Volumen espiratorio forzado en un Segundo (VEF1) y/o capacidad vital forzada (CVF) <50% del valor predictivo.
 6. Disfunción renal con filtración glomerular estimada <30 ml/min/m².
 7. Disfunción hepática irreversible: cirrosis hepática.
 8. Embolia pulmonar reciente <3 meses.
 9. Hipertension pulmonar con presión pulmonar sistólica >60 mmHg, gradiente transpulmonar (TPG) >15 mmHg y/o resistencia vascular pulmonar (PVR) >5 unidades Wood. Si estos son irreversibles con manipulación farmacológica entonces esto constituye una contraindicación absoluta a trasplante único de corazón.
 10. Elemento sociales y psicológicos: especialmente falta de apoyo familiar, no adherencia a tratamiento, fumador activo, abuso de alcohol, abuso de drogas recreacionales.
 11. Obesidad (IMC: >35 kg/m² o >140% del peso ideal).
 12. Enfermedades sistémicas con pobre supervivencia a largo plazo.
-

Traducido de Bhagra SK et al, 2019³.

Tabla 4. Exámenes solicitados por protocolo en Queen Elizabeth Hospital (Birmingham, Inglaterra) antes del trasplante

1. Sangre: hemograma, función renal, función hepática, función tiroidea, HbA1c, Fe plasmático, niveles de péptido natriurético, perfil lipídico.
2. Orina: toxicología en caso necesario, razón albúmina/creatinina, microscopía y cultivo.
3. Microbiología: hepatitis B, hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus del herpes simple (VHS), toxoplasma.
4. Grupo sanguíneo y tipificación tisular.
5. Estatura, peso, índice de masa corporal (IMC).
6. Imágenes: ecocardiograma, radiografía de tórax, tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis, ecografía Doppler vascular, ultrasonografía de hígado/riñón, angiografía coronaria, resonancia magnética.
7. Tests funcional: test cardiopulmonar de esfuerzo.
8. Función pulmonar.
9. Cateterismo derecho.

tivas ó en soporte mecánico, deben someterse al mismo protocolo con las adaptaciones necesarias de cada caso. Finalmente, todos los casos deben ser discutidos para su aceptación o rechazo en una reunión multidisciplinaria con participación amplia de los especialistas involucrados en el cuidado pre, intra y postoperatorio de éstos enfermos. Los exámenes que más gravitan en la decisión para trasplante son:

1. Test de ejercicio cardiopulmonar: evalúa en forma objetiva la capacidad funcional. El test pretende evaluar en forma objetiva la limitación sintomática que el paciente refiere. El test de ejercicio cardiopulmonar mide el consumo de oxígeno del individuo y el umbral al que el metabolismo se transforma de aerobio a anaerobio (respiratory exchange ratio (RER) que corresponde al umbral de máximo ejercicio, normalmente >1,05). En aquellos pacientes que alcanzan un RER >1,05 y que tienen un consumo peak de oxígeno <10 ml/kg/min, el test es un fuerte predictor de mal pronóstico⁷ de supervivencia en el mediano plazo. En pacientes intolerantes al uso de beta-bloqueadores se acepta un consumo peak de oxígeno <14 ml/kg/min como valor de mal pronóstico^{8,9}. En pacientes jóvenes <50 años la interpretación del consumo peak de O₂ es menos predecible ya que por lo general estos enfermos se encuentran mejor condicionados. En éstos casos un consumo de oxígeno inferior a 50% del valor predicho puede, también, ser usado junto con el consumo peak de O₂¹⁰.

2. Cateterismo cardíaco derecho: con un cateter en la arteria pulmonar es posible medir directamente presiones de aurícula derecha, presión de capilar pulmonar, presiones en la arteria pulmonar, gradiente transpulmonar (presión arterial pulmonar media - presión de capilar pulmonar) como también hacer mediciones de gasto cardíaco. Presiones de llenado elevadas y aumento de la gradiente transpulmonar (TPG por sus siglas en inglés) >15 se encuentran asociada con un peor pronóstico^{11,12}.

3. Marcadores: dentro del grupo de marcadores bioquímicos en la IC y uno de los más estudiados es el péptido atrial natriurético (NT-proBNP por sus siglas en inglés). Pacientes con tratamiento óptimo y que persisten con niveles de proBNP elevados requieren de un trasplante de corazón en los siguientes 12 meses. Por el contrario, pacientes con niveles <750 pg/ml se encuentran en una categoría de menos riesgo en las que el trasplante puede ser diferido al menos por 2 años^{13,14}.

Las contraindicaciones para trasplante han sido ya enumeradas en la tabla 3. Si bien las contraindicaciones en su mayoría son relativas, vale la pena detenerse a analizar algunas de ellas en más detalle.

1. Edad: en la última década se ha visto un incremento en el número de candidatos a trasplante en pacientes mayores de 60 años². La supervivencia a 5 años en pacientes mayores de 70 años es similar a la de aquellos de 60-69 años. Sin embargo la supervivencia a 5 años en pacientes > de 70 años es significativamente peor que la de enfermos trasplantados de 18-59 años¹⁵.

2. Hipertensión pulmonar: presión sistólica en la arteria pulmonar >60 mmHg y/o gradiente transpulmonar >15 mmHg se asocian con mayor disfunción ventricular derecha del corazón trasplantado⁹. Pacientes con hipertensión pulmonar y TPG >15 mmHg se consideran una contraindicación para trasplante cardíaco ya que muestran una incidencia de disfunción primaria del injerto significativamente mayor que pacientes sin hipertensión pulmonar o con TPG <15 mmHg. En pacientes jóvenes, < de 60 años o pacientes con hipertensión pulmonar y TPG > de 15; y en general sin morbilidad significativa es posible ofrecer como alternativa al trasplante, el implante de un dispositivo de asistencia ventricular mecánico (*ventricular assist device VAD*). Esta terapia ha demostrado ser efectiva en disminuir las presiones de

la arteria pulmonar y de la TPG a valores aceptables para trasplante cardíaco¹⁶. De esta forma el paciente se transforma en elegible para trasplante (*bridge to candidacy BTC*). Una vez que las presiones de la arteria pulmonar se normalicen y que la TPG haya disminuido, el paciente puede ser puesto en lista de espera para trasplante.

3. Disfunción renal: no es infrecuente encontrar distintos grados de disfunción renal en pacientes con IC avanzada. Esta falla renal es secundaria no solamente a hipoperfusión sino que además a congestión venosa secundaria a la falla cardíaca. Por lo general, un *clearance* de creatinina <40 ml/min aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad perioperatoria en enfermos trasplantados.

4. Disfunción hepática: similarmente como en el caso de la disfunción renal, la congestión venosa y la hipoperfusión arterial conducen a la disfunción del hígado. Este desarrolla primero fibrosis hepática proceso que inicialmente es reversible. Sin embargo, en la medida que el proceso progresa, la fibrosis se organiza para conducir a un estado de fibrosis irreversible. La presencia de una función hepática anormal se asocia con peores resultados luego de trasplante cardíaco. Por lo tanto una adecuada evaluación de la función hepática es necesaria en pacientes que muestran grados de fibrosis y eventualmente constituye una contraindicación en pacientes con cirrosis demostrada^{17,18}.

5. Cáncer y lesiones pre-malignas: con los avances actuales en el tratamiento de enfermedades malignas cada paciente debe ser evaluado individualmente. La identificación precoz de enfermedades malignas y su oportuno tratamiento hacen que las restricciones establecidas años atrás no sean necesarias hoy en día para muchos casos. El trasplante puede ser considerado en pacientes con bajo riesgo de recidiva y que no presenten enfermedad metastásica⁹.

6. Trasplante multiorgánico: El trasplante combinado de corazón con algún otro órgano, por lo general riñón, constituyen aproximadamente el 4% de los trasplantes de corazón². Candidatos seleccionados pueden ser considerados para trasplante combinado de corazón-riñón, corazón-hígado o corazón pulmón en casos de hipertensión pulmonar refractaria, por ejemplo. En los últimos 10 años ha habido un incremento progresivo de la actividad de trasplante combinado de corazón-hígado. El crecimiento de ésta actividad se ha visto determinado por el creciente número de pacientes con cardiopatías congénitas y circulación Fontan que ha comenzado a fallar. En el Reino Unido el trasplante multiorgánico está limitado a sólo algunos de los centros financiados para trasplante³ de manera de poder concentrar la experiencia y de esta forma mejorar los resultados.

DONANTES Y DONACIÓN DE ÓRGANOS

“Sin donantes no hay trasplantes”

Uno de los elementos principales que determinan la posibilidad de trasplantar es el acceso a donantes de órganos. Las autoridades sanitarias y los gobiernos juegan un papel crucial en facilitar el acceso a la donación a través de la promulgación de leyes que definan la muerte y a través de leyes que den libertad a los individuos en decidir entre ser o no donante de órgano. Es de conocimiento general que existe una crisis en la donación de órganos. Los donantes en general han disminuido pero también han cambiado de características: los donantes hoy en día son más viejos y con ello traen más morbilidad (hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, enfermedades malignas o pre-cancerosas, etc.) esto ha hecho que sea más difícil acceder a donantes y que la selección deba ser más cuidadosa y estricta.

En el Reino Unido ha habido una caída considerable en el número de donantes de órganos por causas que escapan al objetivo de esta revisión. Sin embargo, ésta caída en donantes efectivos, el constante incremento de las listas de espera para trasplante y la limitación en el número de enfermos que son finalmente trasplantados llevó a Inglaterra tomar recientemente dos importantes decisiones:

La primera contempla un cambio en la ley de donación de órganos. A partir del 2020 la ley inglesa adoptó la forma del donante presunto: *todo individuo se presume donante de órganos a menos que declare que no lo es*. Esta figura legal ya existía en Gales y fué también adoptada por Escocia.

El segundo desarrollo importante lo ha constituido el trabajo primero experimental y luego clínico que se tradujo en la introducción del donante luego de muerte circulatoria (DCD, por sus siglas en inglés).

Desde un punto de vista médico los donantes provienen de dos fuentes posibles determinada por la forma en que se define el fallecimiento:

1. Donantes en muerte cerebral (*donation after brain death, DBD*): Son donantes en que el tronco encefálico ha sido irreversiblemente dañado por el proceso que afecta al cerebro (traumatismo, tumor, accidente vascular, hipoxia). La ley exige que se verifiquen cierto número de tests que determinan la muerte cerebral. Los donantes DBD han sido clásicamente la principal fuente de donación de órganos sólidos.

2. Donantes luego de muerte circulatoria (*donation after circulatory death, DCD*): Este tipo de donantes existía ya con anterioridad en trasplante hepático, renal y de pulmón. La necesidad de aumentar el pool de donantes de corazón impulsó el trabajo original del grupo de Papworth, Inglaterra en desarrollar la técnica para usar corazones luego de que se haya producido la

muerte por paro cardíaco¹⁹. Este trabajo innovador ha sido revolucionario en el Reino Unido y el mundo en general. Los resultados han sido promisorios y el número de trasplantes de corazón con donantes DCD está mostrando un incremento progresivo como lo señala el gráfico 1. El desarrollo de tecnología capaz de perfundir órganos en forma extracorpórea ha sido fundamental para el desarrollo y éxito de esta novedosa técnica. Existe aún un tema de costo que es necesario superar para que la técnica pueda ser usada en forma mas amplia.

La selección del donante adecuado para un determinado receptor en general no ha variado con los años. La apropiada compatibilidad inmunológica continúa basándose en la compatibilidad de grupo sanguíneo y la compatibilidad de tamaño continua considerando la talla y el peso corporal de receptor y donante aceptándose diferencias de -10% a +20%. Existe, sin embargo, creciente evidencia de que la masa cardíaca es un mejor predictor de compatibilidad comparado con talla y/o peso corporal y es más precisa en predecir disfunción del injerto. La masa cardíaca estimada fue más precisa en predecir disfunción primaria del injerto cuando la diferencia era >30% comparado con igual diferencia cuando se uso el peso corporal²⁰. En nuestro servicio hemos introducido desde hace ya un tiempo el uso de la masa cardíaca para la asignación de órganos a un determinado receptor, aceptando diferencias de -10% y +20% entre donante y receptor.

RESULTADOS DEL TRASPLANTE DE CORAZÓN

En las últimas tres décadas los resultados de corto y mediano plazo en trasplante cardíaco han mejorado considerablemente producto de la experiencia que la especialidad ha desarrollado. Como muestra el gráfico 2 las principales ganancias en supervivencia se han generado por mejorías en la supervivencia perioperatoria y supervivencia durante el primer año de trasplante con

valores de supervivencia del orden de 85% y del 90% en centros de alto volumen²¹. La supervivencia a 30 días post trasplante en el Reino Unido (Tabla 5) y la supervivencia a 1 año (Tabla 6) son comparables con aquella en registros internacionales.

PROBLEMAS PERIOPERATORIOS

Disfunción primaria del injerto (PGD): PGD ó *primary graft dysfunction* se define como la falla del corazón trasplantado en las primeras 24 horas postoperatorio en ausencia de rechazo agudo, hipertensión pulmonar ó complicaciones quirúrgicas como sangramiento o tamponamiento cardíaco²². La clasificación del grado de disfunción y su severidad queda determinada por los ventrículos afectados (falla uni ó bi ventricular), la evaluación de parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos del enfermo ó la necesidad de uso de soporte circulatorio mecánico. La disfunción primaria del injerto es un problema serio en el postoperatorio del trasplante de corazón y determina importante morbilidad y mortalidad. Su incidencia es variable (3% a un 28% en distintas series). Desde que la definición de PGD fue acordada y ratificada en un documento de consenso de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), se han reportado incidencias de hasta 31%. PGD no sólo afecta la supervivencia a 90 días sino que también impacta la supervivencia a 1 año con reportes de supervivencia de sólo 44% al final del primer año en pacientes que han sufrido de PGD severa^{23,24}.

Rechazo agudo (RA): a pesar de los avances en el tratamiento inmunosupresor, el RA del injerto continúa siendo uno de los principales eventos adversos del trasplante de corazón y que determina sobevida a 1 año. Este RA es product de la interacción entre el sistema inmune del receptor y proteínas, antígenos en el injerto (órgano trasplantado). Esta respuesta immune es clasificada en rechazo agudo celular, cuando el rechazo es mediado

Gráfico 1. Número de trasplantes de corazón en adultos en el Reino Unido, por año y tipo de donante (DBD o DCD), del 1 de abril de 2011 al 31 de marzo de 2021

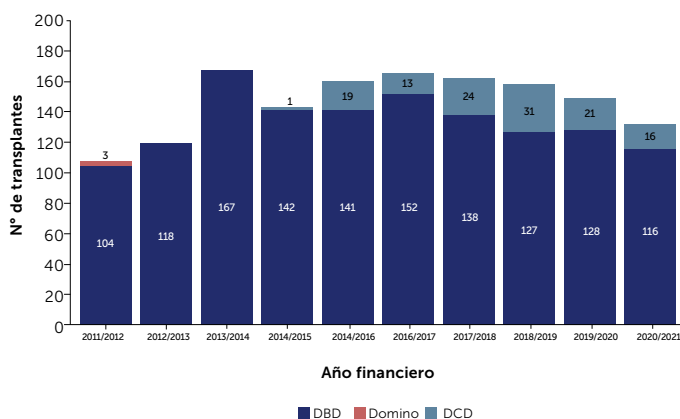
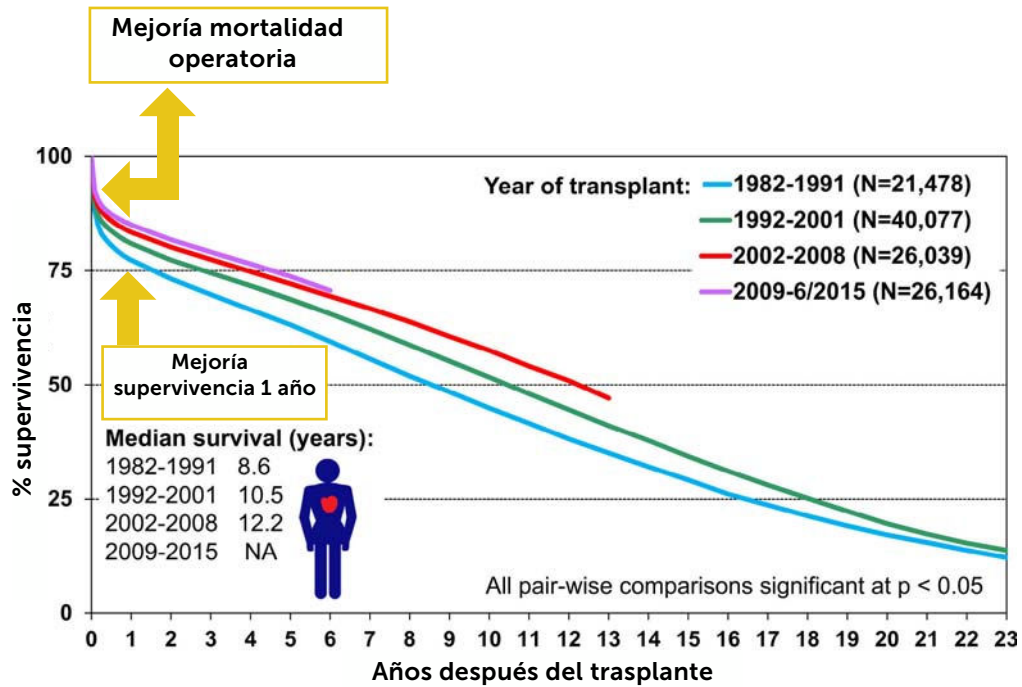


Gráfico 2. Trasplantes de corazón en adultos: supervivencia de Kaplan-Meier por periodo (trasplantes: enero de 1982 a junio de 2015)



Lund LH, et al.²¹.

Tabla 5. Supervivencia a 90 días post trasplante de corazón en adultos sin ajustar y ajustado por riesgo en el Reino Unido

Centro	Nº de Trasplantes	% supervivencia 90 días (95% CI)	
		No ajustada	Ajustada por riesgo
Birmingham	101	91,1 (83,6-95,3)	90,4 (81,5-95,0)
Glasgow	45	88,9 (75,3-95,2)	77,2 (45,3-90,5)
Harefield	96	78,1 (68,5-85,1)	85,1 (77,1-90,3)
Manchester	82	92,7 (84,4-96,6)	91,5 (81,0-96,2)
Newcastle	92	88,0 (79,5-93,2)	91,0 (83,7-95,0)
Papworth	121	90,9 (84,2-94,9)	87,5 (77,5-93,1)
UK	537	88,3 (85,2-90,7)	

En la tabla se describen las tasas de supervivencia de los pacientes para cada centro y a nivel del Reino Unido para un total de 537 pacientes adultos trasplantados de corazón con donante DBD. Trasplantes realizados en el periodo del 1 de abril de 2016 al 31 de marzo de 2020. Todos los resultados de los centros fueron estadísticamente consistente con la tasa de supervivencia de Reino Unido de que fue del 88,3%. NHSBT/NHSE 2020 Annual report⁴.

Tabla 6. Supervivencia a 1 año post trasplante de corazón por centro en el Reino Unido

Centro	N° de Trasplantes	% supervivencia 90 días (95% CI)	
		No ajustada	Ajustada por riesgo
Birmingham	101	86,0 (77,5-91,5)	86,1 (76,6-91,8)
Glasgow	45	88,9 (75,3-95,2)	77,7 (46,5-90,7)
Harefield	96	71,8 (61,6-79,7)	80,8 (72,0-86,8)
Manchester	82	90,2 (81,4-95,0)	88,9 (77,9-95,5)
Newcastle	92	80,3 (70,6-87,1)	84,3 (75,1-90,1)
Papworth	121	90,1 (83,2-94,2)	85,6 (74,6-91,8)
UK	537	84,3 (80,9-87,1)	

En la tabla se describen las tasas de supervivencia de los pacientes para cada centro y a nivel del Reino Unido para un total de 537 pacientes adultos trasplantados de corazón con donante DBD.

Trasplantes realizados en el período del 1 de abril de 2016 al 31 de marzo de 2020. Todos los resultados de los centros fueron estadísticamente consistente con la tasa de supervivencia de Reino Unido de que fue del 84,3%.

*NHSBT/NHSE 2020 Annual Report*⁴.

por linfocitos T ó humoral cuando el mecanismo principal de rechazo involucra linfocitos B y la producción de anticuerpos. Una forma distinta de clasificación se refiere a la severidad del rechazo y desde este aspecto éste puede ir leve a severo con disfunción severa del injerto en casos extremos. El advenimiento de nuevas drogas inmunosupresoras tales como el tacrolimus y micofenolato asociado al mejor entendimiento del proceso de RA han hecho que la necesidad de tratamiento con aumento de la inmunosupresión hayan disminuido de 23% en 2004-2006 a un 13% en el período 2010-2014 desde el alta hospitalaria al primer año de supervivencia². A pesar de los años, los avances científicos y la experiencia en el entendimiento del RA, la biopsia endomiocárdica continúa siendo el *gold standard* en el diagnóstico del RA. Importantes avances se han producido en el entendimiento del RA que han conducido a una mejor nomenclatura y diagnóstico que incluye el uso de marcadores inmuno-histoquímicos. La graduación del RA se encuentra detallada en la revisión del 2005 que propusiera ISHLT²⁵.

• **Rechazo celular agudo:** La incidencia de rechazo celular agudo ha disminuido con los años y es infrecuente después de los primeros 12 meses de trasplante en pacientes en los que el tratamiento inmunosupresor es estable²⁶. Se estima que la incidencia de rechazo celular agudo que requiere aumento de la inmunosupresión fluctúa entre 5% a 21%. El tratamiento agudo requiere de pulsos de esteroides endovenosos seguidos de control con biopsia endomiocárdica. Episodios repetidos de rechazo celular

agudo se encuentran asociados con peor supervivencia a 5 y a 10 años²⁷.

• **Rechazo agudo mediado por anticuerpos:** este tipo de rechazo puede ocurrir en cualquier momento post trasplante ya sea precoz o tardíamente. No está aún claro como se genera o que es lo que desencadena este tipo de reacción. Sin embargo, actualmente se postula de que el rechazo se desencadena por interacción de componentes de la cadena del complemento que reaccionan con anticuerpos anti-HLA preexistentes en el injerto ó que se desarrollarían *de novo* post trasplante. La presentación de rechazo mediado por anticuerpos está asociada con disfunción del injerto y peor supervivencia en especial cuando se presenta después del primer año²⁸. Su tratamiento se basa en limpiar el plasma de los complejos antígenos - anticuerpos circulantes con plasmaféresis complementando generalmente con el uso de esteroides o anticuerpos policlonales.

Infecciones post trasplante: El necesario uso de los medicamentos inmunosupresores hacen que el paciente trasplantado sea más vulnerable y con un riesgo aumentado a infecciones en especial dentro del primer año en que la inmunosupresión es más intensa debido a la más alta probabilidad de rechazo agudo². El uso de medidas profilácticas se encuentra recomendado para disminuir la probabilidad de infecciones por gérmenes oportunistas como citomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* (antes conocido como *P. carinii*), *Candida* y otros virus de la familia de

los herpes. La reciente pandemia COVID-19 ha llevado a la comunidad médica a revisar estrategias a adoptar en pacientes trasplantados en general. Dentro de ellas se recomienda la vacunación de los pacientes trasplantados (recomendaciones de ISHLT sobre manejo de COVID-19 en pacientes trasplantados).

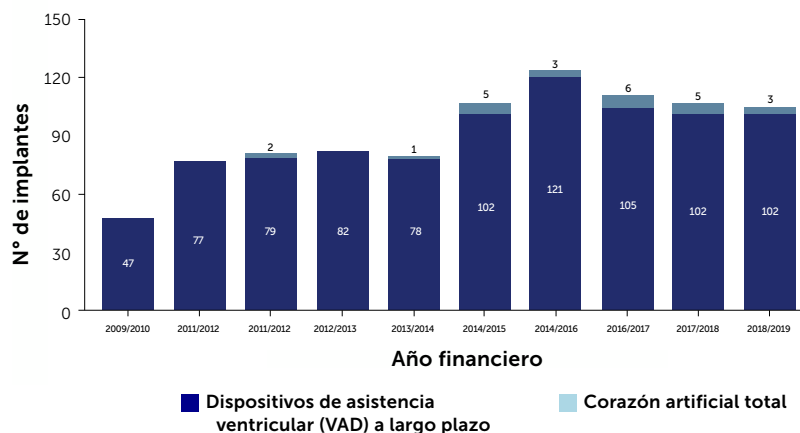
COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

En el largo plazo los pacientes trasplantados del corazón enfrentan problemas derivados de la inmunosupresión ó efectos colaterales de los medicamentos inmunosupresores como son el desarrollo de hipercolesterolemia, hipertensión arterial, disfunción renal, desarrollo de neoplasias como cancer de piel y síndromes linfoproliferativos dentro de los problemas más comunes. La supervivencia a largo plazo del injerto queda determinada por el desarrollo de una vasculopatía que afecta difusamente la circulación coronaria del corazón, proceso al que se le atribuye un componente de rechazo crónico. Estos efectos adversos de los medicamentos inmunosupresores resaltan la necesidad del manejo multidisciplinario de estos pacientes para evitar o tratar a tiempo deterioros mayores.

En pacientes con IC terminal el trasplante de corazón continúa siendo el tratamiento de elección³ para mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes que la padecen. Sin embargo la escasez de donantes adecuados, ya sea por la disminución del número de donantes o la calidad de ellos, ha llevado no sólo a un incremento en las listas de espera sino que también a un alargamiento en los tiempos de espera para trasplante. Esta espera prolongada tiene como consecuencia, un determinada mortalidad en las listas de espera y que es de 25% a 30% por año. En

segundo lugar los pacientes experimentan deterioro de sus funciones renal y hepática fundamentalmente; deterioro que se profundiza en la medida que los pacientes más esperan ó que desarrollan hipertensión pulmonar corriendo el riesgo desarrollar contraindicaciones que los dejen fuera de las posibilidades de trasplante. El desarrollo de dispositivos de asistencia circulatoria mecánica ha ayudado a proporcionar estabilidad a pacientes que de otra forma habrían caído en un espiral de deterioro progresivo. El uso de estos dispositivos se ha popularizado en la medida que los resultados a corto y mediano plazo han mostrado buenos resultados con una supervivencia a un año de cerca de un 80% y de 75% a 2 años, comparables a la supervivencia del trasplante cardíaco. Estas cifras corresponden a estadísticas del Reino Unido y se encuentran reflejadas en el *Annual Report on Mechanical Circulatory Support Related to Heart Transplantation* de septiembre 2019 y que cubre el período 01 abril 2009 al 31 de marzo 2019²⁹. En el Reino Unido hasta Julio de 2021 se implantaban rutinariamente dos tipos de dispositivos: Heart Mate III HM3 (Abbott) y Heartware HVAD System (Medtronic). Sin embargo, en junio de 2021 la FDA recomendó la suspensión de implantes de HVAD debido a un aumento en la incidencia de eventos adversos: uno el aumento de complicaciones neurológicas y el segundo una potencial falla en la re-partida del controlador del dispositivo en caso de que éste se detuviera. Ambas situaciones constituyen una potencial amenaza vital para los pacientes. Desde julio 2021 sólo sistemas HM3 son implantados en el Reino Unido, situación que se ha extendido al resto del mundo en la medida que Heartware ha sido retirado del mercado. El gráfico 3 muestra el incremento progresivo anual de los dispositivos implantados en Inglaterra. El gráfico 4 y la tabla 7 muestran la supervivencia en el largo plazo entre el 2014 al 2019 en el Reino Unido.

Gráfico 3. Número de dispositivos de asistencia mecánica implantados en adultos en el Reino Unido entre 01 Abril 2009 a 31 Marzo 2019



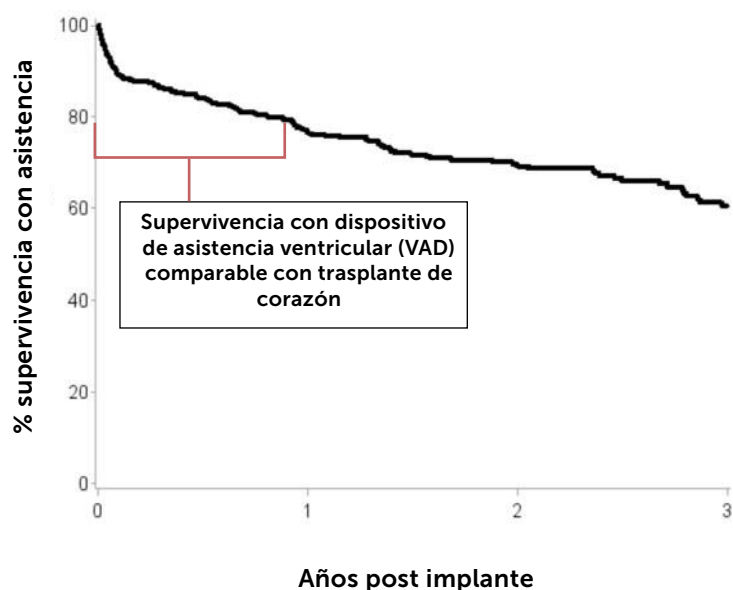
VAD: Long-term ventricular assist devices (dispositivos de asistencia ventricular a largo plazo)
*Annual Report on Mechanical Circulatory Support related to heart transplantation September 2019*²⁸.

Tabla 7. Supervivencia no ajustada a largo plazo en pacientes con dispositivo de asistencia para el ventrículo (VAD), por centro, del 1 de abril de 2014 al 31 de marzo de 2018 en el Reino Unido por centro

Centro	No pacientes	% supervivencia 30 días	% supervivencia 1 año	% supervivencia 3 años
Birmingham	84	91,4 (82,7-95,8)	83,8 (73,8-90,3)	80,6 (69,8-87,9)
Glasgow ^a	4	-	-	-
Harefield	119	87,3 (79,8-92,1)	72,6 (63,3-79,9)	62,6 (51,7-71,8)
Manchester	62	95,2 (85,7-98,4)	87,1 (75,9-93,3)	74,3 (56,6-85,6)
Newcastle	93	89,1 (80,7-94,0)	67,3 (56,2-76,2)	31,4 (18,6-44,9)
Papworth	35	91,4 (75,7-97,2)	72,2 (53,2-84,6)	39,3 (9,1-69,5)
No en riesgo		347	266	74
UK	395	90,3 (86,9-92,8)	76,5 (71,9-80,5)	60,5 (54,1-66,3)

^a Las tasas de supervivencia para grupos con menos de 10 pacientes no se presentan debido al bajo número. Annual Report on Mechanical Circulatory Support Related to Heart Transplantation, September 2019²⁸.

Gráfico 4. Supervivencia a largo plazo de pacientes adultos con dispositivo de asistencia ventricular (VAD) a largo plazo implantados del 1 de abril de 2014 al 31 de marzo de 2018 en Inglaterra



Annual Report on Mechanical Circulatory Support Related to Heart Transplantation, September 2019²⁸.

COMENTARIOS

A más de 50 años del primer trasplante de corazón éste continúa siendo el tratamiento de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca terminal y que muestran deterioro progresivo o una pobre respuesta al tratamiento médico convencional. El éxito del trasplante es multifactorial debiendo considerar la adecuada selección de receptores así como también la adecuada selección de donantes. En años recientes se ha visto un cambio significativo en la población donante, viéndose esta envejecida y por ende con una mayor incidencia de comorbilidades como hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, hipertrofia cardíaca entre los problemas más comunes. La adecuada evaluación y selección del donante es, por lo tanto, tan importante como la evaluación y selección de receptores. Las patologías que requieren de trasplante se han mantenido relativamente estables, sin embargo se ha visto un aumento progresivo en la necesidad de trasplante de enfermedades de mayor complejidad como las cardiopatías congénitas complejas, reintervenciones y trasplante multiorgánico. El adecuado manejo de receptores se fundamenta en la participación armónica y coordinada de un complejo equipo

multidisciplinario. A pesar del aumento en la complejidad de los pacientes que son trasplantados y del uso de donantes cada vez más marginales, se han producido mejorías significativas en la mortalidad perioperatoria y en la supervivencia a 1 año post trasplante. El rechazo celular y el rechazo mediado por anticuerpos continúan siendo un desafío. No obstante, las nuevas drogas inmunosupresoras han logrado disminuir la incidencia de rechazo durante el primer año. La supervivencia a largo plazo, el manejo de vasculopatía del injerto y el manejo de los efectos adversos de los medicamentos inmunosupresores son un reto para el equipo encargado del manejo de estos enfermos. Para aquellos pacientes para quienes la oportunidad de ser trasplantados se va viendo amenazada por progresivo deterioro, el uso de dispositivos implantables de asistencia circulatoria mecánica es una alternativa viable con resultados comparables al trasplante cardíaco a 1 y 2 años de implante. Finalmente, el trasplante de órganos se basa en la donación generosa y desinteresada de donantes y sus familiares a quienes es necesario agradecer permanentemente. Es obligación del equipo completo orientar esfuerzos para el mejor aprovechamiento de un recurso que hoy en día es escaso.

Declaración de conflicto de interés

El autor declara no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, Giannopoulos S, Doulamis IP, Vilella MA, et al. Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(1):3-11. doi: 10.21037/acs.2017.09.18.
2. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Lewney BJ, et al.; 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(10):1158-1169. doi: 10.1016/j.healun.2016.08.017
3. Bhagra SK, Pettit S, Parameshwar J. Cardiac transplantation: indications, eligibility and current outcomes. *Heart.* 2019;105(3):252-260. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313103.
4. Annual Report on Cardiothoracic Organ Transplantation. NHS Blood and Transplant. Report for 2020/2021 (1 April 2011 - 31 March 2021), published November 2021; Produced in collaboration with NHS England. Disponible en: <https://nhsbt.dbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/25266/nhsbt-annual-report-on-cardiothoracic-organ-transplantation-202021.pdf>
5. Eurotransplant 2020 Annual Report. Disponible en: https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2022/03/ET_AR2020_HR_def.pdf
6. Scandia Transplant. Annual Report 2020. Consultado en marzo del 2022. Disponible en: http://www.scandiatransplant.org/resources/AnnualScandiatransplantdatareport_2020.pdf
7. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation.* 2005;111(18):2313-2318. doi: 10.1161/01.CIR.0000164270.72123.18.
8. 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(3):778-786. doi: 10.1161/01.cir.83.3.778.
9. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al.; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(1):1-23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023.
10. Chase PJ, Kenjale A, Cahalin LP, Arena R, Davis PG, Myers J, et al. Effects of respiratory exchange ratio on the prognostic value of peak oxygen consumption and ventilatory efficiency in patients with systolic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(5):427-432. doi: 10.1016/j.jchf.2013.05.008.
11. Morley D, Brozena SC. Assessing risk by hemodynamic profile in patients awaiting cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 1994;73(5):379-383. doi: 10.1016/0002-9149(94)90012-4.
12. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(8):574-581. doi: 10.1056/NEJMoa010641.
13. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J.* 2003;24(19):1735-1743. doi: 10.1016/j.ehj.2003.07.005.

14. Whittaker G, Kydd A, Lewis C, Parameshwar JK, Pettit SJ. Heart transplantation or mechanical circulatory support may be safely deferred for two years in patients with suppressed natriuretic peptide levels. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(4):S215-S216. doi: 10.1016/j.healun.2017.01.568
15. Cooper LB, Lu D, Mentz RJ, Rogers JG, Milano CA, Felker GM, et al. Cardiac transplantation for older patients: Characteristics and outcomes in the septuagenarian population. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(3):362-369. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.028.
16. Kutty RS, Parameshwar J, Lewis C, Catarino PA, Sudarshan CD, Jenkins DP, et al. Use of centrifugal left ventricular assist device as a bridge to candidacy in severe heart failure with secondary pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(6):1237-1242. doi: 10.1093/ejcts/ezs678.
17. Chokshi A, Cheema FH, Schaeffle KJ, Jiang J, Collado E, Shahzad K, et al. Hepatic dysfunction and survival after orthotopic heart transplantation: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(6):591-600. doi: 10.1016/j.healun.2012.02.008.
18. Sundaram V, Fang JC. Gastrointestinal and Liver Issues in Heart Failure. *Circulation.* 2016;133(17):1696-1703. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020894
19. Page A, Messer S, Large SR. Heart transplantation from donation after circulatory determined death. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(1):75-81. doi: 10.21037/acs.2018.01.08.
20. Gong TA, Joseph SM, Lima B, Gonzalez-Stawinski GV, Jamil AK, Felius J, et al. Donor predicted heart mass as predictor of primary graft dysfunction. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(7):826-835. doi: 10.1016/j.healun.2018.03.009.
21. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Lewey BJ, et al.; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(10):1037-1046. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.019.
22. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, Leprince P, Esmailian F, Luu M, et al.; Consensus Conference participants. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(4):327-340. doi: 10.1016/j.healun.2014.02.027.
23. Nicoara A, Ruffin D, Cooter M, Patel CB, Thompson A, Schroder JN, et al. Primary graft dysfunction after heart transplantation: Incidence, trends, and associated risk factors. *Am J Transplant.* 2018;18(6):1461-1470. doi: 10.1111/ajt.14588.
24. Squiers JJ, Saracino G, Chamogeorgakis T, MacHannaford JC, Rafael AE, Gonzalez-Stawinski GV, et al. Application of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) criteria for primary graft dysfunction after cardiac transplantation: outcomes from a high-volume centre. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(2):263-270. doi: 10.1093/ejcts/ezw271.
25. 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(11):1710-1720. doi: 10.1016/j.healun.2005.03.019.
26. Söderlund C, Rådegran G. Acute cellular rejection later than one year after heart transplantation: A single-center retrospective study at Skåne University Hospital in Lund 1988-2010. *Clin Transplant.* 2017;31(7). doi: 10.1111/ctr.12998.
27. Söderlund C, Öhman J, Nilsson J, Higgins T, Kornhall B, Johansson L. Acute cellular rejection the first year after heart transplantation and its impact on survival: a single-centre retrospective study at Skåne University Hospital in Lund 1988-2010. *Transpl Int.* 2014;27(5):482-492. doi: 10.1111/tri.12284.
28. 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 Heart Lung Transplant.* 2016;35(9):1059-1066. doi: 10.1016/j.healun.2016.04.007
29. NHS Blood and Transplant. Annual Report on Mechanical Circulatory Support related to heart transplantation September 2019. NHSBT in collaboration with NHS England. Consultado en marzo del 2022. Disponible en: <https://nhsbt.dbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/16956/nhsbt-annual-report-on-mcs-201819.pdf>