

## Original

# Análisis de supervivientes a los 8 años del trasplante cardiaco: un estudio caso-control

Beatriz Jáuregui-Garrido\*, Diego Rangel-Sousa, José Manuel Sobrino-Márquez y Ernesto Lage-Gallé

Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante Cardiaco, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 2 de mayo de 2016

Aceptado el 5 de julio de 2016

On-line el 25 de agosto de 2016

## Palabras clave:

Trasplante cardiaco

Supervivencia

Mortalidad

Factores predictores

## RESUMEN

**Introducción:** Los predictores de supervivencia a largo plazo del trasplante cardiaco (TC) no han sido completamente establecidos. Pretendemos identificar los predictores de mortalidad a 8 años del TC.

**Métodos:** De una cohorte unicéntrica prospectiva de 276 trasplantados (1991-2007), se compararon las características de los supervivientes (casos) con los fallecidos (controles) tras 8 años del TC. Se identificaron los predictores de mortalidad a 8 años mediante regresión logística multivariante.

**Resultados:** Hubo 119 supervivientes y 157 controles. Los predictores de mortalidad a 8 años en el modelo multivariante fueron: edad del receptor (OR = 1,03; IC 95%: 1,00-1,06; p = 0,05), clase funcional (CF) IV NYHA al TC (OR = 3,57; IC 95%: 1,00-12,73; p = 0,05) y necesidad de diálisis post-TC (OR = 7,21; IC 95%: 1,41-37,02; p = 0,02).

**Conclusiones:** La edad del receptor, CF IV NYHA al TC y la necesidad de diálisis post-TC fueron predictores independientes de mortalidad a 8 años. La infección por citomegalovirus (CMV), el desarrollo de enfermedad vascular del injerto (EVI) o hipertensión (HTA) post-TC se asociaron de forma independiente con la supervivencia a largo plazo.

© 2016 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Analysis of 8-year survivors after heart transplantation: A case-control study

## ABSTRACT

**Introduction:** Long-term survival predictors after Heart Transplantation (HT) have not been fully established. We intend to identify 8-year mortality predictors after HT.

**Methods:** From an unicentric, prospective cohort of 276 HT patients (recruited from 1991 to 2007), characteristics of survivors (cases) vs. those who died (controls) 8 years after HT were compared. Mortality predictors were identified using a multivariate logistic regression analysis.

## Keywords:

Heart transplantation

Survival

Mortality

Predictive factors

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [beatrizjg86@gmail.com](mailto:beatrizjg86@gmail.com) (B. Jáuregui-Garrido).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2016.07.002>

1889-898X/© 2016 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Results:** There were 119 survivors and 157 controls. 8-year mortality predictors in the multivariate model were receptor age (OR = 1.03; 95% CI: 1.00-1.06;  $P = .05$ ), functional class IV NYHA at the moment of HT (OR = 3.57; 95% CI: 1.00-12.73;  $P = .05$ ), and need for dialysis after HT (OR = 7.21; 95% CI: 1.41-37.02;  $P = .02$ ).

**Conclusions:** In our cohort, increased receptor age, functional class IV NYHA at the moment of HT, and need for dialysis after HT were independent predictors of 8-year mortality. Cytomegalovirus infection, development of graft vascular disease or hypertension after HT were independently associated to long-term survival.

© 2016 SAC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La insuficiencia cardiaca constituye la vía fisiopatológica final común para múltiples patologías cardiovasculares y es una causa muy importante de morbimortalidad en los países industrializados<sup>1,2</sup>. Aunque nunca se han realizado ensayos controlados, el trasplante cardiaco (TC) en candidatos adecuados mejora significativamente la supervivencia y la calidad de vida en comparación con el tratamiento convencional<sup>3,4</sup>.

En los últimos años hemos asistido a un «deterioro» del perfil idóneo para TC, tanto en el referido a los donantes como a los receptores. La mediana de edad de los donantes de corazón aumentó de 25,6 años en el periodo 1984-1988 a 41,3 años en el 2009-2013<sup>5</sup>. El perfil de los receptores ha cambiado también drásticamente, con mayor edad en el momento del TC (42,3 años en 1984-1988 vs. 53,5 en 2009-2013), más comorbilidades, y llegándose a trasplantar hasta un 49% con carácter de urgencia en 2014<sup>5</sup>.

A pesar de estos cambios en el perfil de paciente, la información sobre los factores asociados a una supervivencia a largo plazo tras el TC es limitada<sup>6</sup>. Pretendemos investigar en una cohorte prospectiva unicéntrica los factores predictores de supervivencia/mortalidad a largo plazo tras el TC.

## Material y métodos

### Fuente de datos

De una cohorte prospectiva unicéntrica (Hospital Universitario Virgen del Rocío) de pacientes trasplantados entre 1991 y 2014, se seleccionaron todos aquellos trasplantes realizados en el periodo 1991-2007.

### Diseño del estudio

Diseño caso-control. Se consideraron casos a los supervivientes tras 8 años del TC, y controles a los fallecidos en los 8 primeros años tras el TC. Todos los casos contaban con un seguimiento clínico mínimo de 8 años.

### Análisis de los datos

El *endpoint* de interés fue la supervivencia a 8 años del TC. Se seleccionó este punto de corte por ser el que ofrecía una muestra de  $n$  suficiente y comparable en cada uno de los 2

grupos de estudio. En total se analizaron más de 50 variables de los receptores, los donantes, el procedimiento y los eventos durante el seguimiento, que son las utilizadas en el registro español de TC<sup>5</sup>. Las variables continuas se representan como media  $\pm$  desviación típica o mediana (rango intercuartílico), según corresponda, y las categóricas como  $n$  (%).

Las comparaciones entre muestras independientes se analizaron mediante el test  $t$  de Student o test  $U$  de Mann-Whitney, según el caso. Las proporciones se compararon mediante el test chi-cuadrado, calculando las *odds ratio* mediante el test de Cochran-Mantel-Haenszel. Para el análisis de regresión logística multivariante se incluyeron todas aquellas variables relacionadas de forma significativa con la supervivencia a 8 años del TC. El valor  $p < 0,05$  fue considerado en todos los casos como punto de corte para la significación estadística.

Los análisis se llevaron a cabo mediante el software SPSS®, versión 22 para Mac® (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

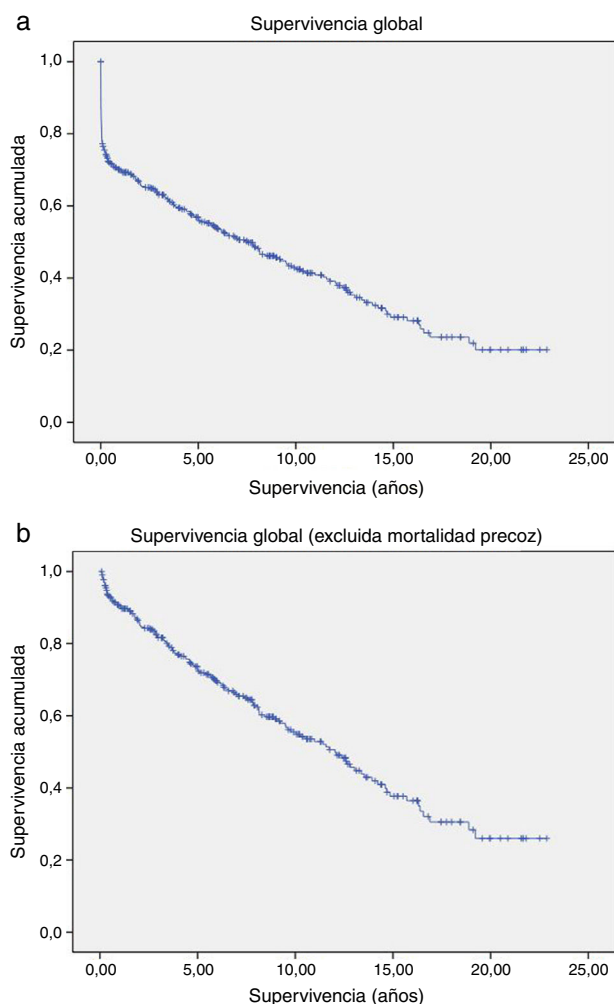
## Resultados

### Población del estudio

De los 402 pacientes trasplantados de nuestra serie (1991-2014), se seleccionaron para el análisis los trasplantados durante el periodo 1991-2007 ( $n = 276$ ). A los 8 años del TC, hubo 119 (43%) supervivientes (casos) y 157 (57%) controles, con un seguimiento medio de la serie de  $6,52 \pm 6,20$  años. Todos los casos tuvieron un seguimiento clínico mínimo de 8 años. Se analizaron variables demográficas, clínicas y de factores de riesgo, referidas al momento del TC.

La supervivencia global media de nuestra serie completa ( $n = 402$ ) fue de  $9,38 \pm 0,52$  años (fig. 1a), notablemente mayor ( $12,14 \pm 0,58$  años) si excluimos la mortalidad precoz (30 primeros días post-TC) (fig. 1b). La edad media de los 276 pacientes incluidos en el análisis fue de  $49,84 \pm 11,50$  años, con 46 (16,7%) mujeres. Hubo 59 (21,4%) diabéticos, 127 (46%) hipertensos, 98 (35,5%) dislipidémicos, 11 (4%) pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 42 (15,2%) fumadores activos y 30 (10,9%) presentaban disfunción renal. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de  $26,31 \pm 9,98$  kg/m<sup>2</sup>.

Las causas de insuficiencia cardiaca fueron: 156 pacientes (56,5%) presentaban miocardiopatía dilatada de origen isquémico, 74 (36,8%) de origen no isquémico y 46 (16,7%) otras cardiopatías (miocardiopatía hipertrófica, restrictiva, etc.); 19



**Figura 1 – a) Supervivencia global del TC en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR). b) Supervivencia global del TC excluida la mortalidad precoz (<30 días post-TC) en el HUVR.**

pacientes (6,9%) eran portadores de DAI y 35 (12,7%) ya habían sido sometidos a una cirugía cardiaca antes del TC.

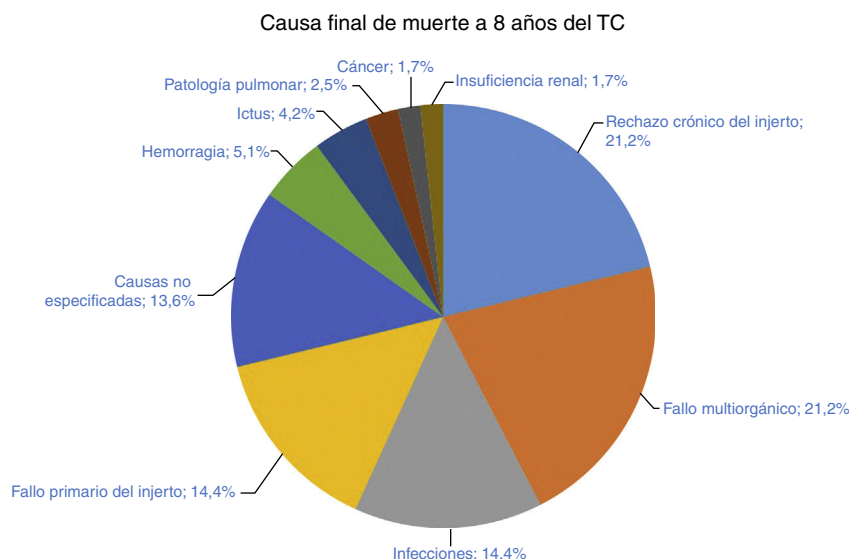
Las resistencias vasculares pulmonares (RVP) calculadas en cateterismo derecho previo al TC fueron de  $2,72 \pm 2,34$  unidades Wood y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes del TC, de  $19,82 \pm 8,43\%$ ; 24 pacientes (8,7%) se encontraban en franca clase funcional (CF) IV NYHA en el momento del TC, 69 (25%) habían precisado soporte inotrópico previo al TC, 20 (7,2%) habían recibido asistencia circulatoria con balón de contrapulsación, y 6 (2,2%) con membrana de circulación extracorpórea (ECMO). Un total de 42 (15,2%) pacientes se encontraban hospitalizados en planta de cardiología en el momento del TC, y 60 (21,8%) en la unidad de cuidados intensivos, encontrándose los restantes 173 (62,7%) en situación ambulatoria.

La causa final de muerte a 8 años del TC se recogió en 118 pacientes (75,2%) del grupo control, de los cuales 25 (21,2%) fallecieron por rechazo crónico del injerto, 25 (21,2%) por fallo multiorgánico (sin especificar causa), 17 (14,4%) por fallo primario del injerto, 17 (14,4%) por causa infecciosa, 16 (13,6%) por causas no especificadas, 6 (5,1%) por causa hemorrágica, 5 (4,2%) por ictus, 3 (2,5%) por patología pulmonar, 2 (1,7%) por insuficiencia renal (IR) y 2 (1,7%) por cáncer (fig. 2).

**Características basales de los grupos del estudio**

Hubo diferencias significativas en la edad del donante y receptor, con una edad del donante de  $27,56 \pm 10,08$  años para el grupo de supervivientes vs.  $30,79 \pm 11,60$  años en el grupo control ( $p=0,02$ ), y una edad del receptor de  $48,28 \pm 11,94$  para los supervivientes vs.  $51,03 \pm 11,04$  para los controles ( $p=0,05$ ). También hubo diferencias en cuanto a la CF, con 4 pacientes (3,4%) del grupo de supervivientes en CF IV NYHA en el momento del TC vs. 20 (12,7%) en los controles ( $p=0,01$ ). Los antecedentes de enfermedad infecciosa previa fueron más frecuentes en el grupo de supervivientes (43% vs. 27%,  $p=0,005$ ) (tabla 1).

En cuanto al procedimiento de TC, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la necesidad



**Figura 2 – Causas finales de muerte a los 8 años del TC.**

**Tabla 1 – Características basales comparativas entre supervivientes y controles**

|                        | Supervivencia         |        |                       |        | p    |
|------------------------|-----------------------|--------|-----------------------|--------|------|
|                        | > 8 años<br>(n = 119) |        | < 8 años<br>(n = 157) |        |      |
|                        | Media                 | DT     | Media                 | DT     |      |
| Edad receptor          | 48,28                 | 11,94  | 51,03                 | 11,04  | 0,05 |
| IMC receptor           | 25,32                 | 4,13   | 27,12                 | 12,92  | 0,17 |
| RVP (unidades Wood)    | 2,52                  | 1,58   | 2,87                  | 2,76   | 0,29 |
| Edad donante           | 27,56                 | 10,08  | 30,79                 | 11,60  | 0,02 |
| IMC donante            | 24,85                 | 3,46   | 24,96                 | 3,29   | 0,85 |
| FEVI pre-TC            | 19,50                 | 7,00   | 20,09                 | 9,50   | 0,58 |
| Días UCI donante       | 2,88                  | 3,20   | 3,68                  | 5,70   | 0,52 |
| Tiempo de isquemia     | 208,42                | 48,55  | 213,41                | 50,00  | 0,41 |
| Tiempo de CEC          | 175,27                | 101,01 | 173,34                | 69,52  | 0,87 |
| Horas de intubación    | 48,81                 | 88,51  | 80,60                 | 130,37 | 0,18 |
| Días UCI receptor      | 10,72                 | 11,49  | 10,99                 | 13,41  | 0,89 |
|                        | n                     | %      | n                     | %      | p    |
| Cardiopatía base       |                       |        |                       |        |      |
| MD no isquémica        | 32                    | 27     | 42                    | 27     | 0,76 |
| C. isquémica           | 65                    | 55     | 91                    | 58     |      |
| Otras                  | 22                    | 18     | 24                    | 15     |      |
| EPOC receptor          |                       |        |                       |        |      |
| Sí                     | 8                     | 7      | 3                     | 2      | 0,07 |
| No                     | 110                   | 93     | 137                   | 98     |      |
| HTA receptor           |                       |        |                       |        |      |
| Sí                     | 59                    | 50     | 68                    | 43     | 0,30 |
| No                     | 60                    | 50     | 89                    | 57     |      |
| Tabaco receptor        |                       |        |                       |        |      |
| Sí                     | 23                    | 19     | 19                    | 14     | 0,50 |
| Exfumador              | 47                    | 40     | 59                    | 44     |      |
| No                     | 48                    | 41     | 57                    | 42     |      |
| Dislipidemia receptor  |                       |        |                       |        |      |
| Sí                     | 46                    | 39     | 52                    | 37     | 0,74 |
| No                     | 73                    | 61     | 90                    | 63     |      |
| Serología CMV receptor |                       |        |                       |        |      |
| Positiva               | 87                    | 79     | 98                    | 79     | 0,99 |
| Negativa               | 23                    | 21     | 26                    | 21     |      |

CEC: circulación extracorpórea; CMV: citomegalovirus; DT: desviación típica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; MD: miocardiopatía dilatada; RVP: resistencias vasculares pulmonares; TC: trasplante cardiaco; UCI: unidad de cuidados intensivos.

de apoyo con noradrenalina tras el TC (menor en los supervivientes), la utilización de OKT3 como terapia inmunosupresora de inducción (mayor en los supervivientes) y la infección por citomegalovirus (CMV) (mayor en los supervivientes) (tabla 2).

En el periodo post-TC, los supervivientes presentaron significativamente más HTA y dislipidemia, más enfermedad vascular del injerto (EVI) y menos tasas de fallo primario del injerto y diálisis post-TC (tabla 2).

Otras variables analizadas y que no alcanzaron la significación estadística en el análisis univariante de mortalidad a 8 años del TC fueron: sexo del donante/receptor, IMC del donante/receptor, función renal, factores de riesgo cardiovascular, resistencias vasculares pulmonares, FEVI pre y post-TC, cardiopatía de base, tratamiento inotrópico del donante/receptor, serología para CMV, profilaxis para CMV,

terapia anticipada CMV, necesidad de ventilación mecánica pre-TC, cirugía cardiaca previa, asistencia ventricular, DAI/TRC, código de TC, historia previa de cáncer, tumores en el seguimiento, días en UCI del donante/receptor, tiempo de isquemia, tiempo de circulación extracorpórea, horas de intubación, n.º de infecciones por CMV, creatinina al año del TC, número de rechazos, número de infecciones, necesidad de marcapasos post-TC, etc.

#### **Análisis de regresión logística para supervivencia a 8 años del trasplante cardiaco**

Se incluyeron en el análisis de regresión logística binaria para supervivencia a 8 años del TC las 12 covariables significativas del análisis univariante: edad del receptor y donante, tratamiento con noradrenalina post-TC, inducción con OKT3,

**Tabla 2 – Covariables significativas en el análisis univariante. Análisis de regresión logística multivariante para una supervivencia a 8 años del TC**

|                        | Análisis univariante |         | Análisis multivariante |       |
|------------------------|----------------------|---------|------------------------|-------|
|                        | OR (IC 95%)          | p       | OR (IC 95%)            | p     |
| Edad receptor          | 2,76 (0,02-5,49)     | 0,05    | 1,03 (1,00-1,06)       | 0,05  |
| Edad donante           | 3,22 (0,56-5,89)     | 0,02    | 1,02 (0,99-1,05)       | 0,17  |
| Noradrenalina          | 2,93 (1,27-6,78)     | 0,01    | 2,11 (0,70-6,35)       | 0,18  |
| OKT3 vs. otros         | 0,46 (0,27-0,77)     | 0,003   | 0,66 (0,33-1,33)       | 0,25  |
| Infección CMV          | 0,16 (0,29-0,09)     | <0,0001 | 0,29 (0,14-0,59)       | 0,001 |
| CF NYHA IV             | 4,20 (1,40-12,63)    | 0,01    | 3,57 (1,00-12,73)      | 0,05  |
| Infección previa       | 0,48 (0,29-0,80)     | 0,005   | 0,71 (0,36-1,38)       | 0,31  |
| EVI                    | 0,18 (0,10-0,32)     | <0,0001 | 0,30 (0,15-0,60)       | 0,001 |
| HTA post-TC            | 0,25 (0,15-0,42)     | <0,0001 | 0,44 (0,21-0,92)       | 0,03  |
| Dislipidemia post-TC   | 0,30 (0,18-0,51)     | <0,0001 | 0,58 (0,29-1,17)       | 0,13  |
| Diálisis post-TC       | 11,11 (2,57-47,62)   | 0,001   | 7,21 (1,41-37,02)      | 0,02  |
| Fallo primario injerto | 9,17 (3,72-30,30)    | <0,0001 | 1,36 (0,34-5,53)       | 0,67  |

CF: clase funcional; CMV: citomegalovirus; EVI: enfermedad vascular del injerto; HTA: hipertensión arterial; NYHA: New York Heart Association; OKT3: muromonab (anticuerpo monoclonal murino IgG2a anti-CD3); TC: trasplante cardiaco.

infección por CMV, CF IV NYHA al TC, antecedentes de infección previa, EVI, HTA y dislipidemia post-TC, diálisis post-TC y fallo primario del injerto.

Los predictores independientes de mortalidad < 8 años fueron la edad del receptor (OR = 1,03; IC 95%: 1,00-1,06; p = 0,05), la CF IV NYHA en el momento del TC (OR = 3,57; IC 95%: 1,00-12,73; p = 0,05) y la necesidad de diálisis post-TC (OR = 7,21; IC 95%: 1,41-37,02; p = 0,02). La infección asintomática por CMV, el desarrollo de EVI o HTA post-TC se relacionaron significativamente con una supervivencia > 8 años. El resto de variables incluidas en el modelo no alcanzaron la significación estadística (tabla 2).

## Discusión

La edad del receptor, la CF IV NYHA en el momento del TC y la necesidad de diálisis post-TC son factores independientes de mortalidad a 8 años del TC en nuestra serie. La infección por CMV, el desarrollo de EVI o HTA post-TC se asociaron de forma independiente con la supervivencia a largo plazo.

Con relación a otras descripciones previas de la literatura sobre la supervivencia a largo plazo tras el TC en España<sup>6</sup> y teniendo en cuenta que nuestra serie es más limitada —con menor número de pacientes y, por tanto, con menos supervivientes a largo plazo—, sí destacamos que la edad del receptor vuelve a aparecer de forma consistente como una variable que influye directamente en la supervivencia a largo plazo.

En cuanto a la CF IV NYHA en el momento del TC, creemos que a día de hoy lo más correcto sería especificar el perfil *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS), puesto que los perfiles 1 a 6 pueden corresponder a pacientes catalogables en dicha CF. Aun así, parece lógico pensar que una peor situación clínica en el momento del TC va a condicionar la supervivencia, sobre todo en fase precoz (postoperatorio tórpido).

La IR tras el TC puede venir favorecida por los cambios hemodinámicos del postoperatorio inmediato, enfermedades intercurrentes en el periodo post-TC (ej. diabetes) o exposición prolongada a drogas nefrotóxicas (ej. anticalcineurínicos). La

IR potencia la enfermedad cardiovascular (CV), agrava los factores de riesgo CV y la disfunción del injerto. La necesidad de diálisis post-TC sería en este sentido el reflejo de una IR avanzada, que supone además añadir para el paciente los efectos deletéreos de la terapia de sustitución renal.

En el caso de la infección por CMV, la EVI y el desarrollo de HTA post-TC, debemos tener en cuenta, a nuestro juicio, varios aspectos que podrían explicar esta asociación. Por un lado, la EVI y la HTA post-TC se tratan de variables clínicas cuya prevalencia aumenta de forma inherente a lo largo del tiempo de seguimiento tras el TC. Por otro lado, y como se comentará más adelante, los criterios tanto diagnósticos como del investigador que rellena los campos correspondientes de la base de datos no se deberían considerar homogéneos a lo largo de los 25 años que engloba la serie completa. Por último, se podría establecer la hipótesis de que el perfil de paciente que desarrolla EVI, infección por CMV o HTA post-TC va a estar sujeto a un mayor control médico, incluyendo seguimiento estrecho, cambios en el tratamiento inmunosupresor e incluso tratamiento invasivo (revascularización en el caso de la EVI). En los casos de muerte súbita tras el TC pudo no haberse detectado alguna de estas variables, que sin embargo sabemos que juegan un papel fundamental en el rechazo del injerto.

Respecto a trabajos previos de la literatura<sup>6</sup>, en nuestro caso el IMC, la miocardiopatía dilatada no isquémica como etiología de la insuficiencia cardiaca, los antecedentes de CEC y el tiempo de isquemia no se relacionaron con la supervivencia a largo plazo. No obstante, estos resultados probablemente no sean del todo comparables, al intervenir sobre la mortalidad variables distintas en función del punto de corte de supervivencia que se establezca en cada caso.

Este estudio tiene algunas limitaciones importantes que deben ser tenidas en cuenta. El registro, de 25 años de historia, puede albergar potenciales sesgos. Distintos facultativos han contribuido a completar los datos; existen registros incompletos, sobre todo en los primeros años de experiencia en TC, y los criterios a la hora de asignar distintas categorías en algunas variables han sido heterogéneos.

Por otro lado, la muestra, que recoge los TC entre los años 1991 y 2007, a fin de establecer un mínimo de 8 años de

seguimiento clínico, puede tener 2 debilidades que potencialmente influyen en los resultados de supervivencia de los TC: 1) no tiene en cuenta los recientes avances en el manejo médico-quirúrgico del TC, y 2) la muestra incluye los pacientes con mortalidad precoz (<30 días post-TC).

---

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

---

### Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación alguna por el presente trabajo.

---

### Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

---

### BIBLIOGRAFÍA

1. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet*. 2005;365:1877-89.
2. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:30-41.
3. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation*. 2010;122:173-83.
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.
5. González-Vilchez F, Gómez-Bueno M, Almenar-Bonet L, et al., Equipos españoles de Trasplante Cardíaco. Registro Español de Trasplante Cardíaco (Adultos). XXV Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2013). *Rev Esp Cardiol*. 2015;15 Supl. B:8-12.
6. Jaramillo N, Segovia J, Gómez-Bueno M, et al. Características de los pacientes con supervivencia mayor de 20 años tras un trasplante cardíaco. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:797-802.