

Trasplante cardíaco

DIMITRI NOVITZKY¹

Dirección para separatas:

Dimitri Novitzky, MD
Harbourside Medical Tower,
Suite 650
Tampa FL, 33606, USA
Phone: 813 259-0989
e-mail: dnovitzk@hsc.usf.edu

RESUMEN

En 1985, en el *Tampa General Hospital* se inició el Programa de Trasplante Cardíaco. Hasta la fecha se realizaron 815 trasplantes en 795 pacientes, 17 de los cuales fueron sometidos a un retrasplante. La sobrevida actuarial al mes es del 94,5%, al año del 87%, a los 3 años alcanza el 81%, a los 5 años el 74% y a los 10 años el 52%.

El *Medical Review Board* se reúne semanalmente para un seguimiento de la presentación de pacientes y la selección de los candidatos adecuados para el programa. Dentro de las varias *Organ Procurement Organizations of the Region*, la institución de terapia hormonal para el donante y el receptor está ampliamente aceptada. En el *Tampa General Hospital* también se le administra levotiroxina al receptor, en la sala de operaciones y en la sala de cuidados intensivos en la situación de un bajo volumen minuto. La mayoría de los trasplantes se efectúan en pacientes con estado 1A o 1B. La inmunosupresión es indicada por especialistas cardiólogos, lo mismo que la realización de la biopsia endomiocárdica con el fin de ajustar la medicación inmunosupresora. En esta revisión se presentan los resultados generales del programa, la selección de pacientes, los procedimientos quirúrgicos, la inmunosupresión y la asistencia que requieren los ventrículos.

REV ARGENT CARDIOL 2007;75:390-397.

Abreviaturas >

AD	Aurícula derecha	PAP-PCWP	Presión de la arteria pulmonar-presión de enclavamiento capilar pulmonar
AICD	Desfibrilador cardioversor implantable automático	T3	Triyodotironina
AP	Arteria pulmonar	T4	Levotiroxina
AVM	Asistencia ventricular mecánica	TC	Trasplante cardíaco
BCP	Bypass cardiopulmonar	TCHT	Trasplante cardíaco heterotópico
BEM	Biopsia endomiocárdica	TCOT	Trasplante cardíaco ortotópico
CMV	Citomegalovirus	TGH	Tampa General Hospital
CyA	Ciclosporina A	TNF	Factor de necrosis tumoral
GAL	Globulina antilinfocitaria	UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
GAT	Globulina antitimocito	VAC	Vasculopatía alogénica del injerto
ICAM	Moléculas de adhesión intercelular	VCI	Vena cava inferior
IVIG	Inmunoglobulina intravenosa	VCS	Vena cava superior
MRB	<i>Medical Review Board</i> (Comité Revisor Médico)	VO₂	Consumo de oxígeno
OPO	<i>Organ Procurement Organization</i> (Organización de Procuración de Órganos)	VPSD	Vena pulmonar superior derecha

INTRODUCCIÓN

El primer trasplante cardíaco fue realizado en Cape Town por C. N. Barnard en 1967; (1) le siguieron N. Shumway en Stanford y Cabrol en París. Desde diciembre de 1967 hasta marzo de 1971 se realizaron en todo el mundo 170 trasplantes cardíacos, con una mortalidad al año del 85%. (2) Hacia 1971, este procedimiento quedó limitado a pocas instituciones.

El programa del Tampa General Hospital (TGH) se inició en 1985 y hasta el momento 795 pacientes recibieron un trasplante cardíaco y 17 de ellos un retrasplante. Hoy en día, cada año en 223 centros del mundo se realizan aproximadamente 3.500 trasplantes. (3) La sobrevida actuarial a los 9,4 años del trasplante cardíaco es del 50% (3) y es el tratamiento de

elección para el manejo de la insuficiencia cardíaca terminal. (4-7)

La introducción de la ciclosporina A en 1978 fue un punto de inflexión en el trasplante para todos los órganos, al reducir drásticamente la incidencia de eventos de rechazo agudo. (8, 9) El constante incremento de pacientes derivados para trasplante cardíaco y la falta de donantes deriva en una mortalidad del 30% en los pacientes que se hallan en lista de espera. En los Estados Unidos, durante 1993, 2.816 pacientes se hallaban aguardando un corazón y de ellos fueron trasplantados 2.278 (81%). En el año 2003 se hallaban en lista de espera 3.519 pacientes, de los cuales sólo recibieron un órgano cardíaco 2.055 (58%). (10) A raíz de esta situación se han desarrollado nuevas alternativas en el manejo de la insuficiencia car-

díaca. La asistencia mecánica se introdujo en el TGH a partir de 2002; permite revertir la progresión de la insuficiencia cardíaca y de la disfunción multiorgánica y mejora el estado nutricional del receptor hasta que se encuentre disponible un órgano adecuado. (11) Eventualmente, puede convertirse en la modalidad terapéutica definitiva para los pacientes en los que el trasplante cardíaco está contraindicado. (12) A pesar de estos esfuerzos, la demanda de órganos se torna cada vez más aguda y el número de pacientes en espera de un órgano supera con mucho la cantidad de donantes.

El corazón donante se obtiene de un paciente con muerte cerebral cuyos órganos fueron sometidos a una tormenta catecolaminérgica (Figura 1), lo cual induce lesión endotelial generalizada en todos los órganos. Se liberan ICAM y p-selectinas al mismo tiempo que el TNF y las citocinas proinflamatorias. Este estado inflamatorio en el donante es seguido de una disminución significativa de triyodotironina (Figura 2), cortisol, insulina y hormona antidiurética. De esta forma, la estrategia de un donante con muerte cerebral requiere conocimientos científicos sobre la fisiopatología de este estado, el cuidado de los órganos y sobre la gran relevancia de la lesión de reperfusión en el receptor. La mortalidad quirúrgica oscila entre el 1% y el 10%, en la que la falla primaria del injerto tiene el papel principal. En centros seleccionados, la sobrevida al año es del 85-90%.

SELECCIÓN DEL RECEPTOR

Con el fin de optimizar la utilización del órgano donado y de lograr los mejores resultados en el receptor, los pacientes deben ser cuidadosamente selecciona-

dos. (13, 14) El *Medical Review Board* (MRB), con profesionales en múltiples especialidades relacionadas con trasplantes, debe seleccionar en forma imparcial a los pacientes, los cuales se colocan en lista de espera. Las prioridades para otorgar un órgano se basan sobre la condición general del paciente, el grupo sanguíneo ABO y el tiempo que permaneció en espera.

Estado del receptor	Condición médica
1A	Admitido en lista de espera y por lo menos alguna de las siguientes variables: en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), con sostén vital (ventilación mecánica o colocación en asistencia ventricular mecánica [AVM]). Inotrópicos continuos en adición a la monitorización hemodinámica. Válido por 14 días.
1B	Al menos con una de las siguientes variables: estable con asistencia mecánica o sostén inotrópico IV continuo.
2	Estable, en espera en su domicilio con medicación máxima. Sin criterio para estado 1A o 1B.
7	Retirado en forma temporaria o permanente por razones médicas.

Los avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, como el uso de los inhibidores de la ACE, los betabloqueantes, los marcapasos, el implante de desfibrilador cardioversor implantable automático (AICD), pueden producir mejorías transitorias en la insuficiencia cardíaca y permiten postergar el procedimiento quirúrgico. (15)

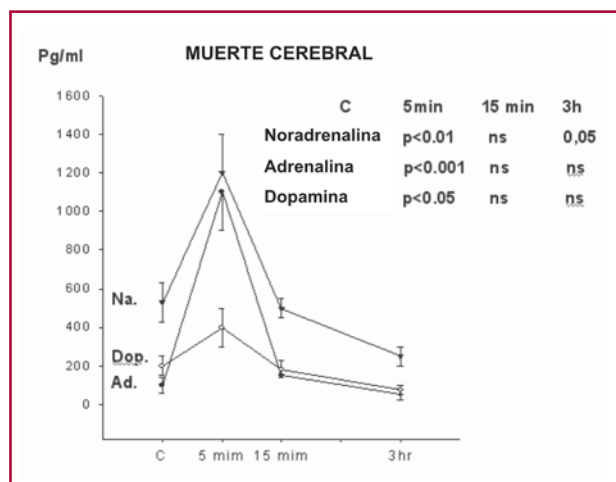


Fig. 1. Tormenta catecolaminérgica en el animal de experimentación (babuino) durante la inducción de muerte cerebral. C: valores control; los valores restantes corresponden a los tiempos posteriores a la inducción de muerte cerebral.

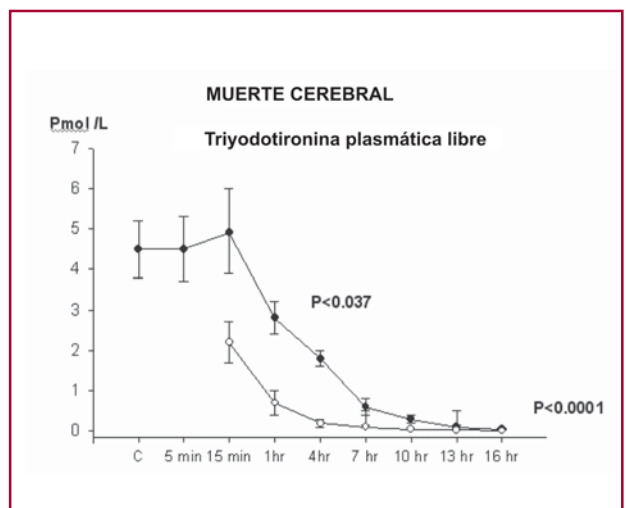


Fig. 2. Triyodotironina plasmática libre en el animal de experimentación luego de la inducción de muerte cerebral. Hacia las 16 horas no se detecta T3 plasmática libre.

Criterios para la selección del receptor

Absolutos

- Dependencia de los inotrópicos o de asistencia mecánica.
- VO_2 máx < 10 ml/kg/min.
- Clase funcional IV (NYHA).
- Tratamiento refractario a la arritmia ventricular.
- Isquemia miocárdica ante actividad mínima no pasible de cirugía coronaria ni de intervención percutánea.

Relativos

- Clase funcional III (NYHA).
- VO_2 máx < 14 ml/kg/min con una expectativa de vida < 85% en los próximos 12 meses.

Contraindicaciones para el trasplante cardíaco

Absolutas

- Enfermedad coexistente con mal pronóstico.
- Hipertensión pulmonar irreversible.
- Infección activa.
- Enfermedades malignas.
- Diverticulitis activa.
- Úlcera péptica activa.
- Infarto pulmonar reciente.
- Inestabilidad psicossocial.
- Abuso de drogas.
- Diabetes con daño orgánico grave
- Accidente cerebral importante y dependencia para las actividades diarias.
- Convulsiones frecuentes e incontrolables.

Relativas

- Diabetes con daño orgánico mínimo.
- Obesidad.
- Enfermedad maligna tratada.
- Edad avanzada.
- Enfermedad vascular periférica coexistente.
- Accidente cerebral menor.
- Convulsiones leves.

La resistencia pulmonar fija (PVR) es de gran relevancia en la selección de pacientes para el trasplante cardíaco (TC). (16) Los pacientes con gradiente pulmonar fijo (PAP-PCWP) superior a 15 mm Hg y resistencias pulmonares elevadas (PVR) (PAP-PCWP/CO) sobre las 5 unidades Wood no son aceptados. Debido a que en el donante el ventrículo derecho trabaja contra una PVR de 1 unidad Wood, la elevación de ésta puede inducir falla ventricular derecha en el receptor y requerir asistencia mecánica. En esta circunstancia, el trasplante cardíaco heterotópico (TCHT) puede ser una alternativa. (17) La hemodinamia en el TCHT es tal que el ventrículo derecho del receptor se halla adaptado a PVR altas para soportar la circulación pulmonar; mientras que el corazón donado soporta el gasto cardíaco sistémico. La mayoría de las

veces, con la terapéutica médica, la PVR inicial es reversible y el trasplante cardíaco ortotópico se puede realizar con seguridad.

SELECCIÓN DEL DONANTE

La relevancia del funcionamiento óptimo en el corazón donante es claramente crucial para el éxito del trasplante en el receptor. La lesión en el corazón donante se inicia durante los eventos que se suceden en el proceso de la muerte cerebral. (18, 19) Una vez declarada la muerte cerebral, el paciente es derivado a la *Organ Procurement Organization* (OPO) para que el coordinador del donante asuma la terapéutica médica bajo la supervisión del director del área. El tratamiento del donante requiere monitorización metódica, estabilización del balance ácido-base, el cuidado de la hipotermia y el reemplazo de la pérdida de la función hipotalámica. Esto implica la reposición de triyodotironina o levotiroxina (T3, T4) (Figura 3), cortisol, vasopresina, insulina (20, 21), mantenimiento de la temperatura corporal e intentar la reducción del soporte dopaminérgico a menos de 10 μ g/kg/min. En todos los donantes debe realizarse un estudio ecográfico para evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y para determinar la ausencia de enfermedades valvulares.

Cuidados básicos en el corazón donante

- **Edad:** angiografía coronaria: < 40 años, no; > 40, sí; edad límite: 60-65 años.
- **Tamaño:** relación dador/receptor en peso, altura y superficie corporal de 1 es ideal, < 0,7 es marginal.

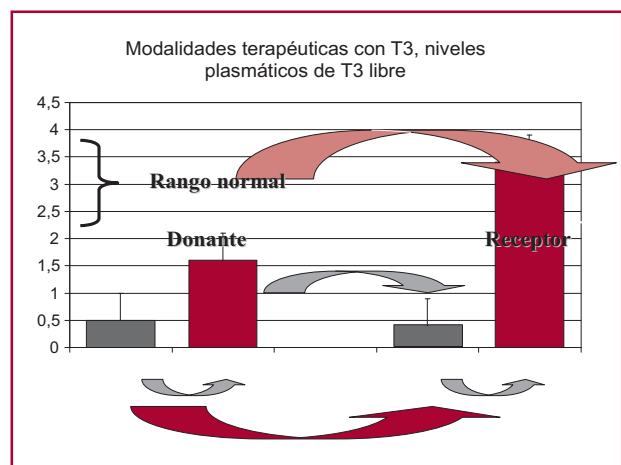


Fig. 3. Niveles plasmáticos de T3 libre del donante con muerte cerebral. Las dos barras de la izquierda indican los niveles de T3 libre en el donante. La primera corresponde al nivel plasmático previo a la terapia con T3 y la segunda a los valores después del tratamiento. Las dos barras de la derecha indican los niveles de T3 libre en el receptor en BCP antes de la terapia con T3 y después de ésta. Las flechas inferiores indican la terapia con T3 en el donante y en el receptor; éste es nuestro régimen de preferencia. Se muestran otras alternativas.

- *Grupo sanguíneo ABO*: compatible, preferible A-A, B-B, O-O y AB-AB.
- *Anticuerpos linfocitotóxicos negativos contra el corazón donante*. En caso contrario, realizar plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa en el receptor.
- *Exclusión de enfermedades cardíacas*: coronarias, contractilidad normal y válvulas.
- *Enfermedades transmisibles*: HIV, hepatitis, CMV, cáncer.
- *Terapia hormonal*: protocolizada por la institución.
- *Dopamina*: < 10-15 µg/kg/min, corregir estado ácido-base, transfusión sanguínea.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Trasplante cardíaco ortotópico

En el trasplante cardíaco ortotópico (TCOT), el corazón se implanta en posición anatómica, mientras que en el heterotópico (TCHT) se ubica en posición extraanatómica, en la cavidad pleural derecha. Para resistencias vasculares pulmonares reversibles o normales (PVR), el TCOT se considera el procedimiento de elección. En presencia de PVR elevadas, se realiza el TCHT o se implanta un corazón de mayor tamaño. En caso de PVR normal, la relación dador/receptor no debe exceder el 20% (altura, peso y superficie corporal). La cirugía comprende el trabajo de dos equipos. Uno es el responsable de la procuración del corazón del donante y el segundo equipo interviene en la preparación, la conexión a la circulación extracorpórea y la realización del implante.

Procuración del corazón donante

En la mayoría de los programas, el corazón del donante proviene de instituciones distantes. De preferencia, la isquemia total del corazón donante no debe exceder las 4 horas, aunque en algunas ocasiones alcanzó las 6 horas e incluso más. El tiempo prolongado de isquemia en el corazón donante incrementa la incidencia de disfunción inicial del injerto, así como falla primaria de éste.

En el lugar en que se encuentra el donante se inspecciona el corazón y se examinan todos los estudios (ECG, radiografías, coronariografía, ecografías, etc.). Luego de esta evaluación se efectúa la comunicación a la institución receptora, que acepta el corazón o expresa sus reparos al equipo actuante.

La procuración del corazón suele ser parte de un emprendimiento multiorgánico. Cuando se han completado todas las disecciones, la primera extracción corresponde al corazón.

Se realiza una esternotomía amplia. Se inspecciona el corazón y la disección de la aorta distal se lleva hasta el tronco braquiocefálico. Se disecciona la vena cava superior (VCS) hasta la porción distal de la vena ácigos. El dispositivo para cardioplejía se ubica en la parte media de la aorta ascendente. La VCS y la vena cava inferior (VCI) se rodean con cintas y se procede a la heparinización total.

La VCS y la VCI se ocluyen en forma temporal para lograr la descompresión total y seguidamente se clampea la aorta. A continuación se inyectan 1.000 cm³ de solución cardiopléjica. Se coloca una cánula de venteo en la vena pulmonar superior derecha (VPSD) o se reseca la orejuela de la aurícula izquierda. Toda vez que también se extrae el pulmón, esta última maniobra es de rutina. Se cubre el corazón con hielo medio derretido. Luego del paro poscardiopléjico, el corazón se halla listo para el explante. Se transectan la aorta y la arteria pulmonar, luego de lo cual se seccionan la VCS y la VCI, a continuación el septum interauricular y finalmente se secciona la aurícula izquierda reteniendo un casquete de ésta. La incisión se lleva a lo largo de la curvatura de la aurícula izquierda, entre la base del apéndice auricular, las venas pulmonares superior izquierda e inferior izquierda y finalmente a lo largo del seno oblicuo hacia la VCI. Luego de retirado el corazón de la cavidad pericárdica, si se halla un foramen oval permeable se debe proceder a su cierre. Con el fin de preservar la esterilidad, el corazón se coloca en bolsas estériles con solución cardiopléjica fría y finalmente se transfiere a un refrigerador con hielo para proceder a su transporte.

Implante del corazón donante

En la institución receptora se procede a colocar al paciente en *bypass* cardiopulmonar (BCP) con un flujo de 3-4 L/min. Se aplica un torniquete en la VCS y en la VCI y se ajustan, y el clamp aórtico se aplica distalmente. Se reseca el corazón del receptor. La aorta y la arteria pulmonar se seccionan cerca de sus valvas y se divide la pared libre de la AD para proceder a seccionar el septum interauricular y por último la aurícula izquierda. Mientras se extrae el corazón del receptor, se prepara el corazón del donante. En éste se retira el exceso de aorta y de arteria pulmonar, para posteriormente preparar la aurícula izquierda. Se cierra la VCS y se efectúa una incisión desde la parte posterior de la VCI hasta la base del apéndice auricular derecho. El corazón se coloca sobre el lado izquierdo de la esternotomía y se procede al implante. Éste comienza con la anastomosis de la aurícula izquierda y luego la derecha o la anastomosis terminoterminal de las cavas, la arteria pulmonar y finalmente la aorta.

Se sutura la aurícula izquierda con Prolene 3-0. Luego de 3-4 puntos de sutura, el corazón se suspende en la cavidad pericárdica y se cubre con solución salina helada semiderretida. La sutura se dirige hacia la VCI y el septum auricular. El extremo opuesto de la sutura se lleva por la curvatura de la aurícula izquierda y del septum hacia el encuentro con la primera.

Las suturas entre las aurículas derechas también se realizan con Prolene 3-0. La sutura anterior de la aurícula izquierda se usa para el implante de la aurícula derecha. A continuación, el septum se sutura nuevamente. La sutura se lleva hacia la VCI y la

pared lateral de la aurícula derecha. La opuesta se dirige a lo largo de la línea septal hacia la VCS y finalmente se une a la anterior.

Para evitar angulación, ambas arterias pulmonares (PA) se seccionan ajustadamente en su longitud. La sutura terminoterminal se realiza con prolene 4-0. Se requiere extremar el cuidado de mantener la alineación entre ambos extremos de AP, ya que puede precipitarse una obstrucción al flujo sanguíneo.

Finalmente, se utiliza la misma técnica con la anastomosis aórtica. Se retira el aire del corazón implantado y se coloca venteo aórtico y ventricular. Se liberan los torniquetes de ambas cavas y los pulmones se ventilan manualmente. La ecografía transesofágica es de gran valor para verificar si ha quedado aire atrapado en las cavidades del corazón. Se libera el clamp de la aorta y se reperfundió el corazón injertado. Se masajea el corazón manualmente para evitar que se distienda. En este momento se inyectan 500 mg de metilprednisolona y 100-200 μ g de levotiroxina (T4). (21) A los pocos segundos se observa fibrilación ventricular, la cual revierte a ritmo ventricular, de la unión y finalmente sinusal. El uso de electrodos epicárdicos transitorios son muy útiles en este momento. Se inicia la administración de pequeñas cantidades de adrenalina mientras se llega paulatinamente a la normotermia. Una vez que el corazón tiene buena función y la temperatura del paciente se ha normalizado, se discontinúa el BCP, se repone volumen y esta importante etapa del corazón queda concluida. Se administra protamina en la aorta para evitar la vasoconstricción pulmonar, lo cual puede incrementar la siempre presente elevada PVR. Se revisa la hemostasia y se cierra el tórax en la forma habitual.

Los lineamientos iniciales de la técnica fueron descritos por Shumbway. (22) Barnard modificó el procedimiento con la incisión de la AD desde la VCI hacia la base del apéndice auricular. Las alternativas quirúrgicas son: realizar las anastomosis de ambas cavas entre dador y receptor, (23) suturar las venas pulmonares dador-receptor (trasplante total) o combinar ambas técnicas. (24-26) Para acortar el tiempo de isquemia, se puede suturar la aorta primero y luego la arteria pulmonar; sin embargo la presencia excesiva de sangre complica la cirugía y se convierte en una desventaja.

MANEJO POSOPERATORIO

Además de los cuidados posoperatorios estándares, se coloca al paciente en aislamiento y se tratan las comorbilidades preoperatorias inducidas por la insuficiencia cardíaca. Se continúa con la inmunosupresión, así como con la profilaxis antibiótica y las drogas antivirales. Es habitual un grado leve de insuficiencia cardíaca, el cual revierte rápidamente con la administración de isoprenalina, adrenalina y dosis adicionales de T3/T4. (21) El receptor puede experimentar falla renal, hepática, pul-

monar y de la coagulación, que pueden empeorar o mejorar rápidamente, y deben tratarse en consecuencia.

La mortalidad esperada a los 30 días del trasplante es de alrededor del 5-10%. La mayoría de las muertes tempranas están relacionadas con mala función del corazón donante, que puede comenzar en la sala de operaciones o hacerse rápidamente más evidente en la UCI. Esta "falla primaria del injerto" requiere fuertes incrementos de los inotrópicos, lo cual se asocia con pérdida de función sistólica. (27) La falla en el dador resulta de una variedad de causas distintas del rechazo agudo. En la mayoría de los casos, este evento es reversible en la medida en que es tratado adecuadamente. El uso del eco transesofágico en el quirófano es primordial, como asimismo en la sala de cuidados intensivos, para descartar taponamiento pericárdico y evaluar la función de ambos ventrículos. La recuperación del corazón donante puede variar desde el incremento de inotrópicos y la colocación de un balón de contrapulsación intraaórtico hasta la asistencia ventricular derecha e izquierda. En ocasiones se requiere un retrasplante. (28)

Nosotros continuamos la reposición de hormona tiroidea en el receptor, (21) ya que el BCP induce una disminución de T3 libre similar a lo experimentado con el donante. (29) En la comunidad de especialistas en trasplante, el papel de la hormona tiroidea comienza a aceptarse más. En mi práctica, la administro tanto en el donante como en el receptor y al respecto se han comunicado múltiples beneficios. Los efectos inmediatos son no genómicos, como la regulación en más de los betarreceptores, la activación de la bomba de Na-K-ATPasa, la inducción de la actividad del Ca^{++} ATPasa en el retículo sarcoplasmático con disminución de la lesión inducida por el Ca^{++} citosólico, el restablecimiento de las vías aeróbicas mitocondriales y de los fosfatos de alta energía y la normalización de la acidosis láctica.

Inmunosupresión

Los inmunosupresores se utilizan en tres diferentes modalidades: inducción, acompañando las primeras dos semanas del trasplante, mantenimiento de inmunosupresión para prevenir el rechazo agudo y finalmente para el tratamiento de éste (Figura 4).

La prevención y el tratamiento del rechazo del injerto es el fundamento de la estrategia posterior al trasplante. La biopsia endomiocárdica (BEM) permanece como el patrón oro para la detección del rechazo agudo y la modulación de la inmunosupresión. (30, 31)

Se utilizan diferentes clases de drogas. a) Inhibidores del calcio (Cnls) (32) con bloqueo de la transcripción de interleucina-2 y activación génica corriente abajo. Las dos drogas clásicas son la ciclosporina A (CyA), de la que la microemulsión es la preparación de elección (Neoral), y el tacrolimus (FK506) (Prograf). b) Inhibidores de la síntesis de nucleótidos: azatioprina (Inmuran) y mofetil micofenolato (Cellcept). (33) c)

Inhibidores del blanco de la rapamicina (*target-of-rapamycin* [TOR]) (34): sirolimus (Rapamycin) y everolimus. Estos agentes bloquean los receptores de las citocinas de la activación del ciclo celular. d) Corticosteroides (metilprednisolona y prednisona). (35) e) Anticuerpos contra células T y B (GAT, GAL, Muromonab-CD3 [OKT3], (36) plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa). (37, 38) Se ha publicado una revisión sobre el sitio de acción de los agentes inmunosupresores. (39)

En la actualidad nosotros evitamos la administración preoperatoria de ciclosporina, sobre todo en pacientes con disfunción renal y hepática, ya que puede precipitar complicaciones adicionales. Los pacientes pueden ingresar en anuria y requerir diálisis, lo que agrega dificultades al manejo del volumen intravascular. En el posoperatorio son frecuentes las coagulopatías, con requerimiento de transfusiones en grandes volúmenes para la reposición de factores de la coagulación.

Inmunosupresión usada en trasplante cardíaco

Preoperatorio	Intraoperatorio	Posoperatorio
Azatioprina	Metilprednisolona	Metilprednisolona
Mofetil micofenolato		Mofetil micofenolato
CyA		CyA
Plasmaféresis		Tacrolimus (FK-506)
GAT		Rapamicina
OKT3		Prednisona
GAL		GAT
IVIG		GAL
		OKT3

En la actualidad, nuestro programa del TGH consiste en una dosis de carga de 1 gramo oral de mofetil micofenolato y 500 mg de metilprednisolona en el momento de la reperusión y 125 mg por vía IV cada 8 horas. Una vez extubado el paciente, se inicia la CyA en forma oral. Usamos una microemulsión de 3 mg/kg de CyA y 500 mg/día de mofetil micofenolato. La prednisona se inicia en el segundo día del posoperatorio a razón de 1 mg/kg/día; la dosis se aumenta 5

mg/día hasta alcanzar los 20 mg. Luego, la dosificación de prednisona se ajusta de acuerdo con la BEM.

Grados de rechazo de la International Society Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

Grado de rechazo	Gravedad	Hallazgos histológicos
0	Sin evidencia	No se halla infiltración mononuclear
IA	Daño mínimo	Focalizado, infiltrado perivascular sin necrosis de miocitos
IB	Daño mínimo	Infiltrado mononuclear difuso sin necrosis de miocitos
II	Focal, moderado	Un foco determinado de infiltración inflamatoria sin necrosis de miocitos
IIIA	Multifocal, moderado	Múltiples focos de células mononucleares asociados con daño miocítico
IIIB	Gravedad limítrofe	Infiltrado mixto difuso con lesión de miocitos
IV	Grave	Infiltrado difuso mixto con necrosis extensa de miocitos, hemorragia y edema
	Grave	Biopsia sin rechazo (humoral)

En general, la primera BEM se realiza al final de la primera semana, luego semanalmente por 4 semanas y posteriormente semana por medio durante 4 a 6 meses y finalmente cada mes por 4-6 meses. Si no hay rechazo, se repite al año. Las BEM negativas para rechazo agudo permiten la reducción de la inmunosupresión, principalmente los esteroides. Aproximadamente al año, el 80% de los trasplantados se hallan libres de esteroides.

El rechazo cardíaco asociado con biopsia negativa y con disfunción grave del injerto es especialmente importante. La falla se atribuye al depósito de complemento, macrófagos e inmunoglobulinas en los capilares, a la activación de células endoteliales y a la trombosis microvascular. (40)

Los rechazos leves (IA, IB) por lo habitual no se tratan agresivamente con esteroides. Los niveles de ciclosporina se hallan incrementados. Dentro de la semana se hace una nueva biopsia. El rechazo leve persistente puede requerir 100 mg de prednisona oral por 3 días. Si el rechazo es moderado o grave debe tratarse con irradiación linfática, plasmaféresis e IVIG; puede agregarse ciclofosfamida como inmunosupresión adicional. La BEM no ha sido desplazada por nuevas tecnologías; sin embargo, las ecografías secuenciales con observación del flujo mitral transauricular se está convirtiendo en un método no invasivo de monitorización más aceptable, sobre todo en pacientes no viables para la BEM por cateterismo.

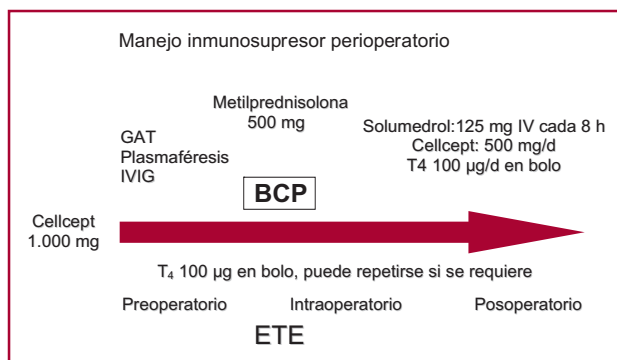


Fig. 4. Modalidades de inmunosupresión antes del trasplante cardíaco, durante él y después.

Complicaciones de la inmunosupresión

Otros potenciales efectos adversos de la inmunosupresión son la infección, (41, 42) la vasculopatía

allogénica del injerto (VAC), (43) la hipertensión, (44, 45) la nefropatía, (46) la aparición de malignidad, (47) la diabetes (48) y el *stroke*.

Las infecciones durante el primer mes del posoperatorio tienden a ser bacterianas. Prevalen los microorganismos hospitalarios, como *Staphylococcus epidermidis*, *Legionella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella* y *Escherichia coli*. Durante los tres primeros meses se presentan infecciones por agentes oportunistas como el citomegalovirus (CMV). Luego de cinco meses, las infecciones se deben a combinaciones de los anteriores. El CMV puede ser transmitido por el corazón donante o a través del receptor expuesto en el pasado. Un corazón donante negativo para CMV debe ser implantado en un receptor también negativo. La infección por CMV acontece en un 26% de todas las infecciones y afecta fundamentalmente los tractos respiratorio y gastrointestinal. También se la ha hallado involucrada en el desarrollo de aterosclerosis en el injerto. (49)

Existe un incremento de tres veces en el desarrollo de neoplasias *de novo*. Las más frecuentes son las de la piel, los linfomas y los sarcomas Kaposi. Los problemas linfoproliferativos posiblemente están relacionados con las infecciones por el virus de Epstein-Barr. (50)

La vasculopatía coronaria (VAC) a menudo es referida al rechazo crónico. Es progresiva, probablemente multifactorial, en la que la lesión de la íntima de la arteria coronaria tiene lugar durante el proceso de muerte cerebral y la tormenta catecolaminérgica. Los mecanismos inmunes también desempeñan un papel importante. Hay un engrosamiento difuso de la íntima causada por proliferación del músculo liso, deposición de inmunoglobulinas, lípidos y macrófagos. (51) La lesión de la pared arterial progresivamente se torna difusa y oclusiva y conduce a una pérdida del músculo cardíaco, la cual eventualmente lleva a la falla del injerto. En estas circunstancias sólo es posible un trasplante. (52) En casos seleccionados se ha comprobado la utilidad de la colocación de un *stent* en lesiones aisladas.

Es necesaria la prosecución de la BEM para la monitorización inmunológica, sobre todo durante el período de la reducción de la prednisona con el fin de asegurar el diagnóstico y la terapéutica oportunos en grados bajos asintomáticos de rechazo IB-II.

Se requiere profilaxis para enfermedades infecciosas con antibióticos y terapia antiviral. Estas drogas varían con cada paciente y con la condición que presente. La terapia antirrechazo debe mantenerse de por vida. Como resultado de esta situación, hay un incremento de la presión arterial, de hiperlipidemia, de agravamiento de la diabetes, de aparición de nuevos estados de diabetes y de falla hepática y renal. Cada paciente es único y el manejo posoperatorio a largo plazo se ajusta de acuerdo con el estado clínico. Por esta razón, el posoperatorio temprano requiere un equipo especializado de profesionales para un resultado óptimo. Deben efectuarse mediciones de los

niveles de las drogas inmunosupresoras, control de la hipertensión arterial, ajuste de drogas hipolipemiantes y monitorización de la función renal.

RESULTADOS

El programa de trasplante del TGH se inició en el año 1985. Hasta la fecha se realizaron 815 procedimientos en 795 pacientes, de los cuales 17 fueron retrasplantados por falla del injerto: 7 por falla primaria y 10 por rechazo crónico. En los últimos cinco años, el promedio de trasplantes alcanzó a 52/año. La sobrevida actuarial al mes fue del 94,5%, al año del 87%, a los 3 años del 81%, a los 5 años del 74% y a los 10 años del 52%.

Se proporcionó asistencia circulatoria ventricular a 93 pacientes: a) como puente a la recuperación en 2 pacientes por infarto agudo de miocardio, b) definitiva en 13 pacientes y c) como puente al trasplante en 78 pacientes, de los cuales 39 fueron trasplantados y 39 fueron retirados de la lista de espera debido a complicaciones.

CONCLUSIONES

El trasplante cardíaco es la terapéutica más eficaz para proveer control a largo plazo de las insuficiencias cardíacas graves, mejorar la calidad de vida y prolongar la sobrevida del paciente. Requiere un abordaje multidisciplinario y una infraestructura altamente sofisticada, por lo que su carga presupuestaria es alta (costo promedio de 123.000 dólares en 1993). (53) El número de donantes continúa siendo una limitación para esta terapéutica; se encuentran en desarrollo alternativas como la prevención de la enfermedad coronaria nativa, la terapia génica y, finalmente, el xenotrasplante. (54, 55)

SUMMARY

Heart Transplant

In 1985 the Heart Transplant Program was initiated at the Tampa General Hospital. Up to date 815 transplants have been performed in 795 patients, of which 17 were re-transplanted. The survival rate at one month was 94.5%, one year 87%, 3 years 81%, 5 years 74%, and 10 years 52%.

The Medical Review Board meets weekly for patient follow up and selection of the appropriate candidates for the program. Within the several Organ Procurement Organizations of the Region, institution of hormonal therapy for the donor and the receptor is widely accepted. At the Tampa General Hospital, levotiroxine is also administered to the receptor at the operating room and the intensive care unit under conditions of low minute volume. Most transplants are performed in patients of status 1A or 1B. Immunosuppression is indicated by cardiologists, as well as the performance of endomyocardial biopsy in order to adjust immunosuppressant therapy. In this review, the general results of the program are being presented, as well as patient selection, surgical procedures, Immunosuppression and required ventricle assistance.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967;41:1271-4.
2. History of heart transplantation. Cambridge and Oxford Heart Transplantation Foundation. <http://www.heart-transplant.org>
3. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Keck BM, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report—2004. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:796-803.
4. Frigerio M, Gronda EG, Mangiacavchi M, Andreuzzi B, Colombo T, De Vita C, et al. Restrictive criteria for heart transplantation candidacy maximize survival of patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:160-8.
5. Bennett LE, Keck BM, Hertz MI, Trulock EP, Taylor DO. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT international registry for thoracic organ transplantation. *Clin Transpl* 2001;25-40.
6. Deng MC. Orthotopic heart transplantation: highlights and limitations. *Surg Clin North Am* 2004;84:243-55.
7. Smith L, Farroni J, Baillie BR, Haynes H. Heart transplantation an answer for end-stage heart failure. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2003;15:489-94.
8. Borel JF. The history of cyclosporine-A and its significance. En: White DJG, editor. *Cyclosporine-A: Proceedings of an International Conference on Cyclosporine-A*. New York: Elsevier North Holland; 1982.
9. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989;321:1725-38.
10. OPTN/SRTR 2003 annual report: summary tables, transplant data 1993-2002, facts about transplants for 2003. (<http://www.ultransplant.org>)
11. Piccione W Jr. Bridge to transplant with the HeartMate device. *J Card Surg* 2001;16:272-9.
12. Mielniczuk L, Mussivand T, Davies R, Mesana TG, Masters RG, Hendry PJ, et al. Patient selection for left ventricular assist devices. *Artif Organs* 2004;28:152-7.
13. Frigerio M, Gronda EG, Mangiacavchi M, Andreuzzi B, Colombo T, De Vita C, et al. Restrictive criteria for heart transplantation candidacy maximize survival of patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:160-8.
14. Hunt SA. Who and when to consider for heart transplantation. *Cardiol Rev* 2001;9:18-20.
15. Bolling SF, Deeb GM, Morady F, Kadish A, Stirling MC, deBuitelir M, et al. Automatic internal cardioverter defibrillator: a bridge to heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:562-6.
16. Simonsen S, Molstad P, Geiran O, Froysaker T. Heart transplantation in patients with severe pulmonary hypertension and increased pulmonary vascular resistance. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;24:161-4.
17. Novitzky D, Cooper DK, Barnard CN. The surgical technique of heterotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1983;36:476-82.
18. Novitzky D, Wicomb WN, Cooper DK, Rose AG, Fraser RC, Barnard CN. Electrocardiographic, hemodynamic and endocrine changes occurring during experimental brain death in the Chama baboon. *J Heart Transplant* 1984;4:63-9.
19. Novitzky D, Cooper DK, Rosendale JD, Kauffman HM. Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies. *Transplantation* 2006;82:1396-401.
20. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, Chabalewski FL, Zaroff JG, Garrity ER, et al. Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. *Transplantation* 2003;75:1336-41.
21. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, D'Alessandro AM, Coursin DB. Care of the potential organ donor. *N Engl J Med*. 2004;351:2730-9.
22. Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1960;11:18-9.
23. Traversi E, Pozzoli M, Grande A, Forni G, Assandri J, Viganò M, et al. The bicaval anastomosis technique for orthotopic heart transplantation yields better atrial function than the standard technique: an echocardiographic automatic boundary detection study. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:1065-74.
24. Laske A, Carrel T, Niederhauser U, Pasic M, von Segesser LK, Jenni R, et al. Modified operation technique for orthotopic heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:120-6.
25. Blanche C, Nessim S, Quartel A, Takkenberg JJ, Aleksic I, Cohen M, et al. Heart transplantation with bicaval and pulmonary venous anastomoses. A hemodynamic analysis of the first 117 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1997;38:561-6.
26. Trento A, Czer LS, Blanche C. Surgical techniques for cardiac transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996;8:126-32.
27. Kavarana MN, Sinha P, Naka Y, Oz MC, Edwards NM. Mechanical support for the failing cardiac allograft: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:542-7.
28. de Boer J, Cohen B, Thorogood J, D'Amaro J, Persijn GG. Results of acute heart retransplantation in Eurotransplant. *Transpl Int* 1992;5:S219-20.
29. Novitzky D, Cooper DK, Barton CI, Greer A, Chaffin J, Grim J, et al. Triiodothyronine as an inotropic agent after open heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:972-7.
30. Caves PK, Billingham ME, Schulz WP, Dong E Jr, Shumway NE. Transvenous biopsy from canine orthotopic heart allografts. *Am Heart J* 1973;85:525-30.
31. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant* 1990;9:587-93.
32. Keogh A. Calcineurin inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:S202-6.
33. Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, Ganeva M, Dimitrov BD, Ene-Iordache B, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. *Lancet* 2004;364:503-12.
34. Fingar DC, Blenis J. Target of rapamycin (TOR): an integrator of nutrient and growth factor signals and coordinator of cell growth and cell cycle progression. *Oncogene* 2004;23:3151-71.
35. Franchimont D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies. *Ann NY Acad Sci* 2004;1024:124-37.
36. Aw MM. Transplant immunology. *J Pediatr Surg* 2003;38:1275-80.
37. Leech SH, Rubin S, Eisen HJ, Mather PJ, Goldman BI, McClurken JB, et al. Cardiac transplantation across a positive prospective lymphocyte cross-match in sensitized recipients. *Clin Transplant* 2003;17:17-26.
38. Pisani BA, Mullen GM, Malinowska K, Lawless CE, Mendez J, Silver MA, et al. Plasmapheresis with intravenous immunoglobulin G is effective in patients with elevated panel reactive antibody prior to cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:701-6.
39. Alloran PF, Miller LW. In vivo immunosuppressive mechanisms. *J Heart Lung Transplant* 1995;15:967.
40. Fishbein MC, Kobashigawa J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:166-9.
41. Gentry LO, Zeluff BJ. Diagnosis and treatment of infection in cardiac transplant patients. *Surg Clin North Am* 1986;66:459-65.
42. Bonatti H, Tabarelli W, Ruttman E, Kafka R, Larcher C, Hofer D, et al. Impact of cytomegalovirus match on survival after cardiac and lung transplantation. *Am Surg* 2004;70:710-4.
43. Valantine HA. The role of viruses in cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant* 2004;4:169-77.
44. Lesny P, Goncalvesova E, Fabian J. Arterial hypertension after heart transplantation. *Bratisl Lek Listy* 2000;101:533-4.
45. Schofield RS, Schuler BT, Edwards DG, Aranda JM Jr, Hill JA, Nichols WW. Amplitude and timing of central aortic pressure wave reflections in heart transplant recipients. *Am J Hypertens* 2002;15:809-15.
46. Rubel JR, Milford EL, McKay DB, Jarcho JA. Renal insufficiency and end-stage renal disease in the heart transplant population. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:289-300.
47. Trofe J, Beebe TM, Buell JF, Hanaway MJ, First MR, Alloway RR, et al. Post-transplant malignancy. *Prog Transplant* 2004;14:193-200.
48. Jindal RM, Sidner RA, Milgrom ML. Post-transplant diabetes mellitus. The role of immunosuppression. *Drug Saf* 1997;16:242-57.
49. Hosenpud JD. Coronary artery disease after heart transplantation and its relation to cytomegalovirus. *Am Heart J* 1999;138:S469-72.
50. Draoua HY, Tsao L, Mancini DM, Addonizio LJ, Bhagat G, Alobeid B. T-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders after cardiac transplantation: a single institutional experience. *Br J Haematol* 2004;127:429-32.
51. Pinney SF, Mancini D. Cardiac allograft vasculopathy: advances in understanding its pathophysiology, prevention, and treatment. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:170-6.
52. Radovancevic B, McGiffin DC, Kobashigawa JA, Cintron GB, Mullen GM, Pitts DE, et al. Retransplantation in 7,290 primary transplant patients: a 10-year multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:862-8.
53. Evans RW. Measuring the costs of heart transplantation. *Prim Cardiol* 1999;20:48.
54. Coper DK. Clinical transplantation, xenotransplantations and stem cell medicine: a popular introduction. *Xenotransplantation* 2005;12:80.
55. McGregor CG, Teotia SS, Byrne GW, Michaels MG, Risdahl JM, Schirmer JM, et al. Cardiac xenotransplantation: progress toward the clinic. *Transplantation* 2004;78:1569-75.