Cardiocore

www.elsevier.es/cardiocore

Preguntas y respuestas

# ¿Cuáles son las indicaciones y manejo del trasplante de corazón?

## Which are the indications and management of heart transplant?

*Ernesto Lage Gallé**, *José Manuel Sobrino Márquez* y *Ángel Martínez Martínez*

*Área del Corazón, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*
Recibido el 17 de octubre de 2010
Aceptado el 18 de octubre de 2010

## Introducción

A pesar de los avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca severa durante los últimos años, la mortalidad continua siendo muy elevada y el trasplante cardíaco es en muchos casos la única alternativa disponible.

En España se trasplantó de corazón el primer paciente hace 25 años y durante este período se han realizado más de 6.000 trasplantes. Son muchos los pacientes cardiológicos posibles candidatos a esta técnica y pocos finalmente los que pueden trasplantarse. Es preciso optimizar este tratamiento especial y para ello todos los especialistas deberían conocer perfectamente el estudio y selección del receptor, las indicaciones y contraindicaciones del trasplante, los criterios de urgencia, el manejo del paciente trasplantado, las complicaciones más habituales y las pautas generales de tratamiento.

En el siguiente capítulo intentaremos responder a algunas de las preguntas sobre el trasplante cardíaco y analizar su situación en Andalucía.

## ¿Cuales son las indicaciones actuales para ser incluido en lista de espera?

Las indicaciones para incluir a un paciente en lista de espera para trasplante se han ido modificando conforme avanzan los otros tratamientos. Así, no hace más de 10 años se incluían a pacientes con historia de hospitalizaciones recurrentes por insuficiencia cardíaca severa en Clase III de la ICC. Actualmente estos pacientes son tributarios de tratamiento médico y solo cuando fallan todas las demás actuaciones y el pronóstico es fatal a corto plazo es cuando realizamos el trasplante. No debemos olvidar que el trasplante no es una alternativa a otros tratamientos sino que es el último escalón de nuestras posibilidades terapéuticas.

En la tabla 1 vemos las indicaciones aceptadas en la Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco[1].

En la tabla 2 podemos ver estudios recomendados en la evaluación de los candidatos a trasplante cardíaco[2].

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ernesto.lage.sspa@juntadeandalucia.es (E. Lage Gallé).

1889-898X/$ - see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.carcor.2010.10.003

**Tabla 1 – Indicaciones para trasplante cardíaco**

**I. Indicaciones absolutas:**
- Por compromiso hemodinámico debido a insuficiencia cardíaca
- Shock cardiogénico refractario
- Dependencia demostrada de soporte inotrópico intravenoso para mantener la perfusión adecuada de los órganos
- $VO_{2max} < 10$ mL/kg/min habiendo alcanzado el umbral anaeróbico
- Isquemia miocárdica severa con limitación de la actividad rutinaria y no susceptible de cirugía de revascularización o angioplastia percutánea
- Arritmias ventriculares sintomáticas recurrentes refractarias a todas las modalidades terapéuticas

**II. Indicaciones relativas:**
- $VO_{2max}$ entre 11 y 14 ml/kg/min (o 55% del previsto) y limitación importante de la actividad funcional
- Isquemia inestable y recurrente no susceptible de otra intervención
- Inestabilidad recurrente del equilibrio hídrico/función renal no debida a incumplimiento del régimen terapéutico

**III. Indicaciones insuficientes:**
- Baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- Historia previa de clase funcional III o IV de la NYHA
- Arritmias ventriculares previas
- $VO_{2max} > 15$ mL/kg/min (mayor del 55% del previsto) sin otras indicaciones

FE: fracción de eyección; NYHA: New York Heart Association; $VO_{2max}$: consumo máximo de oxígeno obtenido en ergometría con análisis de intercambio de gases.

## ¿Cómo se define el momento óptimo de inclusión en lista de espera?

El momento de inclusión en lista de espera es una decisión muy compleja y que hay que valorar desde diferentes aspectos[3]. Entre otros, debemos calcular la supervivencia esperada con los otros tratamientos, tiempo medio en lista de espera antes del trasplante según las características del receptor, comorbilidades, situación clínica de los otros pacientes en lista, etc. También es importante recordar que en el trasplante el centro del proceso es el donante y que debemos seleccionar aquellos receptores que más se puedan beneficiar de esos órganos donados. La inclusión se decide por consenso entre cardiólogos, cardiocirujanos y anestesistas/intensivistas.

En los casos de inclusión urgentes como es el shock cardiogénico existen pocas dudas sobre la indicación y el debate se establece en la correcta valoración del paciente y las posibles contraindicaciones. En los pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional avanzada el pronóstico es difícil de definir por lo que procuramos basarnos en datos objetivos. Si el paciente no es capaz de caminar más de 250 metros en el test de los 6 min o el $VO_{2max}$ es menor de 10 ml/kg/min en la ergometría con análisis de intercambio de gases, es el momento para ser incluido en lista de espera. También es útil utilizar sistemas de cálculo pronóstico como el Heart Failure Survival Score (HFSS) o el test de Seattle.

**Tabla 2 – Estudios recomendados en la evaluación de los candidatos a trasplante cardíaco**

**Evaluación general**
- Historia clínica y exploración física
- Hemograma, plaquetas y coagulación
- Análisis básico de orina
- Función renal: *creatinina y urea séricas, aclaramiento de creatinina (si creatinina sérica elevada o diabetes) y proteinuria en orina de 24 h (si creatinina sérica elevada o diabetes)*
- Función hepática: *transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina y proteinograma**
- Otras determinaciones bioquímicas: *glucemia, lípidos, ácido úrico, calcio y fósforo*
- Hormonas tiroideas
- Grupo sanguíneo ABO
- Panel de anticuerpos reactivos
- Tipaje HLA*
- Valoración estado infeccioso: Mantoux, serologías VIH, hepatitis B y C, citomegalovirus, toxoplasma, Epstein-Barr, herpes simplex, varicela-zoster y sífilis
- Evaluación del estado de nutrición*
- Suero para seroteca*
- Antígeno prostático específico (varones >50 años o si indicado)
- Ecografía abdominal: *hígado, vesícula y vía biliar, bazo, páncreas, riñones y aorta abdominal*
- Sangre oculta en heces*
- Espirometría, gases arteriales* y gammagrafía de ventilación/perfusión*
- Doppler carotídeo o vascular periférico* (si diabético y datos clínicos de vasculopatía periférica)
- Mamografía y evaluación ginecológica*
- Densitometría ósea*
- Ortopantomografía y valoración dental*
- Valoración socioeconómica y psicosocial del paciente y familia
- Fondo de ojo (si diabético)

**Evaluación cardiovascular**
- ECG
- Radiografía de tórax (anteroposterior y lateral)
- Ecocardiograma Doppler
- Ventriculografía isotópica*
- Prueba de esfuerzo (de elección determinación del $VO_{2max}$)
- Estudios para isquemia/viabilidad (eco dobutamina, isótopos, RMN, etc.)*
- Cateterismo derecho
- Cateterismo izquierdo y coronariografía*
- Biopsia endomiocárdica*
- Holter para arritmias* (sí cardiopatía isquémica)

* Si se considera indicado, como alternativa diagnóstica o con finalidad científica.

## ¿Existen muchas contraindicaciones para el trasplante?

Más que contraindicaciones hablamos de condiciones que aumentan la morbimortalidad tras el trasplante[2].

Existen unas condiciones que solas o asociadas aumentan mucho la morbimortalidad y desaconsejan el trasplante. Hemos creado una escala de riesgo diferenciando contraindicaciones absolutas[2] (tabla 3), contraindicaciones relativas

**Tabla 3 – Contraindicaciones Severas o absolutas para trasplante cardíaco**

- Enfermedades sistémicas concomitantes con mal pronóstico
- Neoplasias malignas con posibilidades de recidiva
- Diabetes mellitus con afectación orgánica (retinopatía, nefropatía o neuropatía)
- Enfermedad aterosclerótica severa cerebral o vascular periférica
- Hipertensión arterial pulmonar severa e irreversible
- Enfermedad pulmonar severa (FEV1 < 40%, CVF < 50%)
- Infección activa no controlada
- Enfermedad ulcerosa y diverticular activas
- Muy alto riesgo de falta de cumplimiento terapéutico por motivos psiquiátricos, psicosociales o de abuso de drogas
- Edad biológica avanzada con una expectativa de vida inferior a 5 años con independencia de su patología cardíaca

**Tabla 4 – Contraindicaciones relativas mayores para trasplante cardíaco**

- Peso > 150% del peso ideal
- VIH +
- Diabetes mellitus sin afectación orgánica (retinopatía, nefropatía o neuropatía)
- Enfermedad aterosclerótica ligera-moderada cerebral o vascular periférica
- VHC de alto riesgo
- Insuficiencia renal en hemodiálisis (posibilidad de trasplante combinado)
- Cirrosis (posibilidad de trasplante combinado)
- Edad biológica > 65 años

mayores[2] (tabla 4) y contraindicaciones relativas menores[2] (tabla 5). El trasplante estaría contraindicado cuando existiese una contraindicación absoluta o dos contraindicaciones relativas mayores o una contraindicación relativa mayor y dos contraindicaciones relativas menores. En el caso de que coexistan tres contraindicaciones relativas menores habría que individualizar la indicación. De todas formas siempre se debe valorar al paciente individualmente y la decisión sobre el trasplante se decide por un equipo médico multidisciplinar.

## ¿Cómo se maneja el paciente tras el trasplante?[4]

### *Inmunosupresión*

Las diferencias antígénicas entre donante y receptor condicionan la necesidad de un tratamiento inmunosupresor para que el corazón injertado no se rechace.

La intensidad del inmunosupresor debe estar equilibrada: un exceso condiciona un mayor riesgo de infección así como de otras complicaciones (insuficiencia renal, hipertensión, diabetes, osteoporosis, neoplasias, etc.) y un defecto un riesgo elevado de rechazo del órgano.

En las primeras horas-días de trasplante se realiza una inducción inmunosupresora con anticuerpos monoclonales antilinfocitarios y altas dosis de corticoides, si bien no es utilizada en todos los centros. El riesgo de rechazo es superior

**Tabla 5 – Contraindicaciones relativas menores para trasplante cardíaco**

- Peso del 120 al 150% del peso ideal
- Neoplasias con baja probabilidad de recidiva
- Osteoporosis
- Enfermedad pulmonar no severa (FEV1 > 40% de lo predicho, CVF > 50% de lo normal)
- VHC o VHB de bajo riesgo
- Afectación renal no severa sin hemodiálisis
- Afectación hepática no severa sin cirrosis
- Riesgo de falta de cumplimiento terapéutico por motivos psiquiátricos, psicosociales o de abuso previo de drogas.
- Abuso de tabaco y/o de alcohol

en los primeros momentos del trasplante de ahí la mayor intensidad inicial de la terapia.

Posteriormente, la triple terapia suele ser el modo más común de inmunosupresión e incluye: anticalcineurínicos (tacrolimus o ciclosporina), antiproliferativos (derivados del ácido micofenólico) y corticoides. Los niveles plasmáticos o las dosis de dichos fármacos van progresivamente disminuyendo conforme pasan los meses. Los corticoides son retirados en muchos protocolos de hospitales a los 9–12 meses.

En los últimos años se han introducido los inhibidores de la señal de proliferación o mTOR (rapamicina y everolimus) que tendrían un papel en los pacientes con insuficiencia renal, enfermedad vascular del injerto o neoplasias.

### *Infecciones en el trasplantado*

Se ha definido un cronograma clásico de la infección en los trasplantados. Las infecciones que ocurren precozmente (1.er mes) suelen ser derivadas de la propia cirugía, las infecciones del lecho quirúrgico, neumonías asociadas a la ventilación mecánica, accesos vasculares, sondaje vesical, etc. Todas ellas se enmarcan dentro del perfil de los gérmenes nosocomiales. Las infecciones tardías (tras el sexto mes), de modo general, suelen ser similares a las de la comunidad en pacientes con las mismas enfermedades de base, esto se relaciona con el progresivo alejamiento del ámbito hospitalario y con el progresivo descenso de la inmunosupresión. La mayoría de las infecciones en este período se concentran en subgrupos de mayor riesgo (disfunción del injerto, insuficiencia renal, infecciones previaspor citomegalovirus etc.).

El período intermedio (2.° al 6.° mes) es el período de mayor riesgo de infecciones oportunistas si bien en algunos casos pueden persistir los problemas derivados de la cirugía. Las infecciones bacterianas oportunista pueden condicionar una elevada mortalidad (nocardia, listeria, tuberculosis, lehgionella etc.). Los virus de la familia herpes (CMV fundamentalmente, herpes simple tipos 6, 7 y 8), hepatitis B y C, rotavirus, virus BK, virus respiratorios Epstein-Barr , etc. Las infecciones fúngicas y parasitarias (toxoplasma, enfermedad de Chagas, Cryptosporidium, etc.).

En general, a medida que transcurre los meses la incidencia de infecciones disminuye y algunas infecciones son claramente propias de períodos concretos (neumonías derivadas de la ventilación mecánica, etc.) pero tanto la gravedad como

la mortalidad relacionada con los episodios son superponibles en el tiempo.

*Vigilancia tumoral y del desarrollo de enfermedad vascular del injerto*

Estos dos problemas constituyen los principales factores limitantes de la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados.

Los tumores son mucho más frecuentes en la población trasplantada, cuidado especial merecen los tumores cutáneos con consultas precoces al dermatólogo y revisiones periódicas del mismo. La rápida actuación ante síntomas que orienten en su desarrollo en base al perfil del paciente y posiblemente el screening de tumores más frecuentes en función de la edad, sexo y características de los pacientes (especial atención en la esfera pediátrica a los síndromes linfoproliferativos, en mujeres al área ginecológica y el cáncer de mama y en varones de edad madura vigilar aparato digestivo, pulmones, próstata, etc.).

El desarrollo de engrosamiento en paredes coronarias y su posterior estrechamiento, condiciona una disminución de supervivencia del paciente. El diagnóstico precoz de la enfermedad vascular del injerto a través de coronariografía y ecografía intracoronaria podría permitir el diseño de estrategias específicas de inmunosupresión que podrían enlentecer su desarrollo (uso de mTOR o ISP, nuevos fármacos inmunosupresores que podrían mejorar la evolución de estos pacientes).

*Cuidados generales*

En control de factores como la hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes y al abandono de hábitos tóxicos, adquieren una dimensión importantísima en la población trasplantada. Estos factores de riesgo vascular condicionan mucho la supervivencia de los pacientes pues la repercusión orgánica es más precoz y grave que en los pacientes no trasplantados. Además, estos pacientes deben seguir cuidados especiales por estar trasplantados, en relación a la profilaxis infecciosa, higiene, alimentación, ejercicio físico y atención psicológica.

## ¿Cuál es la situación del traplante cardíaco en Andalucía?

En Andalucía los trasplantes cardíacos comenzaron en el Hospital Reina Sofía de Córdoba en el año 1986 y en año 1991 en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. Históricamente se ha realizado en Andalucía más de 800 trasplantes.

En los últimos años se vienen realizando unos 35–40 trasplantes cardíacos al año en Andalucía (en toda España se realizaron 274 trasplantes cardíacos en el año 2009).

La etiología del receptor ha variado durante los años de seguimiento. Si analizamos la media andaluza desde el inicio de la actividad tenemos un 39% de isquémicos, un 34% de miocardiopatias dilatadas y el resto son valvulares, cardiopatías congénitas, miocarditis, etc. Progresivamente se trasplantan a más pacientes con cardiopatía isquémica (50%) y disminuye la proporción de las otras etiologías. De acuerdo con ello, actualmente la mayoría de los pacientes candidatos al trasplante son varones, de edad progresivamente elevada (superior a 50 años) y con mayores factores de riesgo.

Un cambio aún mayor ha sucedido con el donante. En el año 1991 en España el donante tipo de trasplante cardíaco era por accidente de tráfico en el 58% y por hemorragia cerebral solo el 26%. La edad media del donante era solo de 20 años. En cambio, en el año 2009 por accidentes de tráfico solo teníamos un 21% de los donantes y en el 53% la etiología del donante era por hemorragia cerebral. La edad del donante sube de media hasta los 37 años y aceptamos donantes de edad superior a los 50–55 años.

Cada vez se hacen mas trasplantes cardíacos urgentes y en situación de extrema gravedad, incluso en situación de shock cardiogénico y con asistencia ventricular.

A pesar de lo anteriormente expuesto se mantienen los datos españoles de supervivencia al 1.er, 5.º, 10.º y 15.º años, que vienen siendo del 78%, 67%, 53% y 40% respectivamente. Esta supervivencia aumenta progresivamente y en los últimos 5 años la probabilidad de supervivencia al 1.er y 5.º año es del 85% y 73% respectivamente. La causa más frecuente de fallecimiento es el fallo agudo del injerto (17%), seguido de infección (16%), combinado de enfermedad vascular del injerto y muerte súbita (14%), tumores (12%) y rechazo agudo (8%).

## ¿Haremos trasplantes en el futuro?

A largo plazo el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es casi imposible de vislumbrar. Algunos caminos ya están en desarrollo como la asistencia ventricular y el corazón artificial total, otros están en sus inicios como los tratamientos con células madres e incluso se habla de soluciones propias de ciencia-ficción como la elaboración de órganos a la carta.

Actualmente, el trasplante cardíaco es un tratamiento consolidado que va a seguir siendo imprescindible para muchos de nuestros pacientes y que ofrece grandes beneficios cuando se utiliza adecuadamente. Por otro lado, tenemos una población trasplantada cada vez más numerosa de la cual todos los cardiólogos deberíamos sentirnos responsables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hunt S, Abraham W, Chin M, Feldman A, Francis G, Ganiats T, et al. Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines ACC/AHA 2005. Circulation. 2005;112: e154–235.
2. Crespo Leiro MG, Almenar Bonet L, Alonso-Pulpón L, Campreciós M, Cuenca Castillo J, de la Fuente Galván F, et al. Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardiaco. Rev Esp Cardiol Supl. 2007;7:4B–54B.
3. Warner Stevenson L, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, de Robert L, et al. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture. J Heart Lung Transplant. 2009;28:535–41.
4. Costanzo MR. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010;29:914–56.