Asistencia mecánica circulatoria y trasplante cardiaco. Indicaciones y situación en España

Manuel Gómez Bueno, Javier Segovia Cubero y Luis Alonso-Pulpón Rivera

Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante. Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

A pesar de los avances en todos los campos de la cardiología, la incidencia de insuficiencia cardiaca aumenta cada año. El tratamiento farmacológico, los dispositivos de resincronización y la cirugía de la insuficiencia cardiaca han conseguido prolongar la supervivencia de estos pacientes y mejorar sus síntomas. Sin embargo, en las fases más avanzadas de la enfermedad, estas opciones terapéuticas llegan a ser ineficaces, y son el trasplante cardiaco (TXC) y los dispositivos de asistencia circulatoria (DAC) los que pueden permitir prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida.

El TXC es, desde hace 25 años, la opción terapéutica más efectiva para pacientes con insuficiencia cardiaca en fases terminales. La escasez de donantes apropiados y el desarrollo de otras alternativas terapéuticas eficaces en estadios menos avanzados hacen que este tratamiento se reserve para pacientes jóvenes que presentan cardiopatías con poca expectativa de vida a corto plazo.

Los DAC han demostrado su efectividad como terapia temporal, ya sea como puente al trasplante o como puente a la recuperación, y también como soporte permanente en pacientes con contraindicaciones para TXC. Actualmente disponemos de asistencias paracorpóreas, intracorpóreas e incluso sistemas que permiten la completa sustitución del corazón. La generalización de su uso dependerá del establecimiento de unas indicaciones apropiadas, de la mejora en su relación coste-beneficio, y de la disminución de la aún importante tasa de complicaciones asociadas.

Palabras clave: *Insuficiencia cardiaca avanzada. Trasplante cardiaco. Asistencia circulatoria.*

Mechanical Cardiac Assist Devices and Heart Transplantation. Treatment Indications and the Current Situation in Spain

Despite advances in all areas of cardiology, the incidence of heart failure increases each year. Pharmacologic treatment, cardiac resynchronization therapy, and heart failure surgery have resulted in prolonged survival in these patients and in symptomatic improvement. However, in more advanced phases of the disease, these therapeutic options become less effective. This is when heart transplantation and cardiac assist devices are the only techniques that can lengthen survival and improve quality of life. For the past 25 years, heart transplantation has been the most effective therapeutic option for patients with end-stage heart failure. The scarcity of suitable donors and the development of alternative forms of treatment that are effective in less advanced disease stages have led to heart transplantation being reserved for young heart disease patients whose life-expectancy is short. Cardiac assist devices have been shown to be effective as temporary therapy, providing a bridge to heart transplantation or recovery, or as permanent support in patients with contraindications to heart transplantation. Currently both paracorporeal and intracorporeal assist devices are available, and there are even systems that can replace the heart completely. More widespread use of these devices depends on the establishment of appropriate indications, on an improvement in the devices' cost-benefit ratios, and on a reduction in the still high rate of complications.

Key words: *Advanced heart failure. Heart transplant. Cardiac assist devices.*

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca es la única enfermedad cardiovascular cuya incidencia y prevalencia han aumentado en los últimos años, a causa del envejecimiento progresivo de la población y de la mejoría en el tratamiento de múltiples cardiopatías, que ha favorecido el desarrollo de insuficiencia cardiaca como vía final común de éstas, a cambio de una reducción en la mortalidad. En los países occidentales se estima que aproximadamente el 1% de la población presenta insuficiencia cardiaca, con una tasa de incidencia anual cercana a 2 casos por cada mil habitantes[1]. La prevalencia de la insuficiencia cardiaca aumenta con la edad, y afecta al 6-10% en los mayores de 65 años[2]. Por otro lado, a pesar de los avances terapéuticos, el

Correspondencia: Dr. J. Segovia.
Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante Cardiaco.
Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.
Correo electrónico: jsecu@eresmas.net

ABREVIATURAS

TXC: trasplante cardiaco.
DAC: dispositivos de asistencia circulatoria.
VI: ventrículo izquierdo.
VD: ventrículo derecho.
NYHA: New York Heart Association.
IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.
ISHLT: International Society of Heart and Lung Transplantation.
TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion.*
ICN: inhibidor de la calcineurina.
CyA: ciclosporina.
AZA: azatioprina.
MMF: micofenolato de mofetilo.
m-TOR: *mammalian Target Of Rapamicine.*
CMV: citomegalovirus.
EVI: enfermedad vascular del injerto.
IVUS: *intravascular ultrasound,* ecografía intracoronaria.

pronóstico de la enfermedad sigue siendo desalentador. Así, una vez establecido el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, la supervivencia a los 5 años es < 60%[3]. En situación de insuficiencia cardiaca grave refractaria, el pronóstico con tratamiento médico es aún peor, con una supervivencia al año < 25%, comparable a la de las neoplasias más agresivas[4].

La búsqueda de alternativas al tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca grave ha llevado al desarrollo de los programas de trasplante cardiaco (TXC) y de los dispositivos de asistencia circulatoria (DAC).

ASISTENCIA MECÁNICA CIRCULATORIA

Reciben esta denominación genérica diversos dispositivos capaces de generar flujo circulatorio para sustituir parcial o totalmente la función del corazón en situaciones agudas o crónicas de fracaso cardiaco severo que no responde a otros tratamientos. Los DAC pueden proporcionar apoyo hemodinámico al ventrículo izquierdo (VI), al derecho (VD) o a ambos, e incluso pueden sustituir completamente sus funciones tras la explantación cardiaca.

Tipos de dispositivos de asistencia circulatoria

Sistemas de flujo continuo

1. Bombas de rodillos: son sistemas ampliamente disponibles que utilizan las mismas cánulas, conexiones y cabeza rotora que la máquina de cirugía extracorpórea convencional. Proporcionan flujo no pulsátil y requieren anticoagulación completa y vigilancia constante de la consola. Producen importante hemólisis y trombopenia, por lo que su uso sólo está indicado en situaciones de deterioro hemodinámico agudo, cuando el tiempo de soporte que se precisa es de horas o algún día, como por ejemplo en el shock cardiogénico poscardiotomía. El ECMO, oxigenador extracorpóreo de membrana, es un DAC de este tipo utilizado sobre todo en la población pediátrica que sustituye simultáneamente la función cardiaca y pulmonar[5].

2. Bombas centrífugas (BioMedicus, Sarns, Lifestream, Nikkiso): son dispositivos de flujo continuo en los que la sangre es impulsada por la inercia derivada de un vórtice creado artificialmente. No producen hemólisis importante y permiten evitar la anticoagulación cuando mantienen flujos superiores a 2 l/min. Requieren una estrecha vigilancia y sólo pueden utilizarse durante breves períodos (días). El Tandem-Heart es una variante que se inserta percutáneamente y extrae la sangre de la aurícula izquierda y la impulsa a través de cánulas a las arterias femorales. En la comparación con el balón intraaórtico de contrapulsación, este DAC consiguió una mejoría más importante de diversos parámetros hemodinámicos[6].

3. Sistemas axiales: emplean una cánula con una turbina eléctrica en su interior que, girando a gran velocidad, expulsa por inercia la sangre desde el VI a la aorta. El MicroMed DeBakey fue la primera bomba de flujo axial que se implantó como puente al TXC. Los sistemas Hemopump e Impella pueden insertarse a través de la arteria femoral, aunque sólo consiguen aumentos moderados del gasto cardiaco y requieren anticoagulación. Otros más novedosos, como el Jarvik 2000 y el HeartMate II, son potentes (pueden generar gastos de hasta 10 l/min), fácilmente implantables por su pequeño tamaño, y duraderos. Están controlados y alimentados desde consolas portátiles y se han utilizado en numerosos casos como terapia definitiva, y con ellos se han conseguido supervivencias de más de 3 años[7].

Sistemas de flujo pulsátil

También llamados ventrículos artificiales, son DAC complejos con válvulas de entrada y salida similares a las prótesis valvulares convencionales. Han sido usados en aplicaciones a largo plazo; ofrecen un soporte durante días a meses y, en un pequeño número de casos, durante años. La energía que impulsa la sangre puede ser de dos tipos: neumática (Abiomed BVS 5000, Thoratec VAD System, HeartMate 1000 IP LVAS, Berlin Heart, etc.) o eléctrica (Novacor N-100 LVAS, HeartMate 1000 XVE LVAS, LionHeart, etc.). Todos ellos proporcionan abundante flujo pulsátil y pueden ser implantados de 3 modos: como bombas extracorpóreas (a distancia del paciente) o paracorpóreas (sobre el abdomen del paciente habitualmente), que permiten una implantación más sencilla y la asistencia

Fig. 1. Sistema de asistencia biventricular paracorpórea Thoratec VAD.

simultánea de ambos ventrículos (fig. 1), o como dispositivos intracorpóreos de soporte del VI, normalmente implantados en la zona intraabdominal, comunicados con el exterior por una línea de alimentación. Los más modernos presentan superficies de contacto con la sangre muy poco trombogénicas («biocompatibles») y no requieren anticoagulación ni causan hemólisis apreciable. Algunos pueden conectarse con una batería que permite una autonomía de varias horas, lo que posibilita que el paciente adecuadamente entrenado lleve una vida activa e independiente. El Thoratec LVAD es la primera asistencia intracorpórea aprobada en Estados Unidos para el soporte simultáneo de los 2 ventrículos[5].

Corazón artificial total (Jarvik, Abiocor, CardioWest, etc.)

Es un paso más en el desarrollo de los DAC. Para su implante es precisa la extracción del corazón nativo y su sustitución total. El CardioWest Total Artificial Heart es el único corazón artificial aprobado en Estados Unidos para uso en pacientes hospitalizados. Consiste en un dispositivo neumático implantado en posición ortotópica, con una carcasa rígida que contiene una doble cámara esférica de poliuretano. Presenta conexiones transcutáneas a la consola de control que monitoriza las presiones y el funcionamiento de la bomba. Su principal limitación es su gran tamaño, que impide su uso en pacientes con una superficie corporal inferior a 1,5 m^2. Además, requiere sistemas complejos de control y niveles adecuados de anticoagulación, por lo que los pacientes deben permanecer ingresados en el hospital.

Indicaciones y resultados de la asistencia circulatoria

Tras muchos años de indefinición, la indicación de asistencia ventricular en España y en otros países está empezando a ser mejor concretada, gracias a varios factores: *a)* la publicación de los primeros ensayos que comparan los resultados de los DAC con el tratamiento convencional en un número apreciable de pacientes[8,9]; *b)* la experiencia creciente con diversos DAC, que ha podido analizarse más eficazmente tras la creación de un registro internacional de estos dispositivos[10], y *c)* un mejor conocimiento del pronóstico de los distintos subgrupos de pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, que permite la comparación con los resultados obtenidos con los DAC en pacientes semejantes[11]. Analizaremos estos aspectos en las distintas situaciones en que se plantea la implantación de DAC en la clínica.

Como puente al trasplante cardiaco en cardiopatías terminales de diverso origen y situación crítica

En este caso se utilizan fundamentalmente las asistencias pulsátiles, tanto en situación intracorpórea como paracorpórea. En la experiencia de la mayor parte de centros, dos tercios de los pacientes llegan a recibir un trasplante cardiaco y un 40-50% sobrevive a largo plazo. Los mejores resultados se obtienen en series en las que el implante es precoz y se realiza de forma electiva. La implantación urgente aumenta el riesgo de malos resultados y disminuye la tasa de éxito. Por ello, dado el aumento del coste y la disminución de la efectividad, el uso de asistencias en situaciones urgentes sigue siendo controvertido[12].

La mayor parte de los DAC implantados en nuestro país y en el resto del mundo han tenido esta indicación. Habitualmente se requiere la presencia de shock cardiogénico a pesar de dosis máximas de inotrópicos y balón de contrapulsación, como muestra la tabla 1. La evaluación de la movilidad de VI y VD por ecocardiografía es importante para decidir el tipo adecuado de asistencia[13].

Un estudio prospectivo realizado en 5 hospitales de Estados Unidos ha comparado la seguridad y la eficacia del sistema CardioWest (corazón artificial total) como puente al TXC en un grupo de 81 pacientes con insuficiencia cardiaca terminal, frente a un grupo control histórico de 35 pacientes de similares características. Entre los criterios de inclusión figuran: clase funcional IV de la NYHA, índice cardiaco < 2 l/min/m^2 junto con una presión sistólica aórtica < 90 mmHg o una presión venosa > 18 mmHg, todo ello bajo trata-

TABLA 1. **Criterios actuales de selección para soporte circulatorio mecánico**

1. Criterios hemodinámicos de shock cardiogénico
Índice cardiaco < 1,8-2 l/min/m^2
Presión sistólica aórtica < 90 mmHg
Presión de enclavamiento pulmonar > 15-20 mmHg
Presión auricular media > 20 mmHg (asistencia derecha)
Diuresis horaria < 20 ml
Resistencias vasculares sistémicas > 2.100 dinas s cm^{-5}
2. Soporte inotrópico máximo y balón de contrapulsación intraaórtico si no hay contraindicación
Son criterios de exclusión:
Nitrógeno ureico >100 mg/dl o creatinina > 5,0 mg/dl
Enfermedad pulmonar o hepática crónica severa
Carcinoma metastásico
Sepsis sistémica
Déficit neurológico significativo
Procedimiento cardiaco quirúrgico técnicamente incompleto
No candidato a trasplante (si la asistencia es puente al trasplante)

miento con catecolaminas en dosis altas o balón de contrapulsación. El 79% de los pacientes del grupo que recibió el corazón artificial fue trasplantado con éxito, frente al 46% en el grupo de tratamiento médico (p < 0,001). La supervivencia global al año fue del 70% en el grupo tratado frente al 31% en el grupo control. De los pacientes trasplantados, la supervivencia a 1 y 5 años fue del 86 y el 64%, respectivamente, en el grupo que había tenido un corazón artificial, frente al 69 y al 34% de los pacientes del grupo control[9].

Como puente a la recuperación

En situaciones en las que se espera una recuperación de la función cardiaca se utilizan los DAC para soporte circulatorio temporal, con el doble objetivo de descargar de trabajo al corazón para facilitar su recuperación y, a la vez, mantener un flujo adecuado a los órganos vitales. La indicación más frecuente es el shock cardiogénico poscardiotomía, en el que la disfunción miocárdica originada durante la cirugía impide la retirada de la circulación extracorpórea. En muchos de estos casos, la recuperación se produce en pocos días, y de ahí la posibilidad de utilizar bombas no pulsátiles para su tratamiento. Sin embargo, la tendencia actual es la de utilizar ventrículos artificiales en situación paracorpórea, conectando la cánula aferente a la aurícula izquierda y así evitar dañar el VI. En la práctica, esta indicación de DAC es minoritaria (menos del 6% de los DAC implantados en 2003-2004, según el Registro Internacional[10]), y no hay publicaciones con un número importante de casos. La experiencia acumulada con todos los tipos de DAC muestra que aproximadamente en un 50% de estos pacientes es posible retirar con éxito la asistencia, y sólo un 25-30% sobrevive a largo plazo. La miocarditis aguda, el fallo agudo primario del injerto postrasplante y la miocardiopatía periparto son otras situaciones clínicas con posibilidad de recuperación espontánea, en las que la asistencia ventricular puede estar indicada temporalmente[14]. En la práctica, la gran mayoría de pacientes que recibe un DAC, en situación de shock cardiogénico, fallece o es trasplantada en los días siguientes, y solamente en aquellos en los que, tras varios días o semanas con la asistencia, no se ha realizado el trasplante, se plantea la retirada de la asistencia si se objetiva mejoría. Numerosos trabajos han intentado identificar factores clínicos, hemodinámicos, ecocardiográficos, neurohormonales, anatomopatológicos, etc., capaces de predecir de forma fiable la recuperación ventricular tras implantar un DAC, sin que hayan tenido éxito completo hasta ahora[15].

Como terapia definitiva o de destino en pacientes con insuficiencia cardiaca terminal no candidatos a trasplante cardiaco

Es una indicación poco frecuente en la experiencia mundial (menos del 10% de los DAC)[10] y apenas practicada en nuestro país. En este escenario se llevó a cabo el estudio REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Chronic Heart failure), ensayo multicéntrico en el que 129 pacientes con insuficiencia cardiaca terminal y contraindicación para TXC fueron aleatorizados para recibir tratamiento médico intensivo o una asistencia ventricular izquierda (HeartMate). Los criterios de inclusión fueron la presencia de insuficiencia cardiaca en grado funcional IV de la NYHA (New York Heart Association) durante al menos 90 días, una fracción de eyección del VI < 25%, y un consumo máximo de oxígeno < 12 ml/kg/min o la necesidad continuada de tratamiento inotrópico intravenoso. El análisis de supervivencia mostró una reducción relativa del 48% en el riesgo de muerte total en el grupo de asistencia ventricular (p = 0,001). La mediana de supervivencia fue de 408 días en el grupo del dispositivo frente a 150 días en el grupo de tratamiento médico. La supervivencia al año fue del 52% en el grupo del dispositivo y del 25% en el grupo de tratamiento médico (p = 0,002), y a los 2 años del 23 y el 8%, respectivamente (p = 0,09). El análisis por subgrupos mostró un mayor beneficio de la asistencia ventricular en el grupo de edad comprendido entre 60 y 69 años, y también en los pacientes con dependencia de fármacos inotrópicos intravenosos. La insuficiencia cardiaca fue la principal causa de muerte en el grupo de terapia médica, frente a la sepsis (41%) y el fallo del dispositivo (17%) en el grupo de la asistencia mecánica. También la calidad de la vida al año valorada por diversos baremos fue significativamente mejor en el grupo del dispositivo[8,16]. En 2002, tras publicarse estos resultados, el HeartMate VE fue

el primer DAC aprobado en Estados Unidos como terapia de destino. El diseño se modificó posteriormente para formar la bomba XVE, con lo que se ha reducido mucho la tasa de fallos mecánicos del sistema.

Se ha propuesto que los candidatos a un DAC como tratamiento definitivo serían los pertenecientes a subgrupos de insuficiencia cardiaca con mortalidad esperable superior al 50% a un año y no candidatos a TXC. Estos subgrupos serían los siguientes (en orden decreciente de mortalidad):

– Pacientes en shock cardiogénico.
– Insuficiencia cardiaca crónica con bajo gasto cardiaco y daño orgánico (no irreversible).
– Insuficiencia cardiaca en clase funcional IV dependiente de inotrópicos.
– Insuficiencia cardiaca en clase IV e intolerancia a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) por hipotensión sintomática o insuficiencia renal.
– Insuficiencia cardiaca en clase IV con IECA, y factores de riesgo adicionales: caquexia, consumo de oxígeno máximo < 10 ml/kg/min, hiponatremia o insuficiencia renal progresiva.

Quedarían excluidos los pacientes estables en clase IV que toleran el tratamiento oral, y los que pasan a clase III tras una descompensación[11].

Como alternativa al trasplante cardiaco

Aunque el TXC nunca ha sido comparado directamente con el tratamiento médico en un ensayo aleatorizado, la supervivencia mayor del 80% al año y del 50% a los 10 años hacen del TXC la primera opción en la actualidad para los pacientes con cardiopatías terminales. Teniendo en cuenta el progresivo aumento de la lista de espera y la tasa de mortalidad asociada con ésta, unido a la alentadora tasa de supervivencia del 74% en el primer año en los pacientes < 60 años del estudio REMATCH, la mayor disponibilidad y el previsible perfeccionamiento de las asistencias ventriculares (incluidos los dispositivos pequeños completamente implantables y los corazones artificiales), es posible que llegue a ser apropiada en el futuro una comparación directa entre los DAC y el TXC.

Complicaciones de los dispositivos de asistencia ventricular

Podemos dividirlas en perioperatorias y tardías. Entre las primeras se encuentran las siguientes:

1. Hemorrágicas: son las complicaciones perioperatorias más frecuentes y precisan reintervención hasta en el 40-45% de los pacientes. Son especialmente frecuentes en pacientes con coagulopatía por la disfunción hepática de la insuficiencia cardiaca o disfunción plaquetaria por contacto con superficies artificiales, a lo que con frecuencia se añade un estado nutricional deficiente, una cirugía cardiaca previa, problemas técnicos y medicación anticoagulante. Un 16% de las muertes tras un DAC son debidas a esta causa[10].

2. Fallo de ventrículo derecho: hasta un 20-30% de los pacientes desarrollan disfunción ventricular derecha tras la implantación de una asistencia izquierda, lo que condiciona una mortalidad que puede llegar hasta el 50%[17]. Se trata con inotrópicos, vasodilatadores pulmonares y, en muchas ocasiones, la implantación de una asistencia ventricular derecha para su control.

3. Embolismo aéreo: el uso del ecocardiograma durante la cirugía ayuda en la valoración de aire intracardiaco retenido. El adecuado drenaje de la aorta ascendente y de las cánulas de entrada y salida ayuda a evitar esta complicación devastadora.

Entre las complicaciones tardías más comunes figuran:

1. Infecciosas: afectan a un 40-50% de los pacientes. Su incidencia se relaciona con la duración del DAC. Entre los factores predisponentes figuran la desnutrición y la inmovilidad que se asocian con esta situación, la hospitalización prolongada, con múltiples accesos venosos, sonda urinaria y, en algunos casos, con balón de contrapulsación y/o respirador artificial. Por otro lado, el propio dispositivo, por su naturaleza, contribuye al riesgo de infección, ya que la mayoría tienen líneas de conexión que atraviesan la barrera cutánea. Los tipos de infección más frecuentes son la sepsis, las infecciones cutáneas en el trayecto de los conductos, y las infecciones profundas del dispositivo de bomba y/o endocarditis de válvulas y cánulas. Las infecciones de los conductos y las cutáneas superficiales se pueden reducir con una buena asepsia y con cobertura antibiótica adecuada, y no suelen suponer una contraindicación para el TXC. En cambio, las infecciones profundas del dispositivo y la sepsis suelen ser resistentes a antibioterapia, lo que hace necesaria la explantación de todo el sistema, con el elevado riesgo asociado en pacientes que, en ocasiones, son completamente dependientes de éste[18].

2. Tromboembólicas: más frecuentes con el dispositivo Novacor, llegan a originar un 26% de accidentes cerebrovasculares agudos y un 15% de embolismos en otras localizaciones en alguna serie. La implantación de un DAC se asocia con un aumento de la actividad plaquetaria, la coagulación y la fibrinólisis. Un disbalance de estos mecanismos puede contribuir al sangrado precoz y a las posteriores complicaciones trombóticas. En los dispositivos HeartMate, con superficie texturada en las zonas de contacto con la sangre, que facilita el crecimiento de una neoíntima, la incidencia de eventos embólicos es del 4-6%[19].

3. Fallo del sistema: ésta fue la segunda causa más frecuente de muerte (17%) en el grupo de DAC del estudio REMATCH. A los 24 meses tras el implante, el 35% de los pacientes había presentado algún tipo de fallo del dispositivo, que tuvo que ser retirado en 10 de los 68 pacientes. Muchas de estas complicaciones son detectadas fácilmente mediante ecocardiograma transtorácico[8,20,21].

4. Otras: fallo renal, complicaciones gastrointestinales (relacionadas con la implantación intraabdominal) y fallo multiorgánico[17].

Elección del tipo de asistencia y momento adecuado del implante

La elección del tipo de DAC depende de varios factores, como el tiempo previsto de duración, la necesidad de tratamiento anticoagulante, la superficie corporal del paciente y los costes previstos. En la práctica, el factor más importante es la disponibilidad de la asistencia en el hospital concreto, así como la experiencia del equipo quirúrgico con dicho modelo.

Se pueden utilizar sistemas para soporte del VI, VD o ambos. La decisión de implantar una asistencia biventricular se toma la mayoría de las veces después de indicar la asistencia ventricular izquierda. En pacientes con insuficiencia cardiaca severa con signos de fallo significativo del VD, se aconseja colocar de entrada una asistencia biventricular ya que, aunque tiene mayor mortalidad perioperatoria que una asistencia aislada de VI, aquellos pacientes a los que inicialmente se coloca una asistencia de VI y posteriormente necesitan otra en VD presentan mayor mortalidad aún[22]. En la práctica, se suele utilizar asistencia biventricular en los pacientes con disfunción del VD evidenciada por ecocardiograma y que presentan presión pulmonar baja (25 mmHg de media o 15 mmHg de diastólica) y presión venosa central alta (mayor de 18 mmHg) y en aquellos con arritmias graves o coagulopatía con riesgo de sangrado perioperatorio, todos ellos factores asociados con fallo del VD tras la colocación de una asistencia de VI[23].

Decidir el momento adecuado del implante del DAC es un punto crucial. Hay una estrecha línea entre ofrecer al paciente la oportunidad de responder al tratamiento médico, evitando así colocar el dispositivo, y esperar demasiado tiempo, de forma que el deterioro de los órganos sea irreversible. En medios con poca experiencia en DAC es común que se retrase el momento del implante de la asistencia intentando probar otras medidas, como el balón de contrapulsación en pacientes con insuficiencia cardiaca terminal no isquémica, que tienen muy poca probabilidad de responder a este tratamiento. Por ello, una vez se decide que un paciente es un candidato apropiado, el implante debería realizarse en un plazo no superior a 12 h. Antes de la intervención debe comprobarse que los órganos y las funciones vitales (cerebro, hígado, riñón, coagulación, etc.) no presentan daño severo.

Situación actual y futuro de las asistencias circulatorias

Según datos recientes del Mechanical Circulatory Support Device Database, registro promovido por la Sociedad Internacional de Trasplante Cardiaco (ISHLT), entre enero de 2002 y mayo de 2004 se implantaron DAC en 413 pacientes, con edades entre 10 y 79 años (media, 50 años). La cardiopatía de base era una miocardiopatía dilatada idiopática en un 50% e isquémica en un 41% (infarto agudo de miocardio en la mitad de ellos). En un 82% de los casos se utilizó asistencia izquierda, y en el 18% restante, asistencias biventriculares (no se incluyen las asistencias derechas aisladas). En ambos casos, los sistemas pulsátiles fueron mucho más utilizados (más del 90% de los casos) que los de flujo continuo. La intención del implante fue el puente hasta el TXC en el 76% de los casos, el puente a la recuperación cardiaca en el 6%, y como tratamiento definitivo en el 9%[10].

Según el Registro de trasplantes de la ISHLT, el 27,5% de los pacientes llegó al TXC con ayuda de algún tipo de DAC (el 20% una asistencia ventricular izquierda, el 6% balón de contrapulsación, y el 1,5% una asistencia derecha o un corazón artificial)[24]. En Estados Unidos, el uso de los DAC como puente al TXC es frecuente y consigue en muchos casos normalizar la situación hemodinámica y mejorar la disfunción de los órganos y la tolerancia al ejercicio, lo que permite a los pacientes esperar al trasplante fuera del hospital, con una calidad de vida razonable y una incidencia relativamente baja de acontecimientos adversos[25]. Hay que tener en cuenta que en Estados Unidos la escasez de órganos es cada vez mayor, y los tiempos medios en la lista de espera electiva son superiores a 1-2 años.

En España, debido a la facilidad para conseguir corazones donantes en un tiempo relativamente corto, los DAC se han utilizado menos que en otros países. La indicación ha sido casi siempre como puente al TXC en el shock cardiogénico. Según datos del Registro Español de Trasplante Cardiaco de los años 1984-2004, tan sólo 118 de los 4.680 receptores (2,5%) llegaron al TXC con un DAC, mientras que 353 (7,5%) se trasplantaron con balón de contrapulsación. Las experiencias en nuestro país en el empleo de asistencias o corazones artificiales como terapia definitiva son anecdóticas[26].

En cuanto al futuro, la experiencia acumulada con el uso de los DAC ha mostrado que éstos pueden mejorar los parámetros hemodinámicos y neurohormonales, permiten la normalización de la función hepática, pulmonar y renal, disminuyen el remodelado cardiaco y mejoran diversos parámetros de calidad de vida. Con

más de 30 dispositivos en desarrollo, el campo de las asistencias mecánicas ventriculares y de los corazones artificiales tiene probabilidad de progresar rápidamente. Muchos de los dispositivos actualmente en investigación, o incluso los ya utilizados con modificaciones menores, pueden ofrecer un soporte prolongado sin complicaciones importantes. Aunque la experiencia inicial con la mayoría de los DAC ha tenido lugar en pacientes candidatos a TXC, muchos de ellos siguen viviendo varios años después asistidos por estos dispositivos, y algunos nunca recibirán un corazón. En otros pacientes con contraindicación inicial para un TXC, la mejoría conseguida con los DAC ha permitido poder entrar en lista de espera y trasplantarse. Por esto, la distinción entre los dispositivos para puente al trasplante y para terapia definitiva tiende a desaparecer en la práctica clínica. Los avances en este campo deben enfocarse hacia la consecución de sistemas que proporcionen cada vez mayor cantidad y calidad de vida, y no definirlos en función de su finalidad.

En los últimos años estamos asistiendo a la aplicación clínica de modelos en fase avanzada de desarrollo, alimentados por inducción eléctrica desde una unidad externa a través de la piel intacta, lo que permite mayor independencia del paciente y una disminución del riesgo de infecciones[27]. Con la mejoría de los resultados de los DAC es probable que su indicación se establezca de forma más precoz, lo que evitará su empleo en situaciones de daño orgánico establecido, en las que ninguna medida puede revertir la situación terminal del paciente[28].

TRASPLANTE CARDIACO

Situación actual del trasplante cardiaco

Tras la primera experiencia en 1967 en Sudáfrica, se han registrado más de 70.000 TXC en hospitales de todo el mundo. En España, la primera intervención con éxito se realizó en el año 1984; desde entonces se han llevado a cabo cerca de 5.000 procedimientos en 18 centros, con una cifra anual aproximada de 300 en los últimos 3 años. La cardiopatía que ha motivado el TXC con más frecuencia es la cardiopatía isquémica (42%), seguida de la miocardiopatía dilatada (34%) y, en menor proporción, las valvulopatías evolucionadas (9%) y otras cardiopatías (15%), como miocarditis, cardiopatías congénitas, miocardiopatías hipertróficas, etc.

Las cifras generales de supervivencia (precoz y tardía) en España están por encima de las de muchos registros internacionales y son cada año mejores. La mortalidad precoz (primeros 30 días) en 2004 fue del 10% y la causa más frecuente fue el fallo agudo del injerto (45% del total), seguido de las infecciones (14%) y de los rechazos (7%). A largo plazo, las causas más comunes de mortalidad son la enfermedad vascular del injerto y los tumores. La supervivencia media de los pacientes trasplantados está actualmente entre 12 y 13 años (frente a unos 10 años en el Registro Internacional), con una probabilidad de supervivencia actuarial al primero, quinto y décimo año del 80, el 70 y el 60%, respectivamente. Por lo que respecta a la calidad de vida, más del 90% de los supervivientes permanece con buena clase funcional y no tiene limitaciones en sus actividades diarias, aunque menos del 50% trabaja a tiempo completo[24,26].

El TXC se considera el tratamiento más efectivo para los pacientes con insuficiencia cardiaca terminal, aunque esta afirmación debe matizarse sobre la base de aspectos surgidos en los últimos años y que se describen a continuación.

Reducción del número de trasplantes cardiacos

Aunque España sigue siendo un país privilegiado en lo que se refiere al número de TXC por millón de habitantes, hay una tendencia en los últimos años hacia la desproporción en la relación donantes/receptores, debida fundamentalmente al descenso del número de donantes adecuados. Una de las principales causas de este descenso es la disminución de accidentes mortales de tráfico, lo que ha hecho que en la actualidad la principal causa de fallecimiento de los donantes sea la hemorragia cerebral no traumática. La aceptación de donantes menos óptimos y con mayor edad se hace cada vez más necesaria. La edad media del donante cardiaco en el 2004 fue de 34 años, frente a 28 años una década antes[26].

El tiempo medio en lista de espera para un TXC electivo en nuestro país ha aumentando paulatinamente, ya que en 2004 era de 106 días, frente a 46 días en el año 1994 (hay que tener en cuenta que en países como Estados Unidos este tiempo es mayor de un año). Además, a pesar de lo que se podría esperar por la ventaja que supone actualmente el implante de desfibriladores en este tipo de pacientes, la mortalidad en lista de espera no ha disminuido en los últimos años. En España, esta mortalidad fue del 9% en el año 2004, pero puede estar infravalorada, ya que no incluye a los pacientes que se retiraron de la lista por infecciones o fracaso multiorgánico y fallecieron fuera de ésta[24,26].

Avances en el tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca e indicaciones actuales del trasplante cardiaco

A pesar de la mejoría progresiva en los resultados globales del TXC, este tratamiento conlleva una morbilidad y una mortalidad elevadas. Por otro lado, los avances en el tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca (fármacos, dispositivos de resincronización y desfibriladores implantables) han conseguido importantes mejoras en cuanto a supervivencia, por lo que es

TABLA 2. **Indicaciones actuales de selección para trasplante cardiaco**

Indicaciones absolutas en pacientes apropiados
1. Compromiso hemodinámico por insuficiencia cardiaca
– Shock cardiogénico refractario
– Dependencia de inotrópicos intravenosos para mantener una adecuada perfusión de los diversos órganos
2. Consumo pico de oxígeno ≤ 10 ml/kg/min alcanzando el umbral anaerobio
3. Isquemia severa que limita la actividad rutinaria y no susceptible de revascularización con FEVI < 30%
4. Arritmias ventriculares sintomáticas recurrentes refractarias a todas las modalidades terapéuticas
Indicaciones relativas
1. Consumo pico de oxígeno 11-14 ml/kg/min y limitación para las actividades de la vida diaria
2. Inestabilidad recurrente entre el balance de líquidos y la función renal no debida al incumplimiento del paciente del régimen médico
3. Isquemia inestable recurrente no susceptible de revascularización con FEVI > 30%
Indicaciones insuficientes
1. Baja FEVI
2. Historia de grado funcional III-IV de la NYHA
3. Angina de esfuerzo estable con fracción de eyección de ventrículo izquierdo > 20%
4. Arritmias ventriculares previas
5. Consumo de oxígeno máximo ≥ 15 ml/kg/min sin otras indicaciones

difícil asegurar qué grupo de pacientes se beneficia realmente del TXC. No hay ningún estudio prospectivo y aleatorizado que compare el TXC con el tratamiento médico en la insuficiencia cardiaca avanzada, y probablemente tampoco se realice en los próximos años, por las limitaciones éticas y logísticas que supondría[29]. La aproximación más cercana a este ensayo se llevó a cabo en el estudio COCPIT. En este estudio, realizado en Alemania en 1997, se incluyó a todos los pacientes adultos (889) admitidos en lista de espera para TXC. A todos se les aplicó el baremo de severidad HFSS (Heart Failure Survival Score) que dividió a los pacientes, según su riesgo de muerte al año, en alto (supervivencia estimada del 35%), medio (supervivencia estimada del 60%) y bajo riesgo (supervivencia estimada del 88%). Los resultados mostraron que el beneficio real del TXC sólo se producía en el grupo de pacientes con alto riesgo de morir en lista de espera. Los pacientes cuyo riesgo calculado era medio o bajo no obtenían una reducción del riesgo de muerte al ser trasplantados y deberían recibir otros tipos de tratamientos[30].

Se consideran situaciones clínicas de alto riesgo, y por tanto, indicación absoluta de TXC, el shock cardiogénico y las situaciones con bajo gasto cardiaco mantenido que precisan soporte inotrópico o mecánico (balón de contrapulsación, DAC), con incapacidad para su retirada tras varios intentos[31]. En cuanto a los pacientes ambulatorios o en clase funcional III, no está tan claro el beneficio del TXC. Hay que tener en cuenta que el principal problema del estudio COCPIT es que no tuvo en cuenta la calidad de vida de los enfermos. Las indicaciones actuales, que se muestran en la tabla 2, consideran también candidatos a TXC a los pacientes que con tratamiento médico convencional presentan una importante limitación funcional (estimada por consumo pico de oxígeno ≤ 10 ml/kg/min)[32].

Además de los parámetros clínicos y funcionales, hay otros que también han demostrado tener valor pronóstico en la insuficiencia cardiaca avanzada y deben valorarse a la hora de indicar el TXC. Entre ellos se encuentran algunos bioquímicos (creatinina, sodio, hemoglobina, etc.), neurohormonales (concentraciones de péptidos natriuréticos, noradrenalina, etc.), de función del VI (fracción de eyección, tiempo de desaceleración de la onda E, grado de insuficiencia mitral, etc.) y del VD (fracción de eyección, movimiento sistólico del plano de la válvula tricúspide [TAPSE], etc.), hemodinámicos (presión capilar pulmonar e índice cardiaco), electrofisiológicos, etc. Hay que destacar que, en contra de lo que se pensaba hace años, la fracción de eyección del VI como parámetro aislado no es un buen predictor de riesgo y debe ser valorada dentro del contexto clínico y junto al resto de los factores pronósticos[2].

Trasplante cardiaco urgente

En España, el porcentaje de indicación de TXC urgente ha crecido hasta ser el 35% en 2004, frente al 16% en el año 1994. Estos TXC presentan mayor morbimortalidad que los realizados de forma electiva, pero si se considera la ventaja de supervivencia que ofrecen respecto de la historia natural de la enfermedad que se trata (habitualmente, shock cardiogénico), pueden ser más beneficiosos que los electivos[26].

Avances en el trasplante cardiaco y tendencias actuales

Escapa al propósito de esta revisión la descripción detallada de los diversos aspectos que integran el tratamiento de los pacientes que reciben un TXC. Destacaremos únicamente los progresos más notables experimentados en este campo.

Inmunodepresión

Es imprescindible para evitar el rechazo del órgano trasplantado. Los anticuerpos antilinfocitarios utilizados en el pasado como tratamiento de inducción (en la fase inicial, para evitar el rechazo precoz), bien fueran monoclonales (OKT3) o policlonales (ATG), han sido sustituidos en la actualidad por los nuevos anticuerpos monoclonales contra el receptor de la interleucina 2

(basiliximab, daclizumab, etc.), que ofrecen una eficacia similar con menor toxicidad[33].

En cuanto a la inmunosupresión de mantenimiento, sigue vigente la triple combinación de un inhibidor de la calcineurina (ICN), como la ciclosporina A (CyA) o el tacrolimus (FK506), un antiproliferativo como la azatioprina (AZA) o el micofenolato de mofetilo (MMF) y un esteroide. La utilización de uno u otro de los fármacos depende del perfil clínico del paciente, de los efectos adversos más comunes y de la potencia antirrechazo de cada uno de los fármacos. La CyA fue el primer ICN desarrollado y en la actualidad el único ICN con indicación aprobada en el TXC en España, por lo que es el ICN más utilizado. En contraste, el Registro Internacional de TXC muestra que, recientemente, el tacrolimus ha superado a la CyA como ICN de primera elección[24]. Varios estudios prospectivos han confirmado que la CyA y el tacrolimus tienen una eficacia similar para prevenir rechazos agudos severos y logran equivalentes supervivencias en seguimientos a 5 años. Todos estos estudios utilizaron como medida de la exposición a la CyA la determinación de los valores mínimos (C_0). Sin embargo, ahora se sabe que la concentración de la CyA a las 2 h de la administración de la dosis (C_2) es un mejor predictor de la exposición total a la CyA, aunque aún está por demostrar el impacto del control de C_2 en los resultados del TXC. Ambos ICN son nefrotóxicos con similar intensidad. La CyA tiene una mayor tendencia a causar hipertensión e hiperlipidemia, y el tacrolimus es más diabetógeno. Los efectos estéticos desfavorables, como la hipertricosis y la hiperplasia gingival, son más frecuentes con la CyA, por lo que se tiende a utilizar el tacrolimus en niños y mujeres[34].

Los fármacos antiproliferativos complementan la acción inmunosupresora de los ICN. La azatioprina, que fue el primero en utilizarse, puede producir mielodepresión (generalmente en forma de leucopenia) y favorece la aparición de neoplasias (sobre todo cutáneas). El micofenolato de mofetilo ofrece, con respecto a la azatioprina, una mejor supervivencia y una disminución en el número de episodios de rechazo severo, y en la actualidad se utiliza en más del 75% de todos los TXC. Sus principales efectos adversos son gastrointestinales (náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea)[35].

Los corticoides fueron los primeros inmunodepresores utilizados en la historia del TXC y forman parte de los regímenes inmunodepresores de inducción, mantenimiento y tratamiento del rechazo. Sus efectos secundarios son muchos e importantes: favorecen la aparición de diabetes mellitus, osteoporosis, obesidad, hipertensión arterial, trastornos psiquiátricos, etc. Por ello, la tendencia actual es disminuir al máximo la dosis de corticoides o incluso suspenderlos cuando sea posible[36].

Los inhibidores de la m-TOR (mammalian Target Of Rapamicine), sirolimus y everolimus, son fármacos antiproliferativos con efecto inmunodepresor que presentan algunas ventajas respecto a los más clásicos, fundamentalmente por su capacidad para prevenir la enfermedad vascular del injerto. Se han utilizado en diferentes protocolos de inmunodepresión, tanto asociados a ICN como sustituyéndolos. Los principales efectos secundarios de estos fármacos incluyen hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. También pueden aumentar la incidencia de infecciones bacterianas, retrasar la cicatrización de heridas, producir edemas y neumonitis no infecciosa[37].

El rechazo del injerto

Motivado por la respuesta inmunitaria del receptor ante los antígenos del corazón del donante, el rechazo es una causa importante de morbimortalidad durante el primer año del TXC. Puede clasificarse como hiperagudo, agudo celular, agudo humoral (vascular) y crónico.

El rechazo celular agudo es el tipo más común de rechazo; se detecta alguna vez en el 40-70% de todos los TXC y, aunque puede ocurrir en cualquier momento después del trasplante, es más común durante los primeros 6 meses. La mayor parte de las veces es asintomático y el diagnóstico se hace mediante biopsia endomiocárdica siguiendo una clasificación pronóstica según la severidad histológica[38]. Esta clasificación se ha revisado recientemente, adaptándola a los conocimientos actuales de la importancia que tienen los diferentes hallazgos patológicos y su necesidad de tratamiento[39]. Hoy en día, con el diagnóstico precoz y el arsenal terapéutico disponible, el rechazo agudo celular ha visto reducido su impacto en la supervivencia de los pacientes con TXC. El tratamiento (tabla 3) generalmente depende del tiempo que ha transcurrido tras el TXC, la severidad del rechazo (en particular la presencia o no de compromiso hemodinámico), y los protocolos de cada centro[39].

En los últimos años ha despertado gran interés la posibilidad de identificar en células mononucleares de sangre periférica la expresión de unos pocos genes que se asocian al rechazo agudo, sin necesidad de realizar biopsia endomiocárdica. Recientemente se han publicado los primeros resultados de algunos ensayos llevados a cabo con este fin (estudio CARGO)[41]. En los próximos meses se obtendrán más resultados de estudios que siguen esta línea (CARGO II).

Las infecciones relacionadas con el trasplante

Junto al fallo primario del injerto, las infecciones son la principal causa de mortalidad durante el primer año tras el TXC. Se han relacionado principalmente con dos factores de riesgo: la exposición a determinados patógenos y la potencia y duración del tratamiento inmunodepresor.

TABLA 3. **Tipos de rechazo en el trasplante cardiaco y actitud terapéutica**

Tipo	Características	Tratamiento
Agudo celular	Grado 0. Sin evidencia de rechazo (antiguo 0)	Ninguno
	Grado 1R (rechazo leve) (antiguos 1A, 1B y 2) Infiltrado linfocitario focal, intersticial y/o perivascular con no más de un foco con infiltrado inflamatorio agresivo y/o daño miocitario	Variable. En algunos centros durante el primer mes postrasplante, si hay necrosis miocitaria: prednisona (1-3 mg/kg v.o. durante 3 días ± reducción progresiva de la dosis) A partir del segundo mes postrasplante: ajustar la dosis de mantenimiento
	Grado 2R (rechazo moderado) (antiguo 3A) Dos o más focos de infiltrados agresivos con daño celular asociado	Primeros 3 meses postrasplante: metilprednisolona i.v. (500-1.000 mg/día durante 3 días) A partir del cuarto mes postrasplante: prednisona (1-3 mg/kg v.o. durante 3 días ± reducción progresiva) Biopsia en 1-4 semanas
	Grado 3R (rechazo severo) (antiguos 3B y 4) Infiltrado inflamatorio difuso con necrosis miocítica ± edema ± hemorragia ± vasculitis	Si no hay compromiso hemodinámico: metilprednisolona i.v. (500-1.000 mg/día durante 3 días) Si hay compromiso hemodinámico: metilpredinosolona i.v ± OKT3 i.v. Biopsia en 1-2 semanas
Agudo humoral	Mediado por Ig y Ac preformados frente a HLA o ABO. Edema celular e intersticial, infiltrado inflamatorio, vasculitis y necrosis miofibrilar Inmunofluorescencia o inmunohistoquímica (CD68 y/o C4d) positivas	Plasmaféresis, ciclofosfamida, Ig hiperinmunitaria
Hiperagudo	Mediado por Ac preformados contra el receptor	Asistencia mecánica (retrasplante)

v.o.: vía oral; i.v.: vía intravenosa; Ig: inmunoglobulinas; Ac: anticuerpos.

En el primer mes postrasplante, los gérmenes causantes más frecuentes son las bacterias de foco quirúrgico, pulmonar y urinario y de catéter intravenoso. A partir del primer mes, destacan las infecciones causadas por gérmenes oportunistas que se relacionan con la inmunodepresión, entre los que figuran virus, hongos, protozoos y bacterias intracelulares. Su incidencia y gravedad pueden aumentar en caso de rechazo que requiera dosis elevadas de corticoides e inmunodepresores[40]. Con el uso generalizado de profilaxis, se han reducido de forma notable las infecciones por bacterias y hongos. Los virus en general y el citomegalovirus (CMV) en particular hasta hace pocos años representaban uno de los mayores problemas en el TXC, tanto por su efecto directo como por las complicaciones derivadas de su infección, tales como el rechazo agudo y crónico del injerto y el desarrollo de otras infecciones. La infección por CMV tiene su máxima incidencia entre el segundo y el tercer mes postrasplante y puede originar tres situaciones clínicas diferentes: infección sin enfermedad, enfermedad subclínica y formas sintomáticas de la enfermedad. Las dos primeras situaciones pueden evolucionar a la tercera si no se tratan precozmente. La enfermedad clínica puede producir desde fiebre sin foco hasta afección digestiva, neumonía, sepsis y fallecimiento. Antiguamente, la mortalidad era del 25% en las formas sintomáticas. Sin embargo, esta mortalidad ha disminuido considerablemente gracias a la introducción de tratamientos activos como ganciclovir y foscarnet, la instauración de profilaxis en los pacientes de alto riesgo (receptores serológicamente negativos para CMV con donante CMV positivo) y la disponibilidad de técnicas para un diagnóstico precoz. Además de los pacientes con enfermedad sintomática por CMV, también se benefician de recibir tratamiento antiviral los pacientes con infección subclínica detectada por antigenemia o PCR positiva *(preemptive therapy)*. La incorporación reciente al arsenal terapéutico del valganciclovir oral, fármaco con eficacia similar al ganciclovir intravenoso, permite, en la actualidad, realizar profilaxis y tratamiento ambulatorio, evitando las largas estancias hospitalarias que originaba esta infección[41].

La enfermedad vascular del injerto (EVI)

También llamada rechazo crónico, sigue siendo hoy en día la complicación tardía más importante en el TXC, y conduce frecuentemente a la muerte o al retrasplante. La EVI se manifiesta por un progresivo estrechamiento concéntrico y difuso de las arterias coronarias, condicionado por la proliferación de las células miointimales y producción aumentada de matriz intercelular. Se detecta en el 50-70% de los pacientes a los 5 años del TXC y puede cursar asintomática o causar insuficiencia cardiaca, arritmias (fundamentalmente ventriculares), infarto de miocardio (en general, sin dolor torácico por la denervación cardiaca del TXC), síncope o muerte súbita. En la patogenia de la EVI se han implicado factores tanto inmunológicos como no inmunológicos (fig. 2)[42].

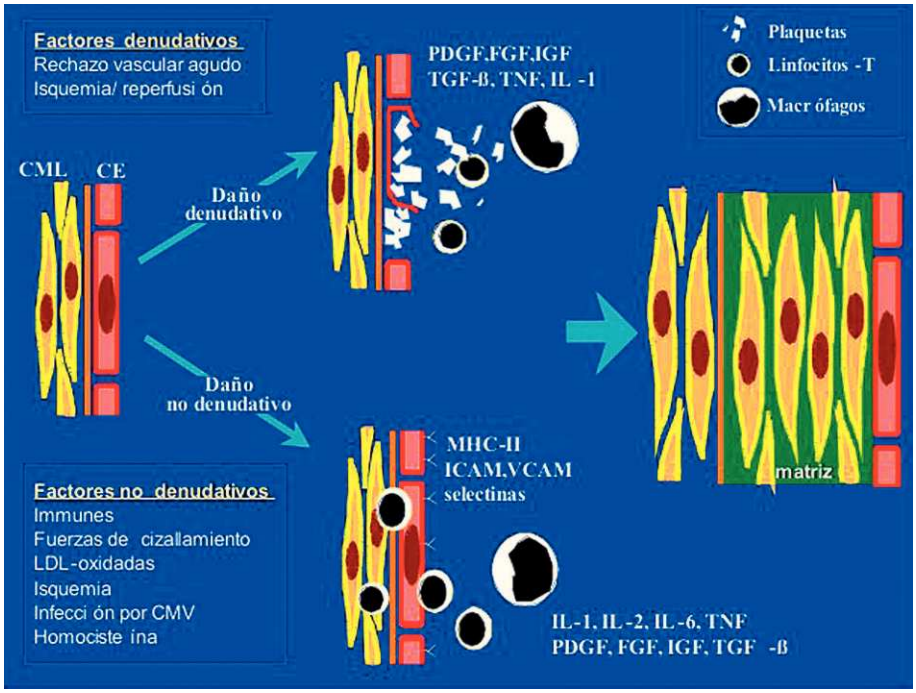

Fig. 2. Fisiopatología de la enfermedad vascular del injerto.
CML: célula muscular lisa; CE: célula endotelial; CMV: citomegalovirus; PDGF: factor de crecimiento derivado de trombocitos; FGF: factor de crecimiento fibroblástico; IGF: factor de crecimiento similar a insulina; TGF: factor de crecimiento transformador; TNF: factor de necrosis tumoral; MHC: complejo mayor de histocompatibilidad; ICAM: moléculas de adhesión intracelular; VCAM: moléculas de adhesión vascular: IL: interleucina.

En la actualidad se considera que el mejor método diagnóstico para la EVI es la ecografía intracoronaria (IVUS), que permite valorar directamente el engrosamiento de la íntima y detectar la enfermedad en fases precoces, cuando la coronariografía aún es normal. El engrosamiento máximo de la íntima en el primer año postrasplante, medido por IVUS, ha demostrado ser un predictor del pronóstico a largo plazo[43]. Hasta hace poco tiempo, el único tratamiento efectivo para las formas avanzadas de EVI era el retrasplante. La angioplastia coronaria, cuando es factible, obtiene un buen éxito inicial, pero con una tasa de reestenosis mayor que en la arterioesclerosis clásica. Los resultados de la cirugía coronaria también han sido poco satisfactorios[44]. Por ello, uno de los retos más importantes en el TXC durante los últimos años es la obtención de estrategias que prevengan o retrasen el desarrollo de la EVI. El control de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos puede ser efectivo en este sentido. En concreto, las estatinas tienen un efecto positivo en la supervivencia del TXC, independientemente de su efecto en reducir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. También los antagonistas del calcio podrían reducir levemente la incidencia de EVI.

Sin embargo, el mayor avance en la prevención de la EVI ha sido la introducción de sirolimus y everolimus, que han mostrado reducir la proliferación de las células musculares en estudios preclínicos y ser eficientes contra la EVI en estudios clínicos. En un estudio aleatorizado y multicéntrico que incluyó a 634 TXC, se demostró que everolimus (en dosis de 1,5 o 3 mg al día) asociado con dosis bajas de CyA y corticoides era más eficaz en la prevención de rechazos agudos e infecciones por CMV que la combinación clásica de CyA, AZA y prednisona. Además, se realizó un IVUS basal y al año de seguimiento en 420 pacientes, que demostró que el grupo tratado con everolimus presentaba menor incidencia y severidad de EVI (predefinida como un incremento en el engrosamiento máximo intimal de 0,5 mm). Este beneficio se mantenía a los 2 años de seguimiento[45]. Otro ensayo multicéntrico, actualmente en curso, valorará si el beneficio en la prevención de la EVI obtenido con everolimus frente a AZA también se mantiene cuando se compara con MMF. En cuanto a los pacientes con EVI establecida, experiencias preliminares con sirolimus sugieren que este fármaco podría prevenir la progresión de la enfermedad[46,47]. El estudio EVEROSTAT, ensayo multicéntrico y aleatorizado actualmente en desarrollo en nuestro país, pretende valorar el efecto del everolimus asociado con CyA en pacientes con EVI ya establecida.

Neoplasias

En los TXC, las neoplasias son hasta 100 veces más frecuentes que en la población general. A los 5 años del TXC casi el 10% de los supervivientes han presentado alguna, y constituyen la segunda causa de fallecimiento a largo plazo en estos pacientes. Las más frecuentes son las cutáneas, que suponen la mitad del total de tumores, principalmente carcinomas espinocelulares y basocelulares. Los tumores de órganos sólidos (pulmón, próstata, colon, riñón, vejiga, etc.) también son más frecuentes que en la población no trasplantada. Los síndromes linfoproliferativos supo-

nen el 28% de los tumores no cutáneos y pueden estar inducidos por el virus de Epstein-Barr[48]. La detección temprana es la acción más importante, ya que la mortalidad, a pesar de un tratamiento radical, es muy elevada. El sarcoma de Kaposi, ligado a la infección por el virus herpes humano-8, es otra neoplasia asociada con la inmunosupresión del TXC[49]. Los inhibidores de la m-TOR han mostrado en varios trabajos un efecto antineoplásico, por lo que en algunos centros de TXC se utilizan como terapia inmunodepresora receptores con estas complicaciones[50].

Conclusión

En conclusión, el TXC es una opción de tratamiento válida en la insuficiencia cardiaca terminal, pero no está exenta de problemas serios, fundamentalmente relacionados con la inmunodepresión en sí y con los efectos secundarios de los fármacos inmunodepresores. La tendencia actual es hacia el desarrollo de protocolos que utilicen bajas dosis de ICN o incluso los eviten. El objetivo es conseguir evitar el rechazo de los injertos mediante regímenes inmunodepresores con menos efectos adversos que además permitan prevenir las neoplasias y la EVI, que en la actualidad suponen la mayor limitación para la supervivencia de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mosterd A, Hoes AW, De Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. Eur Heart J. 1999; 20:447-55.
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult-Summary Article A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2005;46:1116-43
3. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med. 2002;347:1397-402.
4. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? Eur J Heart Fail. 1999;1:229-41.
5. Goldstein DJ, Oz MC. Cardiac Assist Devices. Armonk: Futura; 2000.
6. Pitsis AA, Dardas P, Mezilis N, Nikoloudakis N, Filippatos G, Burkhoff D. Temporary assist device for postcardiotomy cardiac failure. Ann Thorac Surg. 2004;77:1431-3.
7. Frazier OH, Myers TJ, Westaby S, Gragoric ID. Clinical experience with an implantable, intracardiac, continuous flow circulatory support device: physiologic implications and their relationship to patient selection. Ann Thorac Surg. 2004;77:133-42.
8. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. N Engl J Med. 2001;345:1435-43.
9. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Sethi GK, Tsau PH, et al, CardioWest Total Artificial Heart Investigators. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. N Engl J Med. 2004;351:859-67.
10. Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, Rowe AW, Keck BM, Kormos R, et al. Mechanical Circulatory Support Device Database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: second annual report-2004. J Heart Lung Transplant. 2004;23: 1027-34.
11. Stevenson LW, Rose EA. Left ventricular assist devices. Bridges to transplantation, recovery, and destination for whom? Circulation. 2003;108:3059-63.
12. Pavie A, Leger P, Regan M, Szefner J, Nataf P, Bors V, et al. Emergency mechanical circulatory support: still viable? J Heart Lung Transplant. 2000;19:S101-4.
13. Williams MR, Oz MC. Indications and patient selection for mechanical ventricular assistance. Ann Thorac Surg. 2001;71 Suppl: S86-91.
14. Simon MA, Kormos RL, Murali S, Nair P, Heffernan M, Gorcsan J, et al. Myocardial recovery using ventricular assist devices: prevalence, clinical characteristics, and outcomes. Circulation. 2005; 112 Suppl:I32-6.
15. Dipla K, Mattiello JA, Jeevanandam V, Houser SR, Margulies KB. Myocyte recovery after mechanical circulatory support in humans with end-stage heart failure. Circulation. 1998;97:2316-22.
16. Stevenson LW, Miller LW, Desvigne-Nickens P, Ascheim DD, Parides MK, Renlund DG, et al. Left ventricular assist device as destination for patients undergoing intravenous inotropic therapy: a subset analysis from REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Chronic Heart Failure). Circulation. 2004;110:975-81.
17. Piccione W Jr. Left ventricular assist device implantation: short and long-term surgical complications. J Heart Lung Transplant. 2000;19:S89-94.
18. Wang SS, Chou NK, Hsu RB, Ko WJ, Yu HY, Chen YS, et al. Heart Transplantation in the patient under ventricular assist complicated with device-related infection. Transplant Proc. 2004;36:2377-9.
19. El-Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L, Tenderich G, Minami K, Inoue K, et al. Novacor left ventricular assist system versus Heartmate vented electric left ventricular assist system as a long-term mechanical circulatory support device in bridging patients: a prospective study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2000;119:581-7.
20. Birks EJ, Tansley PD, Yacoub MH, Bowles CT, Hipkin M, Hardy J, et al. Incidence and clinical management of life-threatening left ventricular assist device failure. J Heart Lung Transplant. 2004;23:964-9.
21. Horton SC, Khodaverdian R, Chatelain P, McIntosh ML, Home BD, Muhlestein JB, et al. Left ventricular assist device malfunction: an approach to diagnosis by echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1435-40.
22. Fukamachi K, McCarthy PM, Smedira NG, Vargo RL, Starling RC, Young JB. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. Ann Thorac Surg. 1999;68:2181-4.
23. Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira NG, Banbury NK, Navia JL, Feng J, et al. Predictors of severe right ventricular failure alter implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. Circulation. 2002;106 Suppl I:I198-202.
24. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Deng MC, Keck BM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult heart transplant report: 2005. J Heart Lung Transplant. 2005;24:945-55.
25. Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. N Engl J Med. 1998;339:1522-33.
26. Almenar L. Registro Español de Trasplante Cardiaco. XVI Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardiaca, Trasplante Cardiaco y Otras Alternativas Terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol. 2005;58:1310-7.
27. Mussivand T. Mechanical circulatory devices for the treatment of heart failure. J Card Surg. 1998;13:218-28.
28. Stevenson LW, Shekar P. Ventricular assist devices for durable support. Circulation. 2005;112:e111-5.

29. Deng MC, Smits JM, Young JB. Proposition: the benefit of cardiac transplantation in stable outpatients with heart failure should be tested in a randomized trial. J Heart Lung Transplant. 2003;22: 113-7.
30. Deng MC, De Meester JM, Smits JM, Heinecke J, Scheld HH. Effect of receiving a heart transplant: analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by heart failure severity. Comparative Outcome and Clinical Profiles in Transplantation (COCPIT) Study Group. BMJ. 2000;321:540.
31. Deng MC, Smits JM, De Meester J, Hummel M, Schoendube F, Scheld HH. Heart transplantation indicated only in the most severely ill patient: perspectives from the German heart transplant experience. Curr Opin Cardiol. 2001;16:97-104.
32. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation. 1991;83:778-86.
33. Segovia J, Rodríguez-Lambert JL, Crespo-Leiro MG, Almenar L, Roig E, Gómez-Sánchez MA, et al. Randomized Multicenter Comparison of Basiliximab and Muronomab (OKT3) in Heart Transplantation: SIMCOR Study. Trasplantation. 2006;81:1542-8.
34. Keogh A. Calcineurin inhibitors in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2004;23:S202-6.
35. Hosenpud JD, Bennett LE. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: an analysis of the Joint UNOS/ISHLT Thoracic Registry. Transplantation. 2001;72:1662-5.
36. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient. Part II: immunosuppressive drugs. Circulation. 2004;110:3858-65.
37. Keogh A. Improving outcomes in heart transplantation: the potential of proliferation signal inhibitors. Transplant Proc. 2005;37 Suppl:S1-1.
38. 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.
39. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. J Heart Lung Transplant. 2005;24:1710-20.
40. Alonso-Pulpón L, Almenar L, Crespo MG, Silva L, Segovia J, Manito N, et al. Practice guidelines of the Spanish Society of Cardiology. Cardiac and heart-lung transplants. Rev Esp Cardiol. 1999;52:821-39.
41. Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR, Billingham M, Marboe CC, Berry G, et al; CARGO Investigators. Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling. Am J Transplant. 2006;6:150-60.
42. Bernabéu M, Cañas E, Herrero M. Complicaciones infecciosas del trasplante cardiaco. Estudio prospectivo de los seis primeros años de programa de trasplante. Rev Clin Esp. 1999;199:489-95.
43. Documento de consenso GESITRA-SEIMC sobre prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados. Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Disponible en: www.seimc.org/gesitra.
44. Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. J Heart Lung Transplant. 2004;23 Suppl:S187-93.
45. Kobashigawa JA. First-year intravascular ultrasound results as a surrogate marker for outcomes after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2003;22:711-4.
46. Redonnet M, Tron C, Koning R, Bouchart F, Cribier A, Soyer R, et al. Coronary angioplasty and stenting in cardiac allograft vasculopathy following heart transplantation. Transplant Proc. 2000; 32:463-5.
47. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine-von Kaeppler HA, et al. RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. N Engl J Med. 2003;349:847-58.
48. Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, LaManca J, Itescu S, Burke E, et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. Circulation. 2003;108:48-53.
49. Segovia J, Alonso-Pulpón L, Ortiz P, Jiménez-Mazuecos J, Alfonso F, Escaned J, et al. Rapastat: evaluation of the role of oral sirolimus in the treatment of established graft vessel disease. A prospective, randomized intravascular ultrasound study. J Heart Lung Transplant. 2004;23 Suppl:S51-2.
50. Aull MJ, Buell JF, Trofe J, First RM, Alloway RR, Hanaway MJ, et al. Experience with 274 cardiac transplant recipients with post-transplant lymphoproliferative disorder. Transplantation. 2004; 78:1676-82.
51. Briz M, Alonso-Pulpón L, Crespo-Leiro MG, Expósito C, Almagro M, Busto MJ, et al. Detection of herpesvirus-like sequences in Kaposi's sarcoma from heart transplantation recipients. J Heart Lung Transplant. 1998;17:288-93.
52. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. N Engl J Med. 2005;35:1317-23.