

Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Trasplante cardíaco y de corazón-pulmones

Luis Alonso-Pulpón (coordinador), Luis Almenar, María G. Crespo, Lorenzo Silva, Javier Segovia, Nicolás Manito, José Joaquín Cuenca, Alberto Juffé y Federico Vallés

Sociedad Española de Cardiología.

alcoholismo / angiografía coronaria / azatioprina / biopsia / calidad asistencial / ciclosporina A / ecocardiografía / electrocardiografía / enfermedad vascular del injerto / factores de riesgo / factores pronósticos / grupos de edad / guías de práctica clínica

El trasplante cardíaco es la única terapéutica, junto con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, capaz de cambiar en forma sustancial la evolución natural de los pacientes con insuficiencia cardíaca grave. Sin embargo, debido al limitado número de donantes, su impacto es escaso en comparación con la magnitud del problema.

Hasta finales de 1998 se han registrado 48.541 trasplantes cardíacos ortotópicos en todo el mundo, y unos 2.510 de corazón y ambos pulmones. En España se han efectuado 2.780 en los últimos 15 años. La supervivencia esperada para un paciente trasplantado es del 75% después del primer año y 60% a los 5 años. La duración media del injerto es de 8 años y 6 meses.

El trasplante cardíaco está indicado en pacientes jóvenes y de mediana edad con procesos cardíacos irreversibles en mala situación clínica, sin otras posibilidades de tratamiento médico o quirúrgico alternativo y con una expectativa de vida limitada en el tiempo. El mayor debate a la hora de indicar esta terapéutica se establece en torno a los enfermos críticos, enfermos de edad superior a 65 años y algunos enfermos con determinadas enfermedades sistémicas.

La gran demanda de trasplantes obliga a los equipos a extender los criterios de aceptación de donantes. Al mismo tiempo, un mayor conocimiento sobre la transmisibilidad de determinadas infecciones, preferentemente virales, obliga día a día a replantearse estos criterios.

El control del rechazo se persigue con el uso de diversas estrategias inmunosupresoras. La más empleada es la denominada triple terapia (ciclosporina, azatioprina y esteroides). El uso de anticuerpos antilinfocitarios como tratamiento de inducción citolítica no es unánimemente aceptado. Algunos de los nuevos inmunosupresores como el micofenolato-mofetil y el tacrolimus parecen ofrecer ventajas sobre todo por su mayor potencia.

Dado que el trasplante es una actividad limitada en sí misma, cuya práctica afecta a la totalidad del siste-

ma sanitario de un país, se hace obligada una correcta planificación y adecuación de los centros, así como el establecimiento de reglas claras para la utilización de donantes y priorización de los trasplantes.

Finalmente, el paciente debe ser informado de forma extensa, clara y comprensible de los riesgos, limitaciones y expectativas de estos complejos procedimientos.

Palabras clave: *Guías clínicas. Trasplante cardíaco. Trasplante cardiopulmonar.*

GUIDELINES OF THE SPANISH SOCIETY OF CARDIOLOGY. CARDIAC TRANSPLANTATION AND HEART-LUNG TRANSPLANTATION

Cardiac transplantation is the only therapy that is able to substantially modify the natural evolution of patients with severe heart failure, along with angiotensin converting enzyme inhibitors. Nevertheless, because of the limited number of donors, its impact is scarce compared to the magnitude of the problem.

Up to the end of 1998, 48,541 orthotopic cardiac transplantations and about 2,510 heart and both lung transplantations have been registered throughout the world. In Spain 2,780 procedures have been performed in the last 15 years. The survival expectations for a transplanted patient is 75% after the first year and 60% the following 5 years. The average duration of the graft is 8 years and 6 months.

Cardiac transplantation is indicated for young and middle-age patients with irreversible cardiac process in bad clinical condition, with no other possibility of medical or surgical management and with a limited life expectancy. The major debate when choosing this therapy appears with the critical patients, patients older than 65 years, and some patients with systemic diseases.

The great demand of transplantation obliges the teams to enlarge the criteria for donors' acceptance. At the same time, the increase of the knowledge about the transmission of some infections, mainly viral, forces to review those criteria day-to-day.

The use of different immunosuppressive strategies pursues the control of rejection. The most commonly used is the so-called triple therapy (cyclosporine-azathioprine and steroids). The use of an-

Correspondencia: Dr. L. Alonso Pulpón.

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco.

Servicio de Cardiología.

Hospital Puerta de Hierro.

San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid.

tilinfocitary antibodies such as citolitic induction treatment is not unanimously accepted. Some of the new immunosuppressive agents such as myphenolate-mofetil and tacrolimus seem to offer advantages mainly due to their greater potency.

Since transplantation is a limited procedure, of which its practise has an effect on the whole health system of a country, a perfect planning and adequacy of the Centers is compulsory, as well as the setting-up of clear rules for the use of donors and priority of transplantation.

Finally, the patient must be informed clearly and comprehensively at length of the risks, limitations and expectations of these complex procedures.

Key words: *Guidelines. Heart transplantation. Heart-lung transplantation.*

(*Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 821-839)

1. RESULTADOS DEL TRASPLANTE CARDÍACO EN ESPAÑA Y EN EL RESTO DEL MUNDO

INTRODUCCIÓN

En el paciente con insuficiencia cardíaca terminal, el trasplante cardíaco es la única opción terapéutica disponible en la actualidad que ha demostrado poseer un impacto positivo de gran magnitud sobre la supervivencia. Por ello, en los países que disponen de cierto nivel económico, se ha extendido y generalizado su uso, considerándose el tratamiento de elección ante cardiopatías evolucionadas en situación funcional avanzada, no mejorables de forma suficiente con otros procedimientos médicos y/o quirúrgicos.

RESULTADOS EN EL ÁMBITO NACIONAL DEL TRASPLANTE CARDÍACO Y CARDIOPULMONAR

En España, el primer trasplante cardíaco con éxito se realizó en mayo de 1984. Desde entonces el número de procedimientos ha ido incrementándose de tal forma que, en 1997 se realizaron 318 trasplantes, alcanzándose la cifra global de 2.406. Esta cifra tiene tendencia a ir incrementándose con los años; así, en 1998 se realizaron 349 trasplantes en 14 centros distribuidos por la geografía nacional.

El sistema de coordinación nacional y local ha hecho posible incrementar el número de donantes para poder realizar más trasplantes. No obstante, no existen suficientes órganos para todos los pacientes que los necesitan; por ello, pese a tener unos criterios de selección de los receptores más bien estrictos, sólo se trasplantan al año el 80% de los pacientes que se incluyen en lista de espera.

En nuestro medio, la cardiopatía que con más frecuencia motiva el trasplante de los pacientes es la cardiopatía isquémica (42%). El segundo lugar lo ocupa la miocardiopatía dilatada idiopática (34%) y las valvulopatías (11%). El resto de indicaciones son muy variadas, encontrando, en porcentaje relativo y por orden de frecuencia decreciente, a las cardiopatías congénitas, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada alcohólica, miocardiopatía restrictiva idiopática y miocarditis como más frecuentes.

Existe una gran disparidad en el sexo del paciente trasplantado, la mayoría son varones (84%) con edad media de 48 ± 16 años.

En ocasiones, los pacientes tienen tal situación clínica y/o presentan un deterioro físico tan rápido que obliga a intentar trasplantarlos con extrema urgencia. Ello implica que, tras la aparición de un órgano compatible en cualquier zona del territorio nacional, tengan preferencia para realizarles el trasplante antes que a cualquier paciente incluido previamente en la lista, pero en situación más «estable». Esta situación no es, ni mucho menos, infrecuente. El porcentaje de pacientes trasplantados de forma urgente en nuestro país oscila entre el 20 y el 25%.

El trasplante cardíaco es un procedimiento que lleva consigo una mortalidad elevada, probablemente mayor que las técnicas quirúrgicas cardíacas convencionales. No obstante, sus resultados son espectaculares, siendo capaz de mantener vivo a la mayoría de pacientes a corto y medio plazo que, por otra parte, tendrían un pronóstico fatal de necesidad. El período de «máximo riesgo» es el primer mes, en el que la supervivencia desciende bruscamente al 85%. Posteriormente, existe un descenso más gradual de tal forma que el 75% de pacientes están vivos al año y el 60% a los 5 años. La vida media, es decir, el momento en el que la supervivencia es del 50% está en 8 años y 6 meses. No obstante, éstos son datos globales, que incluyen todos los períodos desde que se inició el trasplante y todos los tipos de trasplante (cardiopulmonar, retrasplante, neonatos, trasplantes heterotópicos y urgentes), sea cual sea el riesgo de éste. Actualmente, y para el trasplante cardíaco «estándar», la supervivencia es mucho mayor.

En la etapa precoz, la causa más frecuente de mortalidad es el fallo primario del injerto, seguido de infección y fallo multiorgánico. El fallo primario del injerto es una situación de etiología multifactorial en la que existe una imposibilidad del corazón recién implantado para mantener un gasto cardíaco adecuado. El fallo multiorgánico es la consecuencia de complicaciones que acaban por producir un fracaso de varios órganos o sistemas a la vez. En el primer año, las causas más frecuentes de mortalidad son el rechazo y la infección.

A largo plazo, las dos causas que producen el fallecimiento de los pacientes trasplantados con más frecuencia son la enfermedad vascular del injerto, que consiste en un estrechamiento rápidamente progresivo de las arterias coronarias, y las neoplasias.

No todos los factores, prequirúrgicos, quirúrgicos y posquirúrgicos, que existen en un trasplante influyen en el mismo grado sobre el éxito o fracaso del procedimiento. De hecho, se han identificado una serie de condiciones que afectan de manera negativa a la supervivencia¹.

La experiencia con el trasplante cardiopulmonar en nuestro país es todavía muy limitada. Ello se debe a que el número de procedimientos no es elevado. Los problemas principales son: dificultad para conseguir donantes adecuados, problemas técnicos quirúrgicos y alta incidencia de complicaciones a medio y largo plazo. El número total de trasplantes cardiopulmonares realizados hasta el 31 de diciembre de 1998 es de 24.

RESULTADOS EN EL ÁMBITO MUNDIAL DEL TRASPLANTE CARDÍACO Y CARDIOPULMONAR

De los registros internacionales, el que goza de más prestigio es el Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar. Se publica anualmente en el *Journal of Heart and Lung Transplantation* y es de referencia obligada para todos los grupos de trasplante².

Este registro recoge los trasplantes realizados desde 1982, actualizándose cada año. El número de procedimientos que recoge, en la última publicación, es de 45.993 trasplantes cardíacos realizados en 301 centros y 2.428 trasplantes cardiopulmonares de 122 hospitales.

El número de trasplantes cardíacos ha ido incrementándose desde el inicio, alcanzándose aproximadamente los 4.000 trasplantes anuales; no obstante, desde 1995 está experimentando un ligero, aunque progresivo descenso, de tal forma que en 1997 se realizaron 3.471.

La patología cardíaca que motivó el trasplante con más frecuencia es la miocardiopatía (46%), seguida de la cardiopatía isquémica (45%) y las valvulopatías (4%). Es importante tener en cuenta que este registro no es comparable con el español y que no es tan homogéneo, ya que no incluye todos los centros que realizan trasplantes, sino los que voluntariamente les envían sus datos.

La mayoría de pacientes trasplantados están entre 18 y 65 años, fuera de estas edades, el trasplante es menos frecuente. La supervivencia anual que se presenta en este registro es del 80% al año, del 65% a los 5 años y del 45% a los 10 años. La vida media es de 8 años y 7 meses. El 90% de los supervivientes permanecen en buena clase funcional y sin limitaciones en su vida diaria.

El trasplante cardiopulmonar también experimentó un importante incremento inicial. El año que se realizaron más trasplantes de este tipo fue en 1990, con 241. A partir de aquí, fue descendiendo el número de procedimientos; en 1997 se realizaron 151.

Las dos patologías que indican el trasplante cardiopulmonar con más frecuencia es la cardiopatía congénita (28%) y la hipertensión pulmonar primaria (26%).

Como en el resto de trasplantes, las causas de muerte suelen variar según el tiempo que ha transcurrido desde el trasplante. Así, en el primer mes suelen ser muertes súbitas, infecciones y hemorragias masivas relacionadas con la intervención. En el primer año, infecciones, hemorragias y rechazo. A partir del año, bronquiolitis e infecciones.

2. INDICACIONES DEL TRASPLANTE CARDÍACO ORTOTÓPICO Y DE TRASPLANTE CORAZÓN-PULMÓN

TRASPLANTE CARDÍACO ORTOTÓPICO

La indicación de trasplante cardíaco (TC) es una cardiopatía grave en situación terminal, sin otra opción terapéutica posible y sin contraindicaciones para el mismo.

La mejoría en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca tras un tratamiento médico adecuado y la limitada fuente de donantes hacen que los criterios de selección de pacientes para TC tengan como objetivo primordial identificar a aquellos pacientes con la mayor necesidad de TC y que, además, tengan el máximo beneficio con la realización del mismo^{2,3}.

Aunque no se pueden imponer unos criterios homogéneos de selección del receptor, dado que el número de donantes es limitado, se hace imprescindible un consenso entre todos los grupos de trasplante para evitar disfunciones del sistema.

La evaluación tiene como objetivos básicos⁴⁻⁸:

1. Confirmar la gravedad de la cardiopatía.
2. Descartar otras terapias posibles: a) revascularización de isquemia significativa reversible; b) reemplazo valvular de valvulopatía aórtica crítica, y c) reemplazo valvular o reparación de regurgitación mitral severa.
3. Verificar la ausencia de contraindicaciones.
4. Estimar el pronóstico a corto plazo, que ayude a decidir en qué momento el paciente debe ser incluido en lista de espera para TC.

Una vez que la necesidad de TC ha sido establecida, deberán de ser excluidas aquellas condiciones que incrementen la morbimortalidad post-TC. Muchas de ellas se podrían considerar como una variable continua y a veces es difícil establecer el punto en el que la supervivencia post-TC se ve afectada negativamente.

De forma general serían contraindicaciones absolutas:

1. Enfermedades que pudieran acortar la esperanza de vida.
2. Pacientes con adicción actual al alcohol, tabaco o drogas.

TABLA 1
Condiciones que pueden aumentar
la morbimortalidad tras el trasplante cardíaco

Edad
Enfermedad sistémica coexistente de mal pronóstico
Miocardopatía infiltrativa o inflamatoria
Hipertensión arterial pulmonar irreversible
Enfermedad parenquimatosa pulmonar irreversible
Tromboembolismo pulmonar agudo
Enfermedad vascular cerebral o periférica severa
Disfunción renal irreversible
Disfunción hepática irreversible
Úlceras pépticas activas
Diverticulitis o diverticulitis activa
Diabetes insulín dependiente con afectación visceral
Obesidad severa
Osteoporosis severa
Infección activa
Neoplasia coexistente
Inestabilidad psicosocial, toxicomanía o ambas

3. Demostrado mal cumplimiento del tratamiento médico.

No obstante, actualmente no suele hablarse de contraindicaciones absolutas ni relativas sino de «condiciones que aumentan la morbimortalidad tras el TC» (tabla 1).

Las cardiopatías inflamatorias son una contraindicación relativa. Aunque un subgrupo de pacientes con miocarditis o miocardopatía periparto mejora la función ventricular, se desconoce la duración en la que se puede esperar dicha mejoría antes de decidir incluir a estos pacientes en lista de TC. Además, en el caso de miocarditis aguda se sabe que existe un aumento de riesgo en el número de rechazos tras el TC que pueden acortar la supervivencia. Las cardiopatías infiltrativas como la sarcoidosis y la amiloidosis pueden recurrir en el corazón trasplantado y las manifestaciones sistémicas de dichas enfermedades pueden limitar la recuperación funcional y la supervivencia a largo plazo. En el caso de la amiloidosis, en la actualidad puede decirse que el TC es una terapia experimental y paliativa⁹⁻¹¹. En ambas entidades, no obstante, la experiencia mundial es tan limitada que impide establecer recomendaciones taxativas¹².

La hipertensión pulmonar es una causa importante de morbimortalidad post-TC por el riesgo de fracaso del ventrículo derecho (ya que el ventrículo derecho de un donante sano no está preparado para soportar presiones pulmonares elevadas) y disfunción precoz del injerto. Por encima de 2,5 unidades Wood ya se considera un factor de riesgo de mortalidad y que aumenta progresivamente. La mayoría de los centros excluyen a los pacientes con una resistencia vascular pulmonar tras el estudio de reversibilidad superior a

4 o 6 unidades Wood o un gradiente transpulmonar mayor de 15. Para determinar dicha reversibilidad se utilizan distintos protocolos con vasodilatadores pulmonares e inotrópicos incluyendo oxígeno, óxido nítrico inhalado, nitroprusiato, milrinona, adenosina o prostaciclina.

La función pulmonar deberá ser valorada tras un adecuado tratamiento del edema pulmonar, ya que puede alterar los resultados de los estudios de función pulmonar. Una enfermedad obstructiva crónica significativa, con un volumen expiratorio forzado < 50% del predicho aumenta el riesgo de complicaciones pulmonares tras el TC. La presencia de bronquitis crónica y bronquiectasias aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas tras el TC. El embolismo pulmonar y/o infarto pulmonar aumentan el riesgo de neumonía o fístula bronquiopleural.

La úlcera péptica activa es una contraindicación temporal para el TC por la anticoagulación requerida para la circulación extracorpórea. Los antecedentes de diverticulitis recurrente y las colecistitis aumentan el riesgo de infecciones intraabdominales severas, a menudo fatales. La exposición previa al virus de la hepatitis C en el receptor aumenta el riesgo de hepatopatía tras el TC pero –en la experiencia conocida– no parece afectar a la supervivencia global.

La disfunción renal en pacientes con insuficiencia cardíaca puede deberse a hipoperfusión, tratamiento médico o enfermedad renal parenquimatosa. Es necesario definir la etiología y reversibilidad de la disfunción renal antes de contraindicar el TC y/o indicar un trasplante renal asociado. En este sentido, el tratamiento corto con dopamina a bajas dosis u otro inotrópico positivo puede identificar a pacientes con insuficiencia renal por hipoperfusión. La ecografía renal en la que se observen unos riñones de pequeño tamaño sugiere enfermedad intrínseca renal crónica.

La diabetes mellitus era en el pasado una contraindicación absoluta de TC, pero en la actualidad la mayoría de los programas de TC excluyen únicamente a los pacientes diabéticos con evidencia de disfunción de «órganos diana», es decir, retinopatía, nefropatía y neuropatía.

Las infecciones bacterianas suponen una complicación grave tras el TC, por lo que éste debería evitarse en pacientes con infección aguda.

La presencia de neoplasias es una contraindicación por el riesgo de progresión tumoral con la inmunosupresión. Se desconoce el efecto de la inmunosupresión sobre neoplasias «teóricamente curadas» y algunos centros recomiendan –de forma intuitiva– un período mayor de 5 años antes del TC¹³. No obstante, dado que por ahora la experiencia es escasa, cada paciente debería ser considerado de forma individual.

Los tumores cardíacos primarios son una entidad rara y aunque se han comunicado casos con éxito, la mayoría fallecen a medio plazo tras el trasplante por

diseminación metastásica, por lo que la indicación deberá ser muy cautelosa¹⁴⁻¹⁶.

La presencia de enfermedad carotídea o vascular periférica aumenta el riesgo intraoperatorio de accidentes vasculares cerebrales y complicaciones en la inserción de balón intraaórtico de contrapulsación. Además, probablemente los efectos aterogénicos de los esteroides podrían acelerar la progresión de la arteriosclerosis con sus riesgos asociados.

La obesidad aumenta la morbimortalidad post-TC y hace difícil a veces la concordancia de peso/superficie corporal con el donante, lo que puede ser un factor de riesgo de enfermedad vascular del injerto. Se considera que un peso superior al 150% del ideal es un factor de riesgo de complicaciones post-TC.

La osteoporosis puede verse acelerada tras el tratamiento con esteroides post-TC y puede limitar de forma significativa la capacidad funcional.

Los factores psicológicos y sociales desempeñan un papel crucial en el éxito del TC a largo plazo. Se deberá descartar la presencia de enfermedad mental o drogadicción y cualquier aspecto que predisponga a un mal cumplimiento del tratamiento y que pudiera aumentar la mortalidad.

La edad avanzada es un factor de riesgo de morbimortalidad tras el TC, pero el establecer un límite de edad que lo contraindique es un tema de debate. Dificultades adicionales son la frecuente disparidad entre la edad cronológica y fisiológica y que muchas veces la morbimortalidad asociada con la edad se debe a la presencia concomitante de otras condiciones comórbidas que son conocidos factores de riesgo de complicaciones post-TC y cuya prevalencia aumenta con la edad. Por ello, en muchos centros que de forma individualizada han incluido pacientes de edad superior a 60-65 años, pero con ausencia de otras contraindicaciones relativas, se ha visto que los resultados son superponibles a la serie global de pacientes. Por otra parte, a medida que se amplía la edad del receptor aumenta el número de potenciales receptores para TC. Por tanto, aunque no existe base científica que contraindique el TC exclusivamente por la edad, el limitado número de donantes disponible recomienda a los centros de trasplante el establecer un límite no superior a los 65 años.

DETERMINAR EL MOMENTO DE INCLUSIÓN EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE CARDÍACO

Determinar cuándo la cardiopatía está en situación «terminal» es difícil de definir exactamente pero, en general, se refiere a una enfermedad cardíaca en clase funcional IV de la New York Heart Association (NYHA) a pesar de tratamiento médico óptimo y con una meticulosa monitorización del peso, estado general, electrolitos y función renal. De hecho, muchos centros de trasplante han encontrado que entre un 30 y

un 50% de los pacientes remitidos para TC, tras tratamiento agresivo de la insuficiencia cardíaca pueden ser estabilizados o incluso hacer regresar su situación de insuficiencia cardíaca.

Todos los pacientes evaluados para TC deberán tener una limitación importante de la capacidad funcional. Sin embargo, aun en presencia de una disfunción cardíaca avanzada, pueden existir otras causas de disnea de esfuerzo, como enfermedad pulmonar o muscular, esta última muchas veces en relación con el descondicionamiento muscular motivado por las recomendaciones de minimizar el ejercicio a pacientes de insuficiencia cardíaca. Para valorar la capacidad funcional de los pacientes se utilizan la ergometría convencional, el test de los 6 minutos y la ergometría con análisis directo del intercambio de gases respiratorios, para medir el consumo máximo de oxígeno. Si el paciente es incapaz de caminar 300 metros en el test de los 6 minutos o si el consumo máximo de oxígeno es inferior a 10 ml/kg/min, el pronóstico a corto plazo es malo y debería ser ya incluido en lista de espera de trasplante¹⁷.

Sin embargo, la utilización del valor del consumo máximo de oxígeno como valor absoluto tiene potenciales limitaciones, ya que la capacidad de esfuerzo estimada varía con la edad, el sexo y la superficie corporal. Se ha visto que cuando el valor del consumo máximo de oxígeno era inferior al 50% del estimado para su peso, edad y sexo aumentaba la sensibilidad para predecir eventos cardíacos como muerte súbita o ingresos hospitalarios por descompensación de IC.

Además, como en todos los tests funcionales, las determinaciones seriadas ayudan a identificar a aquellos pacientes que mejoran tras tratamiento médico y/o programas de rehabilitación o se deterioran mientras están en lista de espera.

Los criterios que se utilizan para decidir el momento de inclusión en lista de espera se basan en los propuestos por la Conferencia de Bethesda sobre TC y quedan recogidos en la [tabla 2](#).

CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN

Trasplante cardíaco urgente

Pacientes con retrasplante por fallo primario del injerto en el período inicial.

Pacientes en situación de shock cardiogénico y con balón intraaórtico de contrapulsación y/o ventilación mecánica y/o asistencia mecánica circulatoria.

Pacientes con arritmias malignas incontroladas «situación de tormenta arritmogénica».

Trasplante cardíaco electivo

Todos los pacientes en lista de espera que no cumplan los criterios anteriores.

TABLA 2
Indicaciones de trasplante cardíaco
(Conferencia de Bethesda, 1993)

Indicaciones definitivas para trasplante

1. Consumo máximo de oxígeno < 10 ml/kg/min habiendo alcanzado el umbral anaeróbico
2. Clase funcional IV de la NYHA
3. Historia de hospitalizaciones recurrentes por insuficiencia cardíaca congestiva
4. Isquemia severa que limita la actividad diaria y no es susceptible de revascularización quirúrgica ni angioplastia y con FE < 20%
5. Arritmias ventriculares sintomáticas recurrentes refractarias a todas las modalidades terapéuticas aceptadas

Indicaciones probables para trasplante

1. Consumo máximo de oxígeno < 14 ml/kg/min y limitación significativa de la actividad diaria
2. NYHA clase III-IV
3. Hospitalizaciones recientes por insuficiencia cardíaca congestiva. Inestabilidad entre el balance de líquidos y la función renal no debida a mal cumplimiento por parte del paciente del control del peso, tratamiento diurético y restricción de sal
4. Isquemia inestable recurrente no susceptible de revascularización quirúrgica ni angioplastia con FE < 30%
5. Actividad ectópica ventricular de «alto grado» con historia familiar de muerte súbita

Indicaciones inadecuadas para trasplante

1. Baja fracción de eyección < 20% aislada
2. NYHA clase I-II
3. Angina de esfuerzo estable con fracción de eyección de ventrículo izquierdo > 20%
4. Arritmias ventriculares previas
5. Consumo máximo de oxígeno > 14 ml/kg/min sin otras indicaciones

TRASPLANTE DE CORAZÓN Y PULMÓN

Las indicaciones de trasplante de corazón y ambos pulmones (TCP) han evolucionado con la mejoría en los resultados del trasplante pulmonar, cuyas indicaciones, por otra parte, tanto de trasplante uni como bipulmonar, están aumentando a expensas de enfermedades para las que sólo el trasplante cardiopulmonar era una opción. Además, la creciente demanda de donantes para el TC reduce el número de bloques corazón-pulmón. Actualmente la necesidad de realizar un TCP viene determinada por el grado de disfunción cardíaca derecha y/o izquierda, la presencia o ausencia de enfermedad coronaria severa y la complejidad de la cardiopatía congénita, en conjunción con enfermedad pulmonar en situación terminal.

Indicaciones¹⁸

Hipertensión pulmonar primaria

Presiones de arteria pulmonar iguales o por encima de dos tercios de las sistémicas.

Insuficiencia cardíaca derecha severa tras altas dosis de diuréticos.

Insuficiencia tricuspídea de grados 3 o 4.

Fracción de eyección de ventrículo derecho menor del 20%.

Síndrome de Eisenmenger

Defecto cardíaco irreparable.

Insuficiencia cardíaca derecha severa.

Enfermedad parenquimatosa pulmonar

Enfermedad pulmonar progresiva con: a) cor pulmonale, o b) disfunción ventricular izquierda severa secundaria a enfermedad coronaria avanzada, valvulopatía o miocardiopatía.

3. SELECCIÓN DE DONANTES. CRITERIOS GENERALES DE ACEPTABILIDAD. EMPAREJAMIENTO DE DONANTE Y RECEPTOR. CRITERIOS DE URGENCIA EN TRASPLANTE CARDÍACO

Una vez establecido el diagnóstico de muerte encefálica es prioritaria una valoración clínica completa para establecer la idoneidad del fallecido como donante de órganos y tejidos.

La valoración del donante de órganos aborda dos temas fundamentales:

1. Estudio morfológico y funcional del órgano.
2. Descartar enfermedades transmisibles del donante.

Para este fin es necesario:

1. Revisión pormenorizada de la historia clínica.
2. Exploración clínica detallada.
3. Estudio analítico, pruebas complementarias y estudios serológicos.
4. Evaluar el órgano durante el proceso de extracción.

Entre un 15 y un 35% de los fallecidos en situación de muerte encefálica se excluyen como potenciales donantes tras la mencionada evaluación. Sin embargo, debemos recordar que tan importante como la exclusión de estos fallecidos es no descartar a un donante potencial por desconocimiento de los criterios de aceptación y de las pruebas diagnósticas que podemos realizar.

Criterios de donante óptimo¹⁹⁻²²

Edad menor de 40 años.

Sin antecedentes de parada cardíaca.

Serología negativa para VIH y hepatitis B.

Sin infección activa o neoplasia con posibilidad de metástasis.

Sin enfermedad cardíaca o traumatismo cardíaco.

Muy baja probabilidad de enfermedad coronaria.

Función ventricular normal después de normalizar el volumen intravascular y dopamina < 10 µg/kg/min.

Compatibilidad ABO con el receptor.

Masa corporal del donante dentro del 25-30% superior o inferior al receptor.

Si el panel de anticuerpos antilinfocitarios es positivo (> 10-15%) realizar prueba cruzada donante-receptor («crossmatch»).

Tiempo de isquemia del injerto menor de 4-5 h (valorar extracción a distancia).

Edad

Se considera donante «mayor» a todo varón > 40-45 años o mujer > 45-50 años.

Dada la escasez de donantes, distintos grupos de trasplante han llegado a aceptar donantes de hasta 65 años.

En donantes «mayores» es recomendable la realización de coronariografías y ventriculografía con medición de presiones que descarten la existencia de enfermedad cardíaca.

Se debería realizar ecocardiograma al menos trans-torácico a todo donante. Quedará a criterio del equipo extractor la aceptabilidad.

Tamaño

El rango ideal, como se ha mencionado, es que la masa corporal del donante no difiera por exceso o defecto más de un 25-30% del receptor. Sin embargo, en la bibliografía se describen donantes por encima o debajo de estos límites, con resultados clínicos similares a los emparejamientos con tamaño óptimo.

Deben tenerse en cuenta dos situaciones:

1. En pacientes críticos utilizar un corazón pequeño reduce la supervivencia.

2. En pacientes con cifras de hipertensión pulmonar (HTP) altas procurar utilizar corazones concordantes o superiores en tamaño.

REVISIÓN DE LA HISTORIA CLÍNICA

Antecedentes de enfermedades e ingresos hospitalarios previos.

Corazón

Se excluyen donantes con:

1. Enfermedad cardíaca.

2. Trauma torácico con contusión o herida penetrante cardíaca.

3. Corazones con FE < 0,50 por ecocardiograma; con especial énfasis si el paciente está además en tratamiento con altas o moderadas dosis de fármacos inotrópicos (dopamina entre 12 y 15 µg/kg/min).

4. Criterios antropométricos y demográficos no adecuados (ya revisada en edad y tamaño).

5. Historia clínica de: a) diabetes mellitus de larga evolución. Especial referencia a la evidencia de enfermedad microvascular, y b) hipertensión arterial de larga duración no bien controlada o resistente a la medicación. Valorar datos de afectación en ECG y ecocardiograma.

6. Parada cardíaca prolongada (más de 5 min) que requiera masaje cardíaco externo.

7. El uso de donantes no óptimos vendrá determinado por la urgencia de la situación del receptor. Será el equipo extractor el responsable de la aceptación de estos injertos de forma individualizada.

Antecedentes de neoplasias malignas²³

Dichos antecedentes contraindican formalmente la donación excepto:

1. Cánceres cutáneos no metastatizantes como los basocelulares.

2. Carcinoma «in situ» de cérvix.

3. Tumores primarios del sistema nervioso central (SNC). En nuestro país el 4% de los donantes fallecen de tumor cerebral. Dado que algunos de dichos tumores son de grado histológico indiferenciado, ha existido cirugía previa sobre el tumor, tienen presencia de derivaciones del líquido cefalorraquídeo (LCR) e incluso han recibido quimioterapia o radioterapia, existe un riesgo de transmisión de determinadas neoplasias.

La Organización Nacional de Trasplantes emitió en junio de 1996 un documento internacional de consenso para estandarizar los criterios de donación de órganos y prevenir la transmisión de enfermedades neoplásicas. Los siguientes tumores del sistema nervioso central (SNC) *excluyen* la donación:

1. Meduloblastomas.

2. Astrocitomas anaplásicos.

3. Glioblastomas multiformes.

4. Ependimomas malignos.

5. Carcinomas del plexo coroideo.

6. Pinealoblastomas.

7. Meningiomas anaplásicos y malignos.

8. Sarcomas.

9. Hemangiopericitomas.

10. Hemangioblastomas incluidos en la facomatosis de Von Hippel-Lindau.

11. Tumores germinales intracraneales.

12. Cordomas.

13. Linfomas primarios.

Se pueden considerar donantes potenciales los siguientes tumores del SNC:

1. Astrocitoma pilocítico.
2. Astrocitomas de bajo grado (grado II).
3. Oligodendrogliomas de bajo grado.
4. Ependimomas.
5. Papilomas del plexo coroideo.
6. Pineocitomas.
7. Craneofaringiomas.
8. Meningiomas benignos.
9. Teratomas maduros.

*Antecedentes de enfermedades infecciosas*²⁴⁻²⁶

Constituyen contraindicación absoluta para la donación los portadores de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las enfermedades producidas por retrovirus y priones (Creutzfeldt-Jakob).

Contraindican de forma absoluta la donación:

1. La sepsis bacteriana que se acompaña de shock y/o disfunción multiorgánica.
2. Las fungemias y aspergilosis locales.
3. La tuberculosis activa o incompletamente tratada.
4. Las infecciones virales sistémicas.

No contraindican la donación:

1. Antecedentes de enfermedades sexuales transmisibles (sífilis o gonorrea).
2. Las infecciones locales, por gérmenes que responden bien a los antibióticos aunque en algún momento hayan desarrollado bacteriemia.
3. En caso de infecciones locales con patrón de multiresistencia a antibióticos con gérmenes de difícil tratamiento o virulencia (*Staphylococcus aureus* meticilín-resistente, bacilos gramnegativos) se desaconseja la aceptación del órgano.
4. Los pacientes con infección del SNC (meningitis) pueden ser donantes si la infección es bacteriana; más concretamente si es meningocócica, neumocócica; por *E. coli* y si los efectos sistémicos de la infección no han causado daño al órgano. Excluyen la donación las meningitis producidas por *Listeria monocytogenes*, tuberculosis, hongos, virus y protozoos.
5. Los antecedentes de hepatitis no excluyen la donación y deberá estudiarse el estado serológico del donante.

Antecedentes de enfermedades sistémicas con repercusión orgánica

Las enfermedades inflamatorias, colagenosis o vasculitis sistémica contraindican la donación.

Las enfermedades degenerativas del SNC y algunas hematológicas en las que se desconoce actualmente la

génesis de la enfermedad, por tanto, su potencial transmisibilidad, se valorarán de forma puntual.

Antecedentes de irregularidades menstruales y abortos

Su presencia nos obligará a detectar la presencia de coriocarcinoma.

Factores de riesgo de ser VIH positivo

Deben valorarse con cautela aquellos donantes con sospechada o conocida actividad sexual promiscua, con consumo de drogas por vía parenteral, estancia reciente en régimen penitenciario y portadores de tatuajes. En situaciones de urgencia de donación se podrán utilizar diferentes tests de exclusión del VIH de mayor especificidad y que cubran el período de «ventana» de las determinaciones rutinarias.

*Consumo de alcohol*²⁷

La ingesta ética importante y de larga evolución es una razón de peso para no aceptar la donación del corazón. Debe valorarse de forma precisa y adecuada la repercusión en el órgano donante (ecocardiograma). Entre las disfunciones precoces del injerto con resultado de muerte, el 40% de ellos proceden de donantes alcohólicos.

*Antecedentes de consumo de drogas ilícitas*²⁸

El consumo de marihuana no contraindica la donación, pero alerta sobre la posibilidad de un donante de riesgo para transmisión de VIH y/o hepatitis (por la posibilidad del uso por vía intravenosa de otras drogas).

La historia de uso de drogas es en ocasiones difícil de obtener. En caso de ausencia de seropositividad y afectación del órgano donante (cocaína) y cuando se sospecha fuertemente que el donante utiliza drogas por vía parenteral se deberá sopesar de forma individual el riesgo potencial de transmitir un agente infeccioso frente a la situación clínica del receptor.

El consumo de cocaína por vía no intravenosa no contraindica de forma absoluta la donación. Se valora la función del órgano en cuanto su aceptabilidad.

*Efectos del envenenamiento en el corazón donante*²⁹

En general no se deben obtener órganos de donantes fallecidos por envenenamiento de: a) cianuro, y b) monóxido de carbono (un nivel de carboxihemoglobina > 20% es una contraindicación absoluta para el uso del corazón).

Las dos situaciones previas pueden ser transitorias. Son situaciones de hipoxia celular aguda en las que al desaparecer el tóxico puede recuperarse la funcionalidad del miocardio. De hecho, en la literatura se descri-

ben situaciones de trasplante de órganos en estas situaciones.

Valorar en situaciones de alto riesgo del receptor la posibilidad de aceptar órganos en estas situaciones con las siguientes precauciones:

1. ECG y ecocardiograma normal.
2. Elevación enzimática mínima.
3. Mínimo soporte inotrópico
4. Corto período de isquemia.
5. Evitar receptores con hipertensión pulmonar.

ESTUDIOS ANALÍTICOS Y TÉCNICAS DE EVALUACIÓN POR IMAGEN DEL DONANTE³⁰

Extracción de antígenos

Grupo sanguíneo.

El factor Rh no tiene valor para elegir receptor.

Analítica de rutina

Estudio hematológico: hematócrito, hemoglobina, VCM, plaquetas y leucocitos con fórmula.

Estudio de coagulación: tiempo de protrombina, cefalina y fibrinógeno. Es necesario descartar la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID) o coagulopatías de consumo que pueden ocurrir en el marco de un traumatismo craneoencefálico (TCE).

Estudio de funcionamiento cardíaco y pulmonar: determinación de CK y CK-MB, para mayor especificidad en determinados centros se puede solicitar tropoina I, gasometría y pH de gases arteriales.

Estudios serológicos

En todas las determinaciones serológicas habrá que valorar la posibilidad de encontrarnos en un período ventana y la influencia de la hemodilución en aquellos pacientes que han evolucionado a muerte encefálica, han sufrido pérdidas hemáticas importantes y han sido politransfundidos en horas previas a las determinaciones. En el primer caso se valora la historia clínica y epidemiológica; en el segundo caso habría que intentar tomar la muestra previa a la politransfusión.

Es necesario conservar una muestra de la serología durante un mínimo de 10 años, tal como regula el Real Decreto 411/1966.

VIH

Se determinarán anticuerpos específicos frente a VIH-1 y VIH-2. Su positividad excluye la donación. Para disminuir el tiempo de ventana (la seropositividad

ocurre entre las 3 a 8 semanas después de la infección) es recomendable la determinación del antígeno p24.

En casos muy concretos (historia epidemiológica o donantes de riesgo) se puede determinar la PCR viral.

Virus B

Se determina el antígeno de superficie (HbsAg). En España existe una prevalencia de alrededor del 2%. Su positividad excluye la donación.

Los pacientes portadores de anticuerpo anti-core (+) pueden ser transmisores de hepatitis aunque tengan HbsAg negativo.

Virus C

La presencia de anticuerpos tiene una prevalencia del 2-3%. Su presencia excluye la donación. En determinadas situaciones podría ser válida la donación de un órgano torácico virus C positivo.

En receptores en situación de urgencia extrema asumiendo la posibilidad de desarrollar hepatitis por virus C.

En receptores que sean virus C positivos. No todos los centros admiten en sus listas de espera a receptores virus C positivos.

El desarrollo en ocasiones de una hepatitis puede seguir un curso fatal, y esta situación debe ser discutida con el receptor y sus familiares antes de decidir la implantación.

Treponema pallidum

Se determinan el VDRL o la reagin rápida en plasma (RRP). Su positividad no descarta la donación, siempre que el donante no presente evidencia de lúes terciaria. Si las determinaciones son positivas es necesario el tratamiento con penicilina en el receptor y además nos pondrá en alerta sobre las conductas sexuales del donante.

Otros estudios serológicos

De forma rutinaria, aunque la información puede demorarse 24-48 h, se determinará la presencia de IgG a citomegalovirus y *Toxoplasma*. La información es útil para la toma de medidas profilácticas en el receptor.

En receptores seronegativos al virus de Epstein-Barr es útil la determinación de IgG en el donante (95% de seropositividad).

Estudios microbiológicos

Se recomienda la extracción de hemocultivos, exudado traqueal y cultivo de orina aun en donantes sin sospecha de infección. Si posteriormente llega información positiva se notificará a los equipos trasplantadores.

Determinaciones de marcadores tumorales

Por motivos de urgencia en la mayoría de las ocasiones sólo se puede determinar la beta gonadotropina coriónica humana (HCG) en orina, lo que permite detectar tumores germinales de testículo en varones y coriocarcinomas.

En casos seleccionados o sospechosos se pueden determinar el antígeno carcinoembrionario, alfafetoproteína y el antígeno prostático específico.

ECG³¹

Pondrá de manifiesto alteraciones indicativas de isquemia, HTA o el grado de repercusión de una posible patología cardíaca preexistente diagnosticada o no previamente.

El cadáver latente, por la situación de muerte encefálica y el síndrome hormonal acompañante, especialmente elevación de catecolaminas endógenas y exógenas, puede presentar anomalías ECG *que no traducen daño miocárdico o coronario*. Dichos cambios se traducen en QT largo, cambios en el segmento ST y onda T, T negativas profundas y onda J en la parte terminal del complejo QRS (este último signo relacionado con la hipotermia del donante).

Radiografía de tórax

Evalúa el estado del parénquima pulmonar. Objetivará la presencia de neumonía por aspiración en los pacientes ventilados mecánicamente, el edema pulmonar neurogénico o cardiogénico, el hemotórax, neumotórax y el traumatismo torácico asociado en ocasiones a la causa origen de la lesión encefálica.

Ecocardiograma³²

Nos informará de la contractilidad cardíaca mediante los parámetros de fracción de eyección (FE).

En muertes cerebrales encontraremos movimiento paradójico del septo y alteraciones de la motilidad regional en relación con catecolaminas endógenas y exógenas.

Orientará en ocasiones el diagnóstico de enfermedades embólicas causantes de infartos cerebrales como la endocarditis, mixomas, alteraciones valvulares o comunicaciones auriculares y ventriculares.

CRITERIOS DE DISTRIBUCIÓN³³

1. Urgencia

Incluye:

Pacientes con retrasplante por fallo primario en el período inicial (dentro de las primeras 48 h).

Pacientes en situación de shock cardiogénico y con balón aórtico de contrapulsación.

Pacientes en situación de shock cardiogénico y con un dispositivo de asistencia ventricular.

Pacientes en shock cardiogénico o edema pulmonar refractario que precisa ventilación mecánica.

Pacientes con arritmias ventriculares severas refractarias en situación de «tormenta arritmogénica».

Esta urgencia tendrá prioridad nacional.

En caso de coincidir dos o más pacientes con el mismo grado de urgencia, se realizará la oferta según compatibilidad de grupo, peso y fecha de inclusión en dicha urgencia.

2. Trasplante electivo

Incluye el resto de los pacientes en lista de espera. La prioridad en este grupo tendrá carácter interno de cada equipo de trasplante.

4. CONTROL DEL RECHAZO. ESTRATEGIAS DE MONITORIZACIÓN E INMUNOSUPRESIÓN

MECANISMOS BÁSICOS DEL RECHAZO

El uso de la inmunosupresión sigue siendo uno de los grandes retos de los profesionales que se dedican al TC. Su manejo inadecuado puede llevarnos hacia un exceso, con el riesgo de infecciones y tumores, mientras que un uso insuficiente puede conllevar el rechazo cardíaco agudo, y la posible pérdida del injerto cardíaco.

El conocimiento de las fases del rechazo frente al aloantígeno³⁴ ha permitido desarrollar fármacos que actuarán en uno o varios niveles de las siguientes fases:

1. El reconocimiento del antígeno: el linfocito T a través de sus receptores CD3 y CD4 reconoce el antígeno procesado por el macrófago y el sistema HLA.

2. La estimulación y proliferación del sistema inmune: los linfocitos T colaboradores activados secretan linfocinas que estimulan la formación de linfocitos citotóxicos.

3. La fase efectora o de destrucción del antígeno: los linfocitos se transforman en células con capacidad citolítica.

El rechazo cardíaco constituye una de las causas más importantes de morbimortalidad post-TC. Existen tres tipos de rechazo:

1. Celular o agudo: está mediado por linfocitos T y suele presentarse durante los primeros meses postrasplante.

2. Humoral: está mediado por inmunoglobulinas o anticuerpos preformados frente al sistema HLA o ABO.

3. Crónico: éste es un término que está en discusión, siendo preferible la denominación de vasculopatía del injerto o enfermedad vascular del injerto, puesto que la afectación principal es una obstrucción progresiva de los vasos coronarios. En su etiología se han implicado otros factores aparte del inmunológico, como son los factores de riesgo clásicos para la arteriosclerosis (dislipemia, HTA, obesidad, diabetes, etc.) y las enfermedades virales.

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

Durante los últimos 5 años ha existido un gran esfuerzo en identificar nuevos agentes inmunosupresores en el trasplante de órganos sólidos que tengan una mayor eficacia y menos efectos adversos que las terapias habituales (corticoides, azatioprina, ciclosporina, anticuerpos antilinfocitarios)^{35,36}. Estos nuevos fármacos se pueden clasificar de acuerdo con su estructura o mecanismo de acción. Muchos de estos nuevos agentes ofrecen un mejor índice terapéutico y alguno de ellos pueden ayudarnos a superar dos grandes obstáculos en el TC: el rechazo humoral y la enfermedad vascular del injerto.

Seguidamente se comentarán los agentes inmunosupresores más frecuentemente utilizados en la clínica y su mecanismo de acción en referencia a cómo interfieren la bien conocida respuesta frente al aloantígeno.

Sustancias inmunosupresoras que inhiben el reconocimiento del aloantígeno

Anticuerpos policlonales

Se producen tras la inmunización de animales con células humanas. Los más frecuentes son los que se obtienen del caballo y del conejo. Estos animales producen diferentes anticuerpos contra las proteínas extrañas que son las determinantes de los antígenos que se expresan en la superficie de la célula humana. De todos estos anticuerpos sólo una pequeña porción bloquea la función de los linfocitos T³⁷.

Anticuerpos monoclonales

Estos anticuerpos tienen una mayor especificidad. Para su formación es necesaria la administración del antígeno que deseamos neutralizar a ratones, los cuales producen una línea de linfocitos B específicos contra ese antígeno. La posterior incubación de estas células con células de mieloma forman un híbrido, que una vez cultivados *in vitro* nos permiten obtener anticuerpos idénticos y específicos para el antígeno administrado.

El anticuerpo monoclonal mayormente utilizado en la clínica es el OKT3, que está dirigido contra la porción constante CD3 del linfocito T, responsable del desencadenamiento del rechazo en el injerto³⁸.

El futuro en este campo está en el desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales humanizados que ya están en fase avanzada de investigación y de aplicación clínica. El más importante es el anticuerpo contra el receptor de la interleucina 2. Una de las ventajas de su utilización sería la menor incidencia de efectos secundarios como el síndrome de liberación de citocinas producido por el OKT3, una mayor vida media y menor respuesta de producción de anticuerpos contra el monoclonal³⁹. Su uso clínico en el TC está todavía limitado por la falta de estudios clínicos rigurosos.

Inhibición de la síntesis de linfocinas

Corticoides

Inhiben la secreción de IL-1 e IL-6 por parte de los monocitos y así se previene la liberación de IL-2 por parte de los linfocitos T. Los corticoides han sido un componente de todos los regímenes de inmunosupresión desde el inicio de los trasplantes en 1960. No obstante, su uso siempre ha estado limitado por los efectos secundarios. Con la introducción de la ciclosporina se logró reducir casi un 50% la dosis de corticoides utilizada, y tras la introducción de la triple terapia a mediados de los ochenta se logró reducir todavía más. Los corticoides son muy útiles para revertir el rechazo agudo pero presentan múltiples efectos tóxicos: metabólicos (hiperlipemia, hiperglicemia u osteoporosis), úlcus, cataratas y retraso del crecimiento en niños³⁹.

Ciclosporina

Es un undecapéptido fúngico que inhibe la activación de los linfocitos T mediante el bloqueo de la síntesis y liberación de IL-2⁴⁰. No produce alteración de la función fagocitaria ni de la hematopoyesis.

Los valores aconsejados varían según los centros de trasplante y el período del trasplante: 250-300 ng/ml en el primer mes post-TC, 150-200 ng/ml el primer año, y 100-180 ng/ml después del primer año.

La ciclosporina, junto a su potente efecto inmunosupresor, presenta también importantes efectos secundarios como nefrotoxicidad, hipertensión arterial, neurotoxicidad (parestesias, temblores, somnolencia, estupor y coma), hipertricosis, hiperplasia gingival, hiperuricemia, hipomagnesemia e hiperpotasemia.

La nueva fórmula en microemulsión de la ciclosporina A, la forma *neooral*, ha mejorado considerablemente la absorción. Esto ha contribuido a una menor variabilidad entre dosis, una mayor concentración má-

xima en menor tiempo y, finalmente, a una mayor exposición al fármaco al aumentar el área bajo la curva.

Tacrolimus o FK 506

Macrólido obtenido de un hongo del suelo. Su acción es inhibir la secreción de IL-2, interferón gamma, factor de necrosis tumoral y la expresión de los receptores de IL-2. Tacrolimus se metaboliza por el citocromo P-450 por lo que presenta muchas interacciones medicamentosas. En TC existen dos estudios clínicos aleatorizados que comparan tacrolimus frente ciclosporina^{41,42}. La conclusión es que se comporta con igual eficacia que la ciclosporina en términos de control del rechazo e infección, por lo que puede ser una buena alternativa en casos de toxicidad a la misma. También se ha demostrado su eficacia como terapia de rescate y experimentalmente sobre el rechazo crónico. Los efectos secundarios más frecuentes son nefrotoxicidad, neurotoxicidad, vasculitis e hiperglucemia. Respecto a la ciclosporina produce menos HTA, dislipemia o hiperplasia gingival.

Rapamicina

Macrólido similar al FK 506. A diferencia de éste y de la ciclosporina A no reduce la producción de IL-2, sino que más bien parece reducir la respuesta de los linfocitos a las citocinas, inhibiendo igualmente la proliferación y diferenciación de los linfocitos T³⁹. Existen estudios prometedores en TC, pero todavía presenta importante toxicidad y como efecto secundario está la dislipemia.

Inhibición de la proliferación celular

Azatioprina

Es un análogo de las purinas e inhibe la síntesis de ácidos nucleicos y evita la proliferación de clones celulares. Es un agente poco específico y con potentes efectos mielodepresores.

Micofenolato mofetil

El micofenolato mofetil (MMF) es un nuevo agente inmunosupresor que ha demostrado claros beneficios experimentales y en clínica humana^{43,44}. El MMF ejerce su efecto inmunosupresor a través de su porción activa: ácido micofenólico. Éste es un inhibidor potente y específico de la vía de novo de la síntesis de las purinas, evitando la proliferación de los linfocitos T y B.

Los primeros estudios con MMF en trasplante cardíaco demostraron la eficacia de esta sustancia tanto en evitar la progresión del rechazo agudo como en casos de rechazo refractario o persistente. Recientemente

se ha publicado un estudio aleatorizado que ha incluido un número muy importante de pacientes con TC⁴⁵. En los resultados del mismo se observa que los pacientes tratados con dosis de 3 g/día de MMF tenían mejor supervivencia y menor tasa de rechazo que los pacientes tratados con azatioprina. Una de las limitaciones de este estudio fue que un número considerable de pacientes eran excluidos (30%) por efectos secundarios, sobre todo gastrointestinales, por lo que se sugiere que el uso más racional del MMF sería con dosis de 2 g/día.

ESTRATEGIAS DE INMUNOPROFILAXIS

Las diversas estrategias de inmunoprofilaxis se basan generalmente en el uso combinado de varios inmunosupresores, entre los que se incluyen la ciclosporina como fármaco clásico que ha demostrado claramente su efectividad. No obstante, en los últimos años hemos asistido a un aumento del arsenal terapéutico en el campo del trasplante, hasta el punto de poder llegar a hacer tratamiento a medida del paciente.

Estas diferentes asociaciones terapéuticas se pueden aplicar en tres campos: *a)* profilaxis del rechazo agudo o terapia de inducción; *b)* inmunosupresión de mantenimiento, y *c)* tratamiento del rechazo.

Terapia de inducción

En las pautas de profilaxis del rechazo se utilizan agentes farmacológicos asociados a agentes biológicos, bien sean anticuerpos monoclonales o policlonales contra los receptores de la superficie de los linfocitos. Con este tratamiento se intenta:

1. Prevenir la presencia de rechazo agudo.
2. Retrasar la aparición del rechazo.
3. Reducir la morbimortalidad infecciosa durante la cirugía o en la fase postoperatoria inmediata.
4. Retrasar la administración de ciclosporina durante la fase de mayor riesgo de insuficiencia renal postoperatoria.
5. Mejorar la supervivencia precoz.
6. Inducir tolerancia selectiva del injerto cardíaco (hipótesis no confirmada).

Las desventajas de este tipo de tratamiento serían las siguientes:

1. Aumento del coste farmacéutico.
2. Aumento de las infecciones virales.
3. Efectos secundarios por la liberación de citocinas.
4. Mayor riesgo de enfermedades linfoproliferativas.

La terapia de inducción sigue siendo un tema controvertido en términos de eficacia y seguridad en el mundo del trasplante^{46,47}. Parece evidente, por los es-

tudios de la bibliografía, que en determinados pacientes de riesgo existe un mayor beneficio con la terapia de inducción: pacientes sensibilizados, población pediátrica, raza negra y la presencia de disfunción primaria del injerto.

No existen evidencias en grandes estudios controlados y con suficiente número de pacientes para recomendar el uso de uno u otro grupo de anticuerpos (monoclonales frente policlonales). Ésta es una decisión de cada grupo de trasplante, según su propia experiencia.

Terapia de mantenimiento

Se basa en la aplicación de diversos protocolos de inmunopprofilaxis que detallamos a continuación:

Triple terapia

Consiste en la combinación de bajas dosis de ciclosporina A, azatioprina y prednisona. El objetivo de esta terapia es minimizar la nefrotoxicidad de la ciclosporina A. Esta combinación terapéutica es la más frecuente en la práctica clínica.

Cuádruple terapia

Pautas concomitantes en las que se utilizan los sueros antilinfocitarios monoclonales o policlonales al inicio para poder utilizar de forma más tardía la ciclosporina A a dosis bajas.

En los últimos años y avalados por importantes estudios se han introducido nuevos inmunosupresores que vienen a sustituir, según criterio clínico, a las sustancias más clásicas. El tacrolimus (FK506) se utilizaría como sustituto de la ciclosporina y el MMF de la azatioprina.

Doble terapia

Es la combinación de ciclosporina A y azatioprina, sin corticoides ya sea por su retirada precoz o tardía. La supresión de esteroides sigue siendo un tema controvertido en el mundo del trasplante. Entre sus ventajas estarían: reducción de problemas metabólicos (hiperglucemias y dislipemias), menor incidencia de HTA y de infecciones, reducción de peso corporal y del riesgo de osteoporosis y fracturas óseas. Entre sus inconvenientes destacan: mayor riesgo de rechazo celular agudo, posible aumento de la incidencia de vasculopatía del injerto y de la toxicidad de otros inmunosupresores³⁹.

Tratamiento del rechazo

La mejoría de la supervivencia en el trasplante de órgano sólido se debe, en gran parte, a un mejor tratamiento de los episodios de rechazo gracias a los nue-

vos agentes que presentan una mayor eficacia y menos efectos adversos. El rechazo de grado ligero (1A y 1B de la clasificación ISHLT) se trataría ajustando las dosis de la terapia de mantenimiento. El tratamiento del rechazo moderado focal o grado 2 es controvertido, pero se suele actuar como en el grado ligero. La mayoría de los grupos tratan sólo de forma agresiva aquellas biopsias con un rechazo moderado o 3A de la ISHLT⁴⁸. En la actualidad, el tratamiento más habitual durante los primeros 3 meses post-TC de los episodios de rechazo son las dosis elevadas de metilprednisolona i.v. (500-1.000 mg/día/durante 3 días) que son efectivas en más del 80% de los rechazos. Pasados los tres primeros meses se administra prednisona por vía oral (1mg/kg/día durante 3 días). En casos graves de rechazo, grados 3A con compromiso hemodinámico, 3B y 4, la opción consiste en dosis elevadas de esteroides junto a terapia citolítica con anticuerpos monoclonales o policlonales. El rechazo humoral es un cuadro clínico muy grave que suele acompañarse de compromiso hemodinámico y disfunción del injerto⁴⁹. Su tratamiento consiste en dosis altas de esteroides, plasmaféresis, ciclofosfamida y, recientemente, se ha propuesto la utilización del MMF.

Cuando el rechazo es corticorresistente se ha de recurrir a otras terapéuticas denominadas de rescate: a) sueros antilinfocitarios policlonales y monoclonales, en especial el OKT3, y b) tacrolimus (FK506) que no sólo es eficaz como inmunosupresor de primera línea, sino que ha demostrado su potencia terapéutica en episodios de rechazo refractario en diversos tipos de trasplante de órgano sólido.

En casos de rechazos recurrentes o persistentes se pueden utilizar otras alternativas como: irradiación linfóide total, fotoféresis o metotrexato⁵⁰. No obstante, todas estas opciones no han demostrado una clara eficacia clínica.

DIAGNÓSTICO DEL RECHAZO-CONTROLES DE BIOPSIA

Durante el seguimiento es importante detectar de forma precoz los episodios de rechazo para evitar afectación hemodinámica o daño permanente del injerto.

Hasta el momento actual, la biopsia endomiocárdica (BEM) sigue siendo la técnica más eficaz para el diagnóstico y seguimiento del rechazo celular agudo. La BEM tiene una clara limitación, ya que no sirve para valorar las lesiones tardías y que suelen afectar al árbol vascular y es de difícil interpretación en el rechazo humoral. El acceso vascular más frecuente para la realización de la BEM es la vena yugular interna derecha, seguida de las venas femorales. El protocolo de biopsias a realizar depende de cada centro de trasplante. Lo habitual es que se hagan de forma quincenal durante los tres primeros meses, luego mensual o bimensual según la historia clínica del paciente trasplantado. La

incidencia de rechazo es máxima durante los 6 primeros meses, después del año los episodios de rechazo suponen menos del 3% de las biopsias practicadas siendo además la mayoría, rechazos que no requieren tratamiento. A la luz de estos datos no parece lógico practicar biopsias de rutina más allá del primer año postrasplante. La biopsia de control después de tratar un rechazo se suele realizar entre la segunda y tercera semana desde el diagnóstico.

La gravedad del rechazo celular se gradúa según la clasificación de la ISHLT⁵¹:

Grado 0: sin evidencia de rechazo o daño de los miocitos.

Grado 1A. Rechazo leve focal: infiltrados linfocitarios focales, perivasculares o intersticiales, que no causan daño de los miocitos, y que pueden encontrarse en uno o varios fragmentos.

Grado 1B. Rechazo leve difuso: infiltrado linfocitario más difuso, perivascular, intersticial o mixto, sin daño de miocitos.

Grado 2. Rechazo moderado focal: un único foco grande de infiltrado inflamatorio, compuesto de linfocitos con o sin eosinófilos, bien circunscrito, que puede presentar daño de miocitos en su interior.

Grado 3A. Rechazo moderado multifocal: infiltrados inflamatorios múltiples con linfocitos grandes con o sin eosinófilos, que pueden dañar miocitos, y que pueden encontrarse en varios fragmentos.

Grado 3B. Rechazo casi severo, multifocal: infiltrado inflamatorio difuso, compuesto de linfocitos, eosinófilos y algunos polimorfonucleares, afectando varios fragmentos, con evidencia de daño miocítico.

Grado 4. Rechazo severo: infiltrado inflamatorio difuso, polimorfo (linfocitos, eosinófilos, neutrófilos), con daño o necrosis de miocitos evidente. Suele acompañarse de edema, hemorragia y vasculitis.

Como ya hemos indicado, esta gradación se refiere al rechazo agudo o celular. En ciertas ocasiones los hallazgos biopsicos pueden aportar datos sobre el rechazo humoral o sobre otras patologías:

Rechazo humoral: se caracteriza por edema celular e intersticial, infiltrado inflamatorio de predominio polimorfonuclear, edema de células endoteliales y vasculitis franca con focos hemorrágicos. En formas severas, necrosis miofibrilar y también se pueden observar depósitos de inmunoglobulinas y complemento en los vasos, por lo que si existe una imagen morfológica compatible, se realizará estudio inmunohistoquímico para determinar la presencia de estos depósitos.

Efecto Quilty o infiltrados endocárdicos: se trata de infiltrados linfocitarios endocárdicos, que se clasifican como tipo A si afectan únicamente el endocardio y tipo B si se extienden al miocardio. No son indicativos de rechazo, y en la literatura se han relacionado con he-

chos tan dispares como tratamiento con ciclosporina, infección por virus de Epstein-Barr y rechazo crónico.

Isquemia: necrosis sin inflamación. Hasta 3 semanas postrasplante se considera debida a isquemia durante el trasplante o la reperfusión.

Infeción: presencia de infiltrado inflamatorio mixto no indicativo de rechazo, que puede presentar macrófagos, miólisis y neoformación vascular, y/o evidencia de microorganismos (virus, hongos, protozoos o bacterias).

Enfermedad linfoproliferativa: infiltración por linfoma, que se detectará por la presencia de células linfoides atípicas con patrón infiltrativo. Puede dar problemas de interpretación con rechazo, por lo que puede ser útil el uso de tinciones inmunohistoquímicas para observar la antigenicidad de la población celular.

Fibrosis: puede ser focal o intersticial. La primera suele atribuirse a biopsia previa, mientras que no está claro el significado de la forma intersticial, que resulta bien tolerada incluso en formas severas. Suele encontrarse en fases de resolución del rechazo.

CONTROLES DE ANGIOGRAFÍA

La enfermedad vascular del injerto (EVI) es la causa más importante de muerte más allá del primer año post-TC. La prevalencia de la EVI según diagnóstico por angiográfica es del 11, del 22 y del 45%, a 1, 2 y 4 años, respectivamente⁵². Su presencia junto al grado de severidad de la afectación coronaria se han correlacionado con la supervivencia de los pacientes.

El diagnóstico clínico es complicado debido a la denervación autonómica del corazón trasplantado. La presencia de angina como expresión de isquemia miocárdica es muy infrecuente, por lo que su presentación clínica más habitual será en forma de infarto agudo de miocardio silente, arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca o muerte súbita. La utilidad diagnóstica de las pruebas no invasivas como la ergometría convencional o con perfusión miocárdica está muy limitada por baja sensibilidad y especificidad. Los resultados obtenidos con ecografía de estrés con dobutamina son controvertidos y poco concluyentes^{53,54}.

La angiografía coronaria ha sido el método clásico de estudio de la EVI⁵⁵. No obstante, aunque esta técnica sea específica para la EVI, su escasa sensibilidad hace que sea limitado su uso exclusivo para la valoración de la misma. La propia patología de la EVI, estrechamiento difuso y concéntrico de las arterias coronarias junto a fenómenos de remodelamiento, hace que la angiografía convencional, que no deja de ser una lumenografía, subestime las lesiones pudiendo pasar desapercibidas incluso en estadios muy avanzados de la enfermedad. Estudios patológicos y con ecografía intracoronaria han corroborado que la angiografía coronaria es una técnica no sensible para la detección de EVI. Las técnicas angiográficas que utilizan medidas

cuantitativas seriadas pueden ayudar a aumentar la sensibilidad de la misma. Si éstas, además, se acompañan de estudios de la función endotelial y de la reserva coronaria, la información obtenida puede ser de ayuda a la hora de tomar decisiones clínicas o terapéuticas.

Actualmente se considera que la técnica más sensible para el diagnóstico de la EVI es la ecografía intracoronaria⁵⁶⁻⁵⁸. Ésta proporciona importante información cualitativa y cuantitativa sobre las dimensiones lumenales y las características morfológicas parietales (aspecto/engrosamiento) de los diversos segmentos vasculares. Existe importante información en los últimos años sobre la significación pronóstica y clínica de los hallazgos obtenidos por ecografía intracoronaria. Diversos estudios han mostrado que la presencia de engrosamiento intimal significativo (> 0,3 mm) en pacientes con arterias angiográficamente normales es predictivo del desarrollo de EVI y de eventos clínicos⁵⁶⁻⁵⁸. La utilidad clínica de la ecografía intracoronaria está en su utilización de forma precoz para diagnosticar, por un lado, las posibles lesiones transmitidas por los donantes y, en segundo lugar, seguir el curso evolutivo de los segmentos estudiados. Hasta la fecha, los estudios seriados con esta técnica no han podido determinar las actuaciones clínicas en estos pacientes. La ecografía intracoronaria es todavía una técnica cara, que requiere mucho tiempo, que no está al alcance de todos los grupos de trasplante y que necesita todavía una mejor definición sobre la cuantificación de los hallazgos. Está todavía por determinar si según estos hallazgos se pueden tomar ciertas acciones terapéuticas.

Aunque es difícil hacer una recomendación en este punto, la angiografía coronaria cuantitativa sería la primera opción como técnica de seguimiento, reservando la ecografía intracoronaria para aquellos pacientes con sospecha clínica o angiográfica de EVI.

5. ACREDITACIÓN DE CENTROS PARA TRASPLANTE CARDÍACO

Recomendaciones en cuanto a actividad de trasplantes por centro, número y distribución geográfica de centros.

A la hora de establecer recomendaciones en cuanto al número de centros que deben estar acreditados para la realización de TC, y su distribución geográfica, debemos tener en cuenta tanto aspectos legales, aspectos que hacen referencia a la adecuada gestión de recursos sanitarios, aspectos de desarrollo científico-médico y también aspectos de equidad en el acceso de los usuarios a esta terapia y de calidad asistencial en el seguimiento posterior^{59,60}.

ASPECTOS LEGALES

Desde el punto de vista legal, la Ley sobre Extracción y Trasplante de Órganos (Ley 30/1979, de 27 de

octubre) atribuye competencias al Ministerio de Sanidad y Consumo para la acreditación de centros y servicios que han de efectuar extracciones y trasplantes. Normativas posteriores desarrollan el procedimiento de acreditación (Resolución de 27 de junio de 1980, de la Secretaría de Estado de Sanidad)^{61,62}. La Orden de 29 de noviembre de 1984, del Ministerio de Sanidad y Consumo, publica los criterios mínimos, básicos y comunes para la acreditación de centros para la práctica de trasplantes de corazón y corazón-pulmón. La sentencia 80/1984 de 20 de julio del Tribunal Constitucional reconoce la titularidad de la Comunidad Autónoma para establecer y exigir requisitos técnicos y condiciones mínimas de centros sanitarios como complemento de los requisitos y condiciones considerados como mínimos por la Administración Sanitaria del Estado. Si a esto unimos el proceso de descentralización Sanitaria llevado a cabo en los últimos años en España, parece lógico que en el Proyecto de Real Decreto por el que se modifica el Real Decreto 426/1980, propuesto por la Comisión Permanente de Trasplante de Órganos y Tejidos del Ministerio de Sanidad y Consumo, se establezca que los trasplantes de órganos humanos se realizarán en centros sanitarios, autorizados específicamente para cada una de sus modalidades, por la autoridad sanitaria competente de la Comunidad Autónoma correspondiente.

Los criterios de acreditación que están vigentes hoy en nuestro país (Orden Ministerial de 29 de noviembre de 1984) establecen que el hospital solicitante:

a) Esté autorizado como centro extractor.

b) Disponga de servicio de cardiología con secciones de hemodinámica y ecocardiografía, así como experiencia demostrada en la interpretación de biopsias cardíacas.

c) Disponga de servicio de cirugía cardíaca con amplia y reconocida experiencia en intervenciones con circulación extracorpórea (ambos servicios deben disponer de turnos de guardia de presencia física).

d) Disponga de unidades de inmunología y microbiología y experiencia en la determinación de valores de ciclosporina.

e) Disponga de unidad de aislamiento.

f) Disponga de certificación de un centro extranjero con experiencia demostrada en la práctica de TC que acredite la estancia y el trabajo desarrollado por el/los cirujanos que van a ser responsables del programa.

g) Pueda presentar la certificación de 25 intervenciones previas en animales de experimentación.

h) Disponga de programa de trasplante renal.

Consideramos que estos criterios se encuentran, 15 años después, obsoletos en algunos de sus puntos, como los que hacen referencia a las guardias de presencia física, certificados de centros extranjeros y la necesidad de disponer de programa de trasplante renal

en el mismo centro. Parecen mucho más ajustados a la realidad actual los criterios recogidos en el Proyecto de Real Decreto por el que se modifica el Real Decreto 426/1980, propuesto por la Comisión Permanente de Trasplante de Órganos y Tejidos del Ministerio de Sanidad y Consumo. Sin perjuicio de las modificaciones posteriores a que puede estar sujeto este documento, y de la normativa específica establecida en cada Comunidad Autónoma⁶¹⁻⁷¹, los requisitos generales mínimos, que podría recoger la futura ley, para los centros que realicen TC serían:

1. Estar autorizado como centro extractor de órganos de donantes fallecidos y disponer de una actividad suficiente para garantizar la viabilidad del programa. En este apartado debe tenerse en cuenta el gran impacto que sobre la generación de órganos en un centro, y en su área de referencia, tiene el hecho de que en ese centro se realicen implantes de órganos.

2. Disponer de la organización sanitaria y un régimen de funcionamiento adecuado para realizar la intervención que se solicita.

3. Disponer de una unidad de coordinación de trasplantes.

4. Disponer de servicios de anatomía patológica y microbiología con los medios técnicos y humanos precisos para el estudio de complicaciones asociadas al trasplante.

5. Disponer de una unidad de cardiología, cirugía cardíaca y anestesia con personal suficiente y con demostrada experiencia en cirugía cardíaca y la disponibilidad de una sección de hemodinámica, con la experiencia necesaria en técnicas de cardiología intervencionista, para garantizar la correcta realización de estos trasplantes y el adecuado seguimiento y tratamiento de las eventuales complicaciones de estos pacientes. El que estas unidades estén acreditadas para la formación MIR debería ser el requisito para objetivar la «demostrada experiencia».

6. Protocolo previsto de seguimiento de los pacientes sometidos a esta clase de trasplantes, especificándose los plazos de realización de distintos procedimientos y la necesidad de permanencia del paciente en el mismo centro.

7. Disponer de un registro, de acceso restringido y confidencial, donde constarán los trasplantes realizados con los datos precisos que permitan el seguimiento de los órganos trasplantados, evaluar la actividad y los resultados obtenidos.

Queda así mismo recogido en la legislación española que además de la existencia de la Organización Nacional de Trasplantes, existirán unidades de coordinación autonómicas, así como oficinas de coordinación a nivel hospitalario. Como vemos, ya en la actualidad, y en el futuro de una forma más marcada, la *Comunidad Autónoma* aparece como la *unidad geográfica básica*

para la promoción, acreditación y coordinación de la actividad de trasplante de órganos y tejidos.

ASPECTOS MÉDICO-SANITARIOS

Como vemos, estos criterios legales hacen sobre todo referencia a aspectos de infraestructuras hospitalarias, pero a la hora de determinar el número y la distribución geográfica de los centros que realicen TC se deben tener en cuenta, como anteriormente señalábamos, aspectos que garanticen unos *estándares de calidad en el proceso y en el resultado*. Pero estos aspectos de calidad deben ser entendidos tanto desde la vertiente científica y médica como desde la del paciente. Es un conjunto de complejas consideraciones que hemos pretendido agrupar bajo el epígrafe de aspectos médico-sanitarios. Debemos tener en cuenta que consideraciones referentes al número de centros de trasplante por millón de habitantes (0,31 en España, lo que supone 1 por cada 2,8 millones de habitantes, frente a 0,13 de Holanda, 0,59 en Francia, 0,63 en los EE.UU. o 0,69 en Bélgica), área de referencia de cada centro y actividad por centro, tomadas de países de nuestro entorno, no son extrapolables al nuestro, tanto por nuestro diferente sistema sanitario, como por la particularidad de encontrarnos en el país con la más alta tasa de donación de órganos del mundo.

La *creación de un programa de trasplante de órganos* ha demostrado tener un *impacto muy positivo* para los profesionales y usuarios de un centro hospitalario y de su zona de referencia:

1. Supone para los profesionales y para el centro la posibilidad de estar inmerso en uno de los avances médicos más innovadores.

2. Supone nuevas oportunidades de enseñar e investigar al profesional de la medicina.

3. Permite el desarrollo de áreas y servicios centrales relacionados con estos procedimientos.

4. Supone publicidad positiva del hospital aumentando su reputación.

5. Se consigue una mayor interrelación del personal médico no trasplantador, del propio hospital y de la zona de referencia, con los profesionales directamente implicados, lo que incrementa las indicaciones de esta terapia y lo que es más importante asegura la equidad, para el paciente, en el acceso a ella. En este aspecto son muy demostrativas las cifras aportadas por la Organización Nacional de Trasplantes⁷², en los tres últimos años, en las que se aprecia cómo los pacientes residentes en las 8 Comunidades Autónomas con programa de TC tienen más probabilidad de que les indiquen el trasplante y de que este trasplante finalmente se realice. La tasa media de indicación de trasplante por millón de habitantes en 1998 fue de 15,5 en las comunidades con trasplante cardíaco, frente al 10,8 en las comunidades sin trasplante, para una media na-

cional del 13,1, y la tasa media de pacientes trasplantados cardíacos por millón de habitantes es de 11,7 para los residentes en comunidades con trasplante, lo que supone una probabilidad de trasplantarse tras la indicación del 74,2%, y del 5,8 para los que deben ser enviados a otras comunidades, lo que supone una probabilidad de trasplantarse tras la indicación del 57%, con una tasa media nacional de trasplante por millón de habitante de 8,8.

6. El paciente puede acceder a este tratamiento cerca de su domicilio, y éste será más personalizado y continuo.

7. Incremento en la donación de órganos, al sentir la población que el proceso terapéutico está más cercano a ella.

8. Supone una menor necesidad de transporte de órganos e incrementar los desplazamientos terrestres con un importante ahorro económico. Quizá se podría producir, en el caso cardíaco, un mayor aprovechamiento de órganos al poder disminuirse el tiempo de isquemia y la posibilidad de valorar, *in situ*, con más frecuencia, órganos considerados límite. En 1998, con un centro más acreditado para TC, hubo en España 1.252 donantes y se implantaron 349 corazones, un 27,87%, lo que supone un 0,5% más que en 1996 que se utilizaron 282 corazones de 1.032 donantes, un 27,32%. Todas estas ideas han quedado demostradas en la actividad trasplantadora de nuestro país, que con la creación de nuevos centros de trasplante y el consiguiente incremento en la donación de órganos ha pasado de realizar 550 trasplantes en 1989 a 1.155 en 1997, y en lo que respecta al TC, ha pasado de 97 en 1989, cuando existían 8 centros de trasplante, a 349 en 1998 con 13 centros.

Sin embargo la *proliferación excesiva* de centros puede tener *aspectos negativos*:

1. Datos provenientes de los EE.UU.⁷³⁻⁷⁵ han establecido una correlación entre el número de trasplantes realizados por un centro y los datos de supervivencia de los pacientes. Concretamente se ha establecido en 12 trasplantes/año, los requerimientos mínimos de actividad, para que ese centro esté reconocido por las aseguradoras privadas. Los datos de nuestro país, probablemente por la diferente estructura sanitaria y el sesgo que en los resultados induce la selección de los pacientes, no han apoyado esta observación. Centros con menos de 15 trasplantes/año han obtenido buenos resultados y centros con más de 30 procedimientos/año tienen mortalidades elevadas. Lo que sí ha ocurrido en nuestro país es que el incremento en la media de trasplantes por centro, que ha pasado de 12,1 en 1989 a 26,5 en 1997, ha permitido abordar a los grupos casos más complejos, manteniendo constante la mortalidad hospitalaria en torno al 14%, según datos de Registro Nacional de Trasplantes Cardíacos

1984-1997¹. En cualquier caso no nos parece razonable, para el buen desarrollo de una adecuada experiencia médico-quirúrgica, plantear la existencia de centros con una actividad inferior a los 20 trasplantes/año.

2. Los hospitales con programas de trasplante deben adquirir tecnologías especiales, así como contratar más personal, lo que va a incrementar el gasto. Los criterios de planificación del Ministerio de Sanidad (1996) establecen como recomendación la cifra de 1 centro de TC por cada 2 millones de habitantes.

3. Existirá un mayor número de listas de espera con un menor número de pacientes, lo que requerirá mayor frecuencia de intercambios para asignar los órganos. Esta posibilidad no se ha confirmado en la experiencia real, pues con el incremento de la actividad trasplantadora de los centros y el ligero incremento en el número de centros se ha apreciado un incremento en las indicaciones de trasplante y en el número de pacientes incluidos en lista de espera, de 8,6 pacientes por millón de habitantes en 1992 se ha pasado a 13,2 por millón en 1998, con un centro más de actividad.

4. *El verdadero factor limitante del número de centros para implante debe ser el número de donaciones.* Llegado un punto de estancamiento en la oferta de órganos, caso que no ha ocurrido en España por el momento, donde se mantiene un crecimiento anual en las donaciones próximo al 10%, si se incrementa el número de centros con capacidad para implantar, se reducirá la actividad por centro con la posibilidad de deterioro en sus resultados. En este sentido parece razonable un incremento paulatino de los centros trasplantadores, observando la evolución de la actividad de donación.

De una forma un tanto esquemática nos parece oportuno generalizar que existirían posibilidades para la creación de nuevos centros de TC en áreas que cumplieren los siguientes requisitos:

1. Población de referencia entre 1,5-2 millones de habitantes.
2. Expectativas de trasplantes/año superior a 20.
3. Zonas con gran actividad actual o con gran potencialidad en el crecimiento del número de donaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Almenar L, en representación de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco. Registro Nacional de Trasplante Cardíaco. IX Informe Oficial (1984-1997). Rev Esp Cardiol 1999; 52: 153-159.
2. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiorello B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fifteenth Official Report – 1998. J Heart Lung Transplantation 1998; 17: 656-668.
3. Hunt, SA. Current status of cardiac transplantation. JAMA 1998; 280: 1.692-1.698.

4. Concha-Ruiz M, Arizón del Prado J, Crespo-Leiro M, Llorens-León R. Trasplante cardíaco. Conferencia Consenso Nacional 1996. Barcelona: J Uriach y Cía, S.A., 1996; 144.
5. Costanzo M. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. *Sem Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8: 113-125.
6. Miller L, Kubo S, Young J, Stevenson L, Loh E, Costanzo M. Report of the Consensus Conference on candidate selection for heart transplantation, 1993. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 562-571.
7. Miller LW. Listing criteria for cardiac transplantation. Results of an American Society of Transplant Physicians-National Institutes of Health Conference. *Transplantation* 1998; 66: 947-951.
8. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 3.593-3.612.
9. Hawkins PN, Pepys MB. Role of heart transplantation in systemic amyloidosis. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 321-322.
10. Hosenpud JD, Uretsky B, Griffith BP, O'Connell JB, Olivari MT, Valentine HA. Successful intermediate-term outcome for patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation: results of a multicenter survey. *J Heart Lung Transplant* 1990; 9: 346-350.
11. Sumeray MS, Murday AJ. Pulmonary amyloidosis occurring after heart transplantation for amyloid heart disease. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 402-403.
12. Barbers RG. Role of transplantation (lung, liver and heart) in sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 865-874.
13. Armitage JM, Kormos RL, Griffith BP, Fricker FJ, Hardesty RL. Heart transplantation in patients with malignant disease. *J Heart Lung Transplant* 1990; 9: 627-629.
14. Batabasi G, Massetti M, Agostini D, Galateau F, Salux E, Nataf P et al. Recurrent left-sided heart leiomyosarcoma: should heart transplantation be legitimated? *J Heart Transplant* 1998; 17: 1.133-1.138.
15. Crespo MG, Pulpón LA, Pradas G, Serrano S, Segovia J, Vegazo I et al. Heart transplantation for cardiac angiosarcoma: should its indication be questioned? *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 527-530.
16. Baay P, Karwande SV, Kushner JP, Olsen S, Renlund DG. Successful treatment of cardiac angiosarcoma with combined modality therapy. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 391-394.
17. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 3: 778.
18. Kshetry VR, Bolman RM. Transplantation of the heart and both lungs. Indications, selection and evaluation. En: Cooper DKC, Miller LW, Patterson DA, editores. *The transplantation and replacement of thoracic organs*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996; 605-608.
19. Chamorro C. Evaluación del donante de órganos. Madrid: Clínica Puerta de Hierro, 1998.
20. Baldwin JC, Anderson JL, Boucek MM, Bristow MR, Jennings B, Ritsch ME Jr et al. Task force II: Donor guidelines. Twenty-fourth Bethesda Conference on Cardiac Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 15-20.
21. Schuler S, Warnecke H, Loebe M, Fleck E, Hetzer R. Extended donor age in cardiac transplantation. *Circulation* 1989; 80: 133-139.
22. Costanzo-Nordin MR, Liao YL, Grusk BB, O'Sullivan EJ, Cooper RS, Johnson MR et al. Oversizing of donor hearts: beneficial or detrimental? *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 717-730.
23. Fernández Lucas M, Matesanz R. Documento Internacional de Consenso. Madrid: ONT, 1996.
24. Gottesdiener KM. Transplanted Infections: donor -to- host transmission with the allograft. *Ann Intern Med* 1989; 110: 1.001-1016.
25. Eastlund T. Infections disease transmission through cell, tissue, and organ transplantation: reducing the risk through donor selection. *Cell Transplant* 1995; 4: 445-447.
26. Burgess BI, Roberts P, Boguski J, Lovell D, Chase DC, Goldman MH. Occult disease in tissue and organ donors. *Transplantation* 1994; 58: 734-738.
27. Houyel L, Petit J, Nottin R, Duffet JP, Mace L, Neveux JY. Adults heart transplantation: adverse role of chronic alcoholism in donors on early graft function. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 1.184-1.187.
28. Freimark D, Czer LS, Admon D, Aleksic I, Valenza M, Borath P et al. Donors with history of cocaine use: effect of survival and rejection frequency after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 1.138-1.144.
29. Hantoshin P et al. Outcome following organ removal from poisoned donors: experience with 12 cases and a review of the literature. *Transplant Int* 1995; 8: 185.
30. Puig M, Ris J. Infecciones transmisibles a través del trasplante de órganos y tejidos. En: *El donante de órganos y tejidos. Evolución. Manejo*. Barcelona: Spinger-Verlag Ibérica, 1977; 251-283.
31. Fenta V et al. Electrocardiographic patterns in patients with cerebrovascular accidents. *Circulation* 1962; 25: 22.
32. Gilbert EM, Krueger SK, Murray JL, Renlund DG, O'Connell JB, Gay WA et al. Echocardiographic evaluation of potential cardiac transplant donors. *Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 1.003-1.007.
33. Trasplante cardíaco. En: *Trasplantes torácicos*. Madrid: Organización Nacional de Trasplantes (ONT), 1998.
34. Nossal GJV. The basic components of the immune system. *N Engl J Med* 1987; 316: 1.320-1.326.
35. Valentine HA. Individualizing immunosuppression for heart transplantation: strategies for the next decade. *Transplant Proc* 1997; 29: 5S-8S.
36. Nair RV, Morris RE. Immunosuppression in cardiac transplantation: a new era in immunopharmacology. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 207-217.
37. Bieber CP. Pharmacokinetics of antithymocyte globulin and cardiac transplant outcome. *J Heart Transplant* 1982; 1: 22-26.
38. O'Connell JB, Renlund DG, Gay WA et al. Efficacy of OKT3 retreatment for refractory cardiac allograft rejection. *Transplantation* 1988; 47: 788-792.
39. Costanzo-Nordin MR. Immunosuppression in organ transplantation. *Transplantation* 1993; 4: 14-26.
40. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321: 1.725-1.738.
41. Reichart B, Meiser B, Vigano M, Rinaldi M, Martinelli L, Yacoub M et al. European Multicenter Tacrolimus (FK506) Heart Pilot Study: one-year results—European Tacrolimus Multicenter Heart Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 775-781.
42. Meiser BM, Uberfuhr P, Fuchs A, Schmidt D, Pfeiffer M, Paulus D et al. Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of acute myocardial rejection. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 782-788.
43. Taylor DO. The use of tacrolimus and mycophenolate mofetil after cardiac transplantation. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 161-165.
44. Taylor DO, Ensley RD, Olsen SL, Dunn D, Renlund DG. Mycophenolate mofetil (RS-61443): preclinical, clinical, and three-year experience in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 571-582.
45. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Metzger R, Alderman E, Bourge R et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Mycophenolate Mofetil Investigators. *Transplantation* 1998; 66: 507-515.
46. Wahlers T. Cytolytic induction therapy in heart and lung transplantation: the protagonist opinion. *Transplant Proc* 1998; 30: 1.100-1.103.
47. Bristow MR, Gilbert EM, O'Connell JB, Renlund DG, Watson FS, Hammond E et al. Use of OKT3 monoclonal antibody in heart transplantation: review of the initial experience. *Am J Kidney Dis* 1998; 11: 135-140.
48. Kobashigawa JA. Treatment of nonhemodynamic compromising rejection: conventional approaches vs individualization/new immunosuppressive drugs. *Transplant Proc* 1997; 29: 37S-39S.

49. Hammond EH, Yowell RL, Nunoda S, Menlove RL, Renlund DG, Bristow MR et al. Vascular (humoral) rejection in heart transplantation: Pathologic observations and clinical implications. *J Heart Transplant* 1989; 8: 430-443.
50. Kirklin JK, Bourge RC, McGiffin DC. Recurrent or persistent cardiac allograft rejection: therapeutic options and recommendations. *Transplant Proc* 1997; 29: 40S-44S.
51. Billingham M, Cary N, Hammond E, 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. *J Heart Transplant* 1990; 9: 587-593.
52. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, Heilman JK, Boehmer JP, Brozena SP et al. Heart transplant coronary artery disease detected by angiography: a multi-institutional study [resumen]. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 744-753.
53. Akosah KO, Mohanty PK, Funai JT, Jesse RL, Minisi AJ, Crandall CW et al. Noninvasive detection of transplant artery disease by dobutamine stress echocardiography. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 1.024-1.038.
54. Spes CH, Mudra H, Schnaack SD, Klauss V, Reschle FM, Uberfuhr P et al. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive diagnosis of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1996; 78: 168-174.
55. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt SA. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 334-340.
56. Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD, Smart FW, Collins TC, Ramee SR. Presence of severe intimal thickening by intravascular ultrasonography predicts cardiac events in cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 632-639.
57. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP, Hunt SA, Alderman EL, Schroeder JS et al. Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *Circulation* 1995; 92: 3.445-3.452.
58. Liang DH, Gao SZ, Botas J, Pinto FJ, Schroeder JS, Alderman EL et al. Prediction of angiographic disease by intracoronary ultrasonographic findings in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 980-987.
59. Organ Procurement and Transplant Network. Final Rule. Department of Health and Human Services of Health Resources and Services Administration. *Federal Register*: April 2, 1998 (Vol 63, N.º 63).
60. Report of Task Force on Organ Transplantation. Organ Transplants. Issues and Recommendations. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Services. Resources and Services, Washington D.C. April 1996.
61. Ley 30/1979, de 27 de Octubre, sobre Extracción y Trasplante de Órganos. *Boletín Oficial del Estado*, número 266, de 6 de noviembre de 1979.
62. Real Decreto 426/1980, de 22 de febrero, por el que se desarrolla la Ley 30/1979 sobre Extracción y Trasplante de Órganos. *Boletín Oficial del Estado*, número 63, de 13 de marzo de 1980.
63. País Vasco. Orden de 16 de octubre de 1990, sobre autorización de centros sanitarios para la Extracción y Trasplante de Órganos y Tejidos. BOPV de 9 de noviembre de 1990.
64. Comunidad de Murcia. Orden de 20 de marzo de 1991, sobre autorización de centros sanitarios para la Extracción y Trasplante de Órganos y Tejidos. BORM de 8 de abril de 1991.
65. Comunidad de Madrid. Orden 950/1992 de 15 de diciembre de 1992, sobre autorización de centros sanitarios para la Extracción y Trasplante de Órganos y Tejidos. BOCM de 14 de enero de 1993.
66. Principado de Asturias. Decreto 24/92 de 6 de marzo de 1992, sobre autorización de centros sanitarios para la Extracción y Trasplante de Órganos y Tejidos. BOPA de 13 abril de 1992.
67. Comunidad de Castilla-La Mancha. Orden de 12 de agosto de 1996, sobre autorización de centros sanitarios para la Extracción y Trasplante de Órganos y Tejidos. BOCM de 23 de agosto de 1996.
68. Generalitat de Catalunya. Orden de 16 de agosto de 1984, sobre autorización de centros sanitarios para la Extracción y Trasplante de Órganos Humanos. BOGC de 22 de agosto de 1984.
69. Generalidad de Valencia. Orden de 11 de diciembre de 1992, sobre autorización de centros sanitarios para la Extracción y Trasplante de Órganos y Tejidos. BOGV de 27 de enero de 1993.
70. Junta de Andalucía. Decreto 91/1992 de 26 de mayo, sobre el programa de detección, extracción y trasplante de órganos y tejidos. BOJA de 20 de junio de 1992.
71. Junta de Galicia. Orden de 10 de julio de 1987, sobre autorización de centros sanitarios para la Extracción y Trasplante de Órganos y Tejidos. BOGA de 23 de julio de 1987.
72. Memoria de Actividad de la Organización Nacional de Trasplantes. 1991-1998.
73. Medicare Program. Criteria for Medicare coverage of heart transplants. Health care financing administration. *Federal register*: April 6, 1987 (Vol 52, n.º 65).
74. Hunsicker LG, Edwards EB, Breen TJ, Daily OP. Effect of center size and patient-mix covariates on transplant center specific patient and graft survival in the United States. *Transpl Proc* 1993; 25: 1.318-1.320.
75. Brudick J, Norman DJ, Hunsicker LG, Costanzo-Nordin M, Edwards E, Bollinger RR. Identification of poorly performing transplant centers using UNOS center-specific data. *Transplant Proc* 1997; 29: 1.459.