

Treinta años de trasplante cardiaco en España

Introducción

Introduction

Nicolás Manito Lorite*

Presidente de la Sección de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante, Sociedad Española de Cardiología, Madrid, España

El primer trasplante cardiaco (TxC), realizado en 1967 por el Dr. Christian Barnard, generó enormes expectativas en la comunidad científica y la población general, pues fue una de las noticias más importantes del siglo xx. No obstante, los inicios fueron muy difíciles, como era de esperar en cualquier actividad pionera de la medicina, y muchos cardiólogos y cirujanos cardiacos de aquel momento consideraron inaceptables los resultados de esta nueva técnica quirúrgica. De los primeros 82 pacientes publicados por el grupo de Stanford, la supervivencia fue del 48 y el 25% a los 12 y a los 36 meses respectivamente¹. El principal reto de aquel momento fue cómo reducir la elevada mortalidad producida por el rechazo cardiaco de los pacientes trasplantados. El descubrimiento y la introducción a principios de los años ochenta de la ciclosporina A (CsA) como tratamiento inmunosupresor, que redujo muy significativamente la incidencia del rechazo cardiaco, hizo posible el aumento del número de TxC hasta límites impensables en los años setenta. A lo largo de los años, el TxC se ha consolidado como un tratamiento eficaz y con buenos resultados clínicos para pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) avanzada o refractaria al tratamiento convencional. El último registro de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) aporta la experiencia con 103.299 pacientes con TxC y excelente supervivencia, que actualmente es del 85% al año, el 72% a los 5 años y el 55% a los 10 años².

El primer TxC lo realizó en España durante la noche del 8 al 9 de mayo de 1984, en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, un equipo dirigido por el Dr. Josep María Caralps. Desde aquel día y hasta hoy, se han realizado en España 7.024 TxC, y hay 18 centros activos de TxC de adultos y pediátricos³. Toda la actividad del TxC en España queda reflejada en el Registro Nacional de Trasplante Cardiaco (RNCT) que lidera la Sección de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante de la Sociedad Española de Cardiología; es importante destacar los méritos de este registro, por tener todos los TxC realizados desde el primer día y por su calidad de contenido³.

El TxC ha sido durante muchos años la única opción para los pacientes con IC avanzada y en muchos casos refractaria a todo tipo de tratamientos, pero con los años ha mostrado que tiene limitaciones importantes, sobre todo en la escasez de donantes cardiacos. Esta situación se hace cada vez más compleja si tenemos en cuenta el aumento considerable de pacientes con IC, lo que se considera una de las epidemias sanitarias del siglo XXI.

LA INSUFICIENCIA CARDIACA EN LA BASE DEL PROBLEMA

La prevalencia y la incidencia de IC conforme ha ido envejeciendo la población han ido en aumento en las últimas décadas de manera

muy significativa. La prevalencia de la IC está entre el 2 y el 3%, y llega a ser de un 10-20% de la población de 70-80 años⁴. Por otra parte, la IC avanzada se está convirtiendo en una epidemia y se considera que aproximadamente un 5% de los pacientes con IC están en clase funcional IIIB o IV de la *New York Heart Association* (NYHA). El término IC avanzada se aplica a los pacientes con alteración circulatoria clínicamente significativa que requieren cuidados especiales, y para ellos hay que considerar la indicación de: TxC, terapia inotrópica intravenosa continua o intermitente, asistencia ventricular mecánica (AVM) o terapia paliativa. La IC es, en los últimos años, la causa de ingreso más importante en nuestros hospitales, lo que la ha convertido en un grave problema del sistema sanitario. En las últimas décadas se han producido importantes avances terapéuticos con fármacos que modulan la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, lo que ha conllevado una reducción de la mortalidad, pero aun así, en los estudios poblacionales, las hospitalizaciones por IC siguen aumentando. La hospitalización por descompensación de IC puede traer consigo altos porcentajes de mortalidad (~25%) y un aumento de la gravedad de los síntomas en los 6 meses posteriores a la hospitalización. Los pacientes con IC son hospitalizados por exacerbación de los síntomas, y tras una hospitalización tienen con frecuencia rehospitalizaciones (un 40-50% en el primer año). Las rehospitalizaciones frecuentes se asocian, a su vez, con mala calidad de vida y aumento de la mortalidad, especialmente por progresión de la IC y muerte súbita. Otro aspecto que considerar es el coste económico relacionado con la IC, que ha seguido creciendo en los últimos años. Se calcula que un 70% del coste económico total de la IC se debe a la hospitalización. De ahí que la reducción de las rehospitalizaciones se haya convertido en un punto clave en el manejo clínico de los pacientes con IC.

AVANCES Y CAMBIOS EN EL TRASPLANTE CARDIACO

Durante estos 30 años de TxC en España, hemos asistido y también hemos sido protagonistas de grandes cambios en el ámbito global del TxC. Los importantes avances tecnológicos y en los conocimientos de la fisiopatología y de la inmunología del trasplante de órganos sólidos se han reflejado en cambios en la inmunosupresión, la selección de los pacientes, las técnicas quirúrgicas, la preservación del injerto cardiaco y el control de las complicaciones del TxC (tabla 1). En los siguientes apartados se hace referencia a los aspectos más importantes relacionados con los cambios en el TxC.

Cambios en la cirugía del trasplante y del donante cardiaco

Desde el inicio del TxC, la técnica quirúrgica biauricular, tal y como la diseñaron Lower y Shunway en 1960, se ha considerado el patrón de referencia de este procedimiento quirúrgico⁵. Posteriormente se han descrito métodos alternativos, como la técnica bicava y la total,

*Autor para correspondencia: Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante Cardiaco, Hospital Universitario de Bellvitge, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Correo electrónico: nml@bellvitgehospital.cat (N. Manito Lorite).

Tabla 1
Evolución, cambios y limitaciones en el trasplante cardiaco 30 años después

Área	Cambios/avances	Limitaciones
1. Cirugía/donación	Técnica bicava	Reducción donante óptimo
	Dispositivos de preservación <i>ex vivo</i>	Donantes de más edad
	Manejo de HAP: sildenafil, óxido nítrico	Donación pediátrica
	Aumento de AVM de corta duración como PTC	Aumento de TxC urgente
2. Selección de pacientes	Aumento de la edad de inclusión en TxC	Aumento de pacientes sensibilizados
	Scores de riesgo (VO _{2máx} , HFSS, SHFM)	Retrasplante cardiaco
	Biomarcadores: péptidos natriuréticos	
	AVM de larga duración como PTC/TD	
	Aceptación de pacientes con amiloidosis, VIH y antecedentes de cáncer curado	
3. Inmunosupresión	Más indicaciones en cardiopatías congénitas	
	Reducción de la tasa de rechazo celular agudo	Efectos adversos por IS crónica
	Nuevos inmunosupresores: Tac, MMF, SRL, EVR	No se esperan nuevos inmunosupresores
	Técnicas no invasivas para diagnóstico del rechazo	Ausencia de pautas de inducción de tolerancia
	Técnicas de monitorización inmunológica	
	Pautas de IS: minimización/suspensión de ICN	
4. Infecciones	Estandarización diagnóstica y nuevos fármacos para el rechazo agudo humoral	
	Técnicas de diagnóstico viral: PCR	Aumento de infecciones multirresistentes
	Nuevos antivirales: valganciclovir, foscarnet	
5. Complicaciones post-TxC	Nuevos antifúngicos: azoles, equinocandinas	
	IVUS en la EVI	Aumento de la incidencia de cáncer
	Uso de SRL/EVR en nefrotoxicidad por ICN y en pacientes con cáncer	Mortalidad elevada por cáncer y EVI
	Uso casi universal de estatinas	
	Nuevos tratamientos para linfomas: rituximab	

EVI: enfermedad vascular del injerto; EVR: everolimus; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HFSS: *Heart Failure Survival Score*; ICN: inhibidores de la calcineurina; IS: inmunosupresión; IVUS: ecografía intravascular; MMF: micofenolato mofetilo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PTC: puente al TxC; SHFM: *Seattle Heart Failure Model*; SRL: sirolimus; Tac: tacrolimus; TD: terapia de destino; TxC: trasplante cardiaco; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VO_{2máx}: consumo pico de oxígeno.

con el objetivo de mejorar la fisiológica postoperatoria del injerto cardiaco y los parámetros clínicos. La técnica bicava consiste en desinsertar las venas cava superior e inferior de la aurícula derecha del corazón del receptor, dejando un casquete pequeño de la aurícula en el extremo de las venas cava por donde se reimplantarán en la aurícula derecha del corazón donante. La porción de la aurícula izquierda del donante se sutura con la porción posterior de la aurícula izquierda del receptor donde están los drenajes de las venas pulmonares. Con esta técnica se evita la reconstrucción del tabique auricular y, con ello, se evita la distorsión de las aurículas del donante.

En general, las técnicas nuevas son al menos igual de eficaces que la técnica original, y se considera que son mejores en determinados parámetros, como la función valvular (especialmente de la tricúspide y la mitral), la hemodinámica, la capacidad de ejercicio y la reducción de arritmias y de la necesidad de implantar marcapasos. Por estos motivos, la técnica bicava hoy es la más utilizada por los grupos de TxC en nuestro país.

A pesar de que nuestro país es líder en el campo de la donación de órganos, la situación de la donación cardiaca ha cambiado a lo largo de los años. El donante cardiaco actual tiene más edad y mayoritariamente la causa de la muerte cerebral es por accidente cerebrovascular, a diferencia de las primeras décadas, cuando el traumatismo craneoencefálico era lo más prevalente. El reto actual de nuestro sistema de trasplantes está en poder aumentar el número de donantes cardiacos mediante la expansión de criterios de aceptación y la optimización en la preservación del corazón donante. Existen nuevos sistemas y técnicas de preservación *ex vivo* que pueden reducir significativamente la lesión por isquemia-reperusión y, por lo tanto, mejorar la viabilidad del corazón potencialmente implantable. Las

correctas preservación y perfusión del injerto cardiaco son clave para reducir uno de los problemas más graves en la fase postoperatoria como es el fallo primario del injerto cardiaco. Esta situación clínica se ha convertido en la primera causa de muerte precoz tras el TxC, el 40% de todas las muertes dentro del primer mes, según el RNTC³.

También, en los últimos años, hemos sabido abordar mejor a los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) grave en el quirófano. La evaluación previa al TxC con test farmacológicos ha favorecido el uso cada vez más frecuente de fármacos específicos para la HAP, como el sildenafil y el bosentán, tanto en la fase previa al TxC como en la inmediata al implante del injerto cardiaco tras la salida del *bypass* cardiaco.

La tasa de TxC urgente ha aumentado significativamente a lo largo de los años, con un 48% de TxC efectuados de urgencia en 2013. En los últimos años se ha reducido el número de pacientes que llegan al TxC con implante de balón de contrapulsación intraaórtico y ha aumentado el porcentaje de TxC urgentes con asistencia ventricular mecánica (AVM) de corta duración, como en el caso del sistema de membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO), que en 2013 pasó del 15 al 29% como puente al TxC. El TxC urgente tiene peor supervivencia que el electivo (riesgo relativo [RR] = 1,48), pero a expensas de los primeros 3-6 meses postrasplante; no obstante, hay tendencia al descenso progresivo en la mortalidad precoz, que era del 12% en 2013 pese al aumento en el número de trasplantes urgentes. Con objeto de mejorar la eficacia y la eficiencia de la donación de órganos, ha habido importantes cambios en los criterios para la distribución nacional de los donantes cardiacos. Actualmente existen un criterio electivo y dos criterios de emergencia, la considerada 0 para pacientes en soporte con AVM tipo ECMO y la 1 para

pacientes en *shock* cardiogénico con fármacos vasoactivos y ventilación mecánica invasiva o balón intraaórtico de contrapulsación o AVM de larga duración normofuncionante.

Cambios en la selección de los pacientes candidatos a trasplante cardíaco

Los avances importantes en la terapia farmacológica —en especial el uso de bloqueadores beta— y quirúrgica de la IC —desfibrilador automático implantable (DAI), resincronización cardíaca, asistencia circulatoria mecánica y corazones artificiales— han hecho que se reconsideren las indicaciones del TxC. En comparación con la terapia médica, el beneficio del trasplante solo se ha demostrado en los pacientes más graves y con mayores posibilidades de morir en el primer año de seguimiento clínico (estudio COCPIT)⁶. Para ayudar en esta difícil decisión, muchos equipos de TxC aplican complejos métodos que evalúan el riesgo del paciente mediante una serie de puntuaciones o *scores*. Los criterios clásicos para incluir en lista de TxC se aplican a los pacientes que presentan perfiles de riesgo según el consumo pico de O₂ y la aplicación de *scores* de riesgo como el *Heart Failure Survival Score* (HFSS) y el *Seattle Heart Failure Model* (SHFM). La incorporación de los péptidos natriuréticos (BNP, NT-proBNP) para el diagnóstico y pronóstico de los enfermos con IC ha supuesto un avance clínico significativo. Su determinación y su evolución en el tiempo pueden ayudar a optimizar la terapia médica y seleccionar a los pacientes con IC avanzada que presentan concentraciones persistentemente elevadas y, por lo tanto, podrían ser candidatos a otras terapias como el TxC o la AVM.

Nuevamente cabe destacar la importancia de la evaluación de la HAP en los candidatos a TxC y cómo los fármacos orales usados para esta afección (sildenafil y bosentán) han facilitado la inclusión de pacientes en lista de espera de TxC, cuando en épocas anteriores se los habría descartado por HAP no reversible.

Otro de los retos del TxC está en los pacientes pediátricos, tanto por la complejidad de las indicaciones como por las limitaciones en la obtención de donantes cardíacos óptimos. Esto último hace que muchos pacientes pediátricos lleguen al TxC tras haber tenido implantada una AVM de corta o media duración, como el EXCOR Berlin Heart[®]. También hay que destacar el mayor número de pacientes a los que se incluye en lista de espera y reciben trasplante afectos de cardiopatías congénitas, muchas de ellas complejas y con intervenciones quirúrgicas previas.

En el año 2006, con objeto de estandarizar la selección de pacientes para TxC, se realizó una conferencia de consenso de los Grupos de

Trasplante Cardíaco Españoles, en la que se especificaron los criterios de inclusión y exclusión para TxC (tabla 2)⁷.

Muchos pacientes incluidos en programas de TxC presentan una serie de factores de mal pronóstico que conllevan el riesgo de muerte súbita pese a tratamiento médico óptimo. Fármacos como los bloqueadores beta han reducido la tasa de muerte súbita en diferentes estudios publicados, y aun así sigue siendo la mayor causa de muerte de pacientes en NYHA III. La etiología más frecuente de la muerte súbita son las arritmias ventriculares malignas, seguidas de las bradiarritmias. Los implantes de DAI como prevención primaria de la muerte súbita en estos pacientes han aumentado significativamente en los últimos años. Hoy se incluye en lista de espera de TxC a muchos pacientes portadores de DAI solo o combinado con resincronización cardíaca.

Otro aspecto que destacar es el manejo de los pacientes con IC avanzada o *shock* cardiogénico aplicando sistemas de AVM provisionales o definitivos. Estas terapias suelen aplicarse como puente al TxC, a la recuperación, a la espera de tomar una decisión sobre la factibilidad de un TxC y, finalmente, como terapia definitiva o también llamada de destino. Los resultados actualmente obtenidos con el implante de AVM como terapia definitiva son esperanzadores, especialmente para pacientes no candidatos a TxC. La posibilidad de recuperar la función ventricular y permitir la retirada progresiva de estos soportes mecánicos intensificando la terapia farmacológica es una realidad. En un futuro los corazones bioartificiales y la aplicación de la terapia celular o génica a pacientes portadores de estos soportes podría evitar la decisión de indicar el TxC.

Se podría afirmar que existen pocas dudas de la eficacia del TxC para pacientes en NYHA IV o *shock* cardiogénico, pero está cada vez más en discusión la indicación de TxC para pacientes en NYHA III o relativamente estables. Hasta hace pocos años, se asumía que era clínicamente evidente la superioridad del TxC para este tipo de pacientes. No obstante, la limitación cada vez más importante del número de donantes cardíacos y el aumento de las listas de espera y las indicaciones urgentes hacen que la indicación de AVM como puente a la decisión y como terapia definitiva haya aumentado en los últimos años.

Finalmente, y con la experiencia acumulada, la indicación de re-TxC ha quedado limitada a los pacientes que presentan mayoritariamente enfermedad vascular del injerto (EVI). El uso de la AVM para otras indicaciones de re-TxC, como el fallo primario del injerto o el rechazo agudo con deterioro hemodinámico, ha permitido evitar muchas de las potenciales indicaciones de retrasplante por estas causas. En las primeras épocas, los resultados del re-TxC eran claramente peores que los del primer TxC. En los últimos años, conforme se ha

Tabla 2

Indicaciones para trasplante cardíaco según la conferencia de consenso de los grupos de trasplante cardíaco basada en ACC/AHA Practice Guidelines de 2005⁷

1. Indicaciones absolutas	Por deterioro hemodinámico debido a insuficiencia cardíaca
	<i>Shock</i> cardiogénico refractario al tratamiento
	Dependencia demostrada de soporte inotrópico intravenoso para mantener la adecuada perfusión de los órganos
	VO _{2máx} < 10 ml/kg/min habiendo alcanzado el umbral anaeróbico
	Isquemia miocárdica grave con limitación de la actividad normal y no susceptible de cirugía de revascularización o angioplastia percutánea
2. Indicaciones relativas	Arritmias ventriculares sintomáticas, recurrentes y resistentes a todas las modalidades terapéuticas
	VO _{2máx} 11-14 ml/kg/min (o el 55% del previsto) y limitación importante de la actividad funcional
	Isquemia inestable y recurrente no susceptible de otra intervención
3. Indicaciones insuficientes	Inestabilidad recurrente del equilibrio hídrico o la función renal no atribuible a incumplimiento del régimen terapéutico
	Baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo
	Antecedente de NYHA III-IV
	Arritmias ventriculares previas
	VO _{2máx} > 15 ml/kg/min (> 55% del previsto) sin otras indicaciones

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; VO_{2máx}: consumo máximo de oxígeno obtenido en ergometría con análisis de intercambio de gases.

ido seleccionado mejor a los pacientes, los resultados han mejorado y, según el registro de la ISHLT, la supervivencia al primer año es del 80% y a los 5 años, del 65%².

Cambios en la inmunología y la inmunosupresión

Los avances en el campo de la inmunosupresión han permitido controlar una de las más graves complicaciones del TxC, el rechazo agudo cardiaco celular mediado por linfocitos T. La aparición de fármacos inmunosupresores más específicos y seguros ha permitido hacer una terapia personalizada a cada paciente; además, se ha logrado un mejor control de las complicaciones infecciosas aplicando pautas intensivas de profilaxis para infecciones bacterianas, virales y fúngicas. La introducción de la CsA a principios de los años ochenta supuso un cambio sustancial en la supervivencia de los pacientes trasplantados. La estandarización de la biopsia endomiocárdica a partir de 1973 supuso también una mejor precisión diagnóstica del rechazo cardiaco. Ambas estrategias, inmunosupresión y diagnóstico precoz del rechazo, han permitido reducir la tasa de rechazo agudo celular hasta un 15%, cuando nos referimos a episodios que hayan precisado tratamiento u hospitalización².

El abordaje inmunosupresor en el TxC se basa en la triple terapia: anticalcineurínicos + antiproliferativos + esteroides. A esta pauta se asocia el tratamiento de inducción (TI), que depende de los diferentes protocolos hospitalarios, pero según el último registro de la ISHLT, se calcula que más de un 50% de los TxC reciben TI². En muchos casos, el TI se indica ante la presencia de insuficiencia renal (IR) preoperatoria o postoperatoria, con objeto de retrasar la administración de anticalcineurínicos, por su efecto nefrotóxico. Se usan actualmente dos tipos de TI: globulina antitimocítica (ATG) e inhibidores de los receptores de la interleucina 2 (basiliximab).

Los inhibidores de la calcineurina (ICN), la CsA y el tacrolimus (Tac) son la base de la inmunosupresión en el TxC. Ambos inhiben de forma específica e irreversible la fase precoz de activación de las células T bloqueando la transcripción de genes de varias citocinas, y ambos se metabolizan por la vía del CYP 3A4. Su mayor limitación son sus efectos adversos, que dependen de la concentración del fármaco en sangre, de ahí la necesidad crónica de monitorización farmacocinética de los fármacos inmunosupresores en todos los pacientes trasplantados. Los avances en los últimos años con el uso de la CsA se han basado en su monitorización farmacocinética determinando su concentración a las 2 h de la toma (C2). Los avances con Tac se basan en la nueva formulación retardada, que facilita la adherencia al tratamiento con una sola toma al día. En la actualidad tanto la CsA como el Tac parecen igualmente eficaces para la prevención del rechazo y la muerte, y su elección está mediada por los efectos adversos y las preferencias de cada centro trasplantador. No obstante, en el registro de la ISHLT se puede observar que el Tac se usa mayoritariamente (85%) como el ICN *de novo* en el TxC².

El uso de antiproliferativos como micofenolato mofetilo (MMF)/ácido micofenólico (MPA), que actúan inhibiendo la vía de la síntesis *de novo* de las purinas y bloqueando la proliferación de linfocitos T y B, ha superado claramente al de azatioprina (AZA). La mayor potencia inmunosupresora del MMF respecto a la AZA ha permitido establecer las estrategias de minimización de los ICN, de tal forma que es posible disminuir los títulos de la CsA a cotas impensables antes de usar MMF. La minimización de la CsA a < 100 ng/ml asociada a MMF en pacientes con TxC e IR significativa ha conseguido mejorar los parámetros de función renal en diversas series clínicas publicadas. Por último, hay evidencia de una posible acción protectora del MMF contra la enfermedad vascular del injerto (EVI) y la aparición de neoplasias.

Los corticoides son los primeros fármacos empleados como tratamiento inmunosupresor en el trasplante y, a pesar de que tienen múltiples efectos secundarios, hoy continúan formando parte de todos los regímenes de inmunosupresión en TxC *de novo*. Solo un 35% de los pacientes están sin esteroides al año de seguimiento, según el

registro de la ISHLT². Los pacientes candidatos a la retirada de corticoides serían aquellos con diabetes mellitus, osteoporosis, dislipemias graves, hipertensión no controlada, obesidad o riesgo de infecciones. Existen muchos trabajos sobre la minimización o la retirada de esteroides, pero siempre hay limitaciones por la elevada tasa de rechazos agudos relacionados con esa estrategia.

Finalmente, el impacto más evidente en los últimos años en el campo de la inmunosupresión en el TxC es el que ha tenido la introducción de los inhibidores de m-TOR: sirolimus (SRL) y everolimus (EVR). Estos fármacos actúan sobre la proliferación de los linfocitos T y B y de las células musculares lisas vasculares en una fase tardía del ciclo celular. El uso de SRL y EVR en el TxC se ha evaluado mediante estudios aleatorizados con pacientes *de novo* en combinación con CsA y comparados con AZA o MMF^{8,9}. En general hubo menos eventos, especialmente rechazo celular agudo. Otros hallazgos importantes fueron la reducción de la tasa de EVI valorada por un menor incremento del engrosamiento máximo de la íntima y la reducción significativa de la infección por citomegalovirus. Como contrapartida, hay un mayor efecto de nefrotoxicidad por ICN cuando se añade a la CsA un inhibidor de la m-TOR. En el primer ensayo clínico realizado con EVR, se observó que ambos grupos de pacientes con EVR (1,5 y 3 mg/24 h) tenían significativamente más creatinina que el grupo de AZA. El EVR se toleró bien en general, aunque hubo mayor incidencia de trombocitopenia en el grupo de 3 mg y aumento significativo de colesterol y triglicéridos en ambos grupos de EVR respecto a AZA⁸.

En otro estudio más reciente, Eisen et al mostraron que el EVR no era inferior en los pacientes que recibieron 1,5 mg con dosis bajas de CsA en comparación con dosis estándar de CsA y MMF en la variable principal combinada (rechazo agudo, rechazo agudo con deterioro hemodinámico, pérdida del injerto/retrasplante, muerte o pérdida del seguimiento)⁹. El grupo con la dosis de 3 mg de EVR se suspendió prematuramente debido al aumento de la mortalidad, especialmente entre los pacientes que recibieron TI con timoglobulina⁹.

Los efectos secundarios de los inhibidores de la m-TOR son bien conocidos. Entre las complicaciones importantes están el retraso en la curación de las heridas, el derrame pericárdico y el pleural. Otra complicación grave es la afección pulmonar en forma de neumonitis intersticial, que en ocasiones puede llegar a ser letal¹⁰. Entre los menos graves, destacan los edemas maleolares, el acné cutáneo, la diarrea, los trastornos hematopoyéticos y la hiperlipemia. En general, se podría afirmar que la limitación más importante para el desarrollo de estos fármacos en el campo del trasplante es la elevada tasa de efectos adversos, muchos de los cuales obligan a la retirada del fármaco.

Los grupos de TxC españoles han tenido amplia experiencia en el uso de inhibidores de la m-TOR, lo que ha llevado a consensuar su uso tanto en pacientes *de novo* como en conversiones más tardías, así como a la implementación de estrategias de inmunosupresión que usen estos fármacos para abordar las complicaciones tardías del TxC: EVI, nefrotoxicidad por ICN y neoplasias¹¹.

Cambios en el manejo clínico de las complicaciones tras el trasplante cardiaco

La propia fisiopatología del corazón trasplantado y, especialmente, la necesidad de una terapia inmunosupresora de por vida favorecen la aparición de enfermedades sobreañadidas durante el curso clínico del TxC, lo que obliga a un estricto control clínico de estos pacientes. Entre las complicaciones más importantes que suelen ser causa de gran morbimortalidad y cuyo abordaje es complejo, están: el rechazo cardiaco agudo celular y humoral, las infecciones, la EVI, la nefrotoxicidad por ICN y las neoplasias. Otros efectos secundarios relacionados mayormente con la inmunosupresión son: hipertensión arterial sistémica, dislipemia, diabetes mellitus *de novo*, osteoporosis, cataratas, alteraciones gastrointestinales y trastornos hematopoyéticos.

Rechazo

El rechazo celular agudo sigue siendo un problema clínico que conlleva un aumento sustancial de la inmunosupresión y obliga a su monitorización durante el primer año post-TxC. Diversos estudios han mostrado mayor incidencia en pacientes jóvenes, mujeres y con anticuerpos anti-HLA. Los avances se han centrado en la búsqueda del diagnóstico no invasivo del rechazo cardiaco mediante técnicas moleculares/genómicas (AlloMap[®]), técnicas que evalúan la función del linfocito T (Elispot[®], Immuknow[®]), análisis de micro-ARN o técnicas de imagen como la resonancia magnética.

El diagnóstico de rechazo agudo humoral (RAH) o mediado por anticuerpos ha mejorado en los últimos años gracias a los avances en la detección de anticuerpos anti-HLA específicos de donante y no anti-HLA, la clasificación estandarizada del diagnóstico clínico e inmunológico y los cambios histológicos e inmunológicos que se encuentran en las biopsias endomiocárdicas^{12,13}. Se considera que el diagnóstico histológico se establece mediante detección con marcadores de la activación del complemento en los capilares (C4d, C3d), mediante técnicas de inmunofluorescencia sobre tejido en fresco o congelado o mediante inmunohistoquímica. Su traducción morfológica es poco expresiva en las fases iniciales y se caracteriza por escasos cambios celulares intersticiales y de miocitos con hemorragia y edema. Cuando el proceso inflamatorio ya es evidente, la microscopía óptica muestra vasculitis con polimorfonucleares y macrófagos¹³.

El avance en el diagnóstico después de una conferencia de consenso en 2010 ha facilitado nuevos abordajes en el tratamiento del RAH con el uso específico de terapias dirigidas a la producción y la función de los anticuerpos¹². Aun así, el manejo de los pacientes con RAH es complejo, ya que suelen presentar disfunción ventricular izquierda y/o fisiología restrictiva que puede desencadenar IC importante, y en algunos casos se ha descrito la progresión acelerada de la EVI. Las terapias se basan en reducir la cantidad de anticuerpos anti-HLA específicos de donante (plasmaféresis, inmunoadsorción, inmunoglobulina i.v.), fármacos como rituximab y nuevas moléculas como bortezomib y eculizumab¹².

Infecciones

Los pacientes inmunodeprimidos tienen mayor riesgo de complicaciones infecciosas postrasplante. Es necesario mantener la inmunosupresión al grado más bajo posible para evitar un mayor riesgo de infección. Las infecciones causan una parte importante de la morbilidad de los pacientes con TxC. En el mundo, la incidencia de infecciones varía entre el 30 y el 60% y la mortalidad relacionada, del 4 al 15%. Dependiendo del tipo de agente, su frecuencia es en un 43-60% bacteriana, en un 40-45% viral y en un 8-14% fúngica/protozoica. Las infecciones más importantes se diagnostican durante los primeros 3 meses y las localizaciones más frecuentes son la pulmonar y en la zona quirúrgica. La infección por citomegalovirus es muy común en pacientes de TxC, con una incidencia que varía según las series entre el 60 y el 100%. Puede ser asintomática o causar problemas clínicos graves, como neumonía, enfermedad hepática, coriorretinitis, úlceras gastrointestinales, fiebre y leucocitopenia. También se ha postulado su posible relación con el rechazo agudo y la EVI. Los avances en el diagnóstico mediante la determinación de proteína C reactiva de citomegalovirus y los nuevos antivirales como valganciclovir han permitido estrategias de profilaxis universal en contraposición a la terapia preventiva, lo que sigue siendo un tema controvertido.

Ha habido otras importantes novedades en el campo de los fármacos antifúngicos con la introducción de las equinocandinas (anidulafungina, micafungina y caspofungina) y los nuevos azoles (voriconazol, posaconazol y ravuconazol), muy útiles en la profilaxis y el tratamiento de las candidiasis locales o sistémicas y la aspergilosis pulmonar e invasiva.

En la última década se ha asistido al aumento en la incidencia de infecciones causadas por bacterias Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos, como enterobacterias multirresistentes (MR), *Pseudomonas aeruginosa* MR y *Acinetobacter baumannii* MR. Estos microorganismos son causa de infecciones graves y tienen un mal pronóstico debido a la complejidad del tratamiento antibiótico necesario para eliminarlos.

Finalmente, la presencia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sin historia clínica de infecciones y con carga viral negativa no es ya una contraindicación absoluta para el TxC. En nuestro país ya se han realizado varios casos, y lo más importante es que hay nuevos fármacos antirretrovirales que no interfieren con los fármacos inmunosupresores, con lo que la monitorización farmacocinética, en este perfil de pacientes, se ha simplificado mucho.

Complicaciones a largo plazo tras el trasplante cardiaco

La EVI es una de las complicaciones más importantes que comprometen el éxito a largo plazo del TxC. Según el registro de la ISHLT, el 50% de los pacientes con TxC presentan algún grado de EVI a los 10 años del procedimiento². Ha habido avances importantes en los conocimientos sobre su etiopatogenia que ponen de relieve la importancia de la respuesta inmunitaria tanto innata como adaptativa. La afección vascular en la EVI es el resultado de lesiones endoteliales acumuladas, inducidas tanto por la respuesta aloinmunitaria como por otra serie de daños no inmunitarios: isquemia-reperfusión, infecciones virales y trastornos metabólicos. Todo ello en un entorno fisiopatológico en el que hay gran alteración de todos los mecanismos de protección y reparación vascular endotelial. La ecografía intravascular (IVUS) sigue siendo el método más sensible para la detección de la EVI. El engrosamiento progresivo de la íntima durante el primer año post-TxC, diagnosticado por IVUS, identifica a los pacientes con riesgo elevado de futuros eventos cardiovasculares. No obstante, las limitaciones económicas del uso de IVUS han hecho que se siga practicando coronariografías diagnósticas habitualmente. Recientemente se ha estandarizado el diagnóstico de la EVI mediante coronariografía con la nueva guía de la ISHLT¹⁴. El futuro del diagnóstico está en la detección no invasiva de la EVI por técnicas de imagen como la tomografía computarizada multicorte, el uso de biomarcadores (micro-ARN) y la genética. El abordaje de la EVI se basa en la prevención y el tratamiento una vez diagnosticada. En la mayoría de los centros de TxC, se está usando estatinas de forma generalizada, no solo como hipolipemiantes, sino por su efecto de inmunomodulación vascular endotelial. Por otra parte, el uso de fármacos inmunosupresores como MMF y los inhibidores m-TOR ha mostrado reducciones de la EVI, especialmente cuando se usan en pacientes con TxC *de novo*. En la EVI establecida, hay muchos estudios que evalúan los cambios a un inhibidor de m-TOR, ya sea con ICN o con MMF. En nuestro país se han realizado importantes estudios, como el EVEROSTAT, que han evaluado el uso de EVR en la EVI establecida. Los resultados mostraron que el uso de EVR + CsA no modificaba los eventos cardiovasculares mayores ni la mortalidad, mientras que sí había cambios significativos en menor progresión de la EVI determinada por IVUS. La experiencia global en este campo, a día de hoy, va a favor del uso precoz de los inhibidores de m-TOR (dentro del primer año post-TxC) para tratar de evitar el desarrollo de la EVI. La revascularización coronaria estándar mediante *stent* o cirugía de *bypass* es aplicable a la EVI, pero no se ha demostrado un beneficio en la supervivencia a largo plazo con este abordaje. Hay tres líneas de investigación para la prevención de la EVI que se basan en los inhibidores de los factores de crecimiento endoteliales y las citocinas, la terapia celular y la inducción de tolerancia mediante la modulación inmunitaria del receptor.

La nefrotoxicidad, con algún grado de insuficiencia renal, afecta al 68,4% de los pacientes de TxC a los 10 años. De estos, un 6% está en diálisis y el 3,6% ha recibido trasplante renal². La expresión clínica de la nefrotoxicidad por ICN puede ser aguda o crónica. La forma aguda

se presenta como una disfunción renal aguda transitoria, mientras que en la forma crónica aparece un deterioro progresivo del filtrado glomerular (FG), asociado frecuentemente a hipertensión arterial y más raramente a proteinuria o microangiopatía trombótica. La nefrotoxicidad crónica es la más relevante desde el punto de vista clínico, y se caracteriza por una lesión vascular funcional, seguida de la lesión histológica y finalmente fibrosis intersticial. La nefrotoxicidad crónica se caracteriza por IR progresiva, hipertensión y, en ocasiones, proteinuria; está claramente relacionada con mal pronóstico y mala evolución si no se aborda precozmente. Hay muchos factores relacionados con su presencia, pero entre los más importantes están la IR pre-TxC, la vasculopatía periférica, los fármacos nefrotóxicos, la hipertensión, los factores genéticos y, sobre todo, el uso de ICN.

Puesto que los ICN (CsA y Tac) son, en gran parte, la causa de este grave problema, el abordaje clínico debe incluir pautas de reducción o minimización o de retirada de estos fármacos. La incorporación del MMF, que es un fármaco no nefrotóxico, al arsenal terapéutico del trasplante de órganos sólidos facilitó las estrategias de minimización de los ICN. Estudios experimentales han mostrado efecto beneficioso del MMF en la arteriopatía aferente inducida por la CsA; asimismo, se observó una reducción del factor de crecimiento tumoral beta 1 (TGF- β 1), que sería la causa de la extensa fibrosis de la nefropatía crónica por ICN. En los últimos años el uso de inhibidores de m-TOR (SRL o EVR) también forma parte de las estrategias de minimización, ya que, al igual que el MMF, no son nefrotóxicos. La otra estrategia para abordar la nefrotoxicidad es la suspensión de los ICN, de los que la mayor experiencia publicada es de los inhibidores de m-TOR. La evidencia clínica orienta a que este abordaje, al igual que la minimización, es más eficaz cuanto más precoz y cuando la función renal está moderadamente reducida.

Tanto SRL como EVR se han evaluado en registros de pacientes con TxC y nefrotoxicidad, que han aportado importante información clínica, y en eso los grupos de TxC españoles han sido pioneros¹⁵. La estrategia de suspensión de los ICN conlleva un riesgo importante de rechazo cardiaco, por lo que se aconseja hacer biopsias endomiocárdicas de control tras la suspensión de los ICN¹⁵.

Una gran amenaza para la supervivencia a largo plazo de los pacientes con TxC son las neoplasias. Se sabe que la inmunosupresión favorece el desarrollo de neoplasias y estimula la activación de virus oncogénicos. Las neoplasias se han convertido en la segunda causa de muerte a largo plazo de los pacientes con TxC. A los 10 años un 30% de los pacientes tienen algún tipo de cáncer²: el 63% de piel, el 30% de órganos sólidos y el 7% linfomas. El RR de sufrir un linfoma de tipo B es 300 veces mayor que el de la población general, especialmente para los pacientes que no han tenido contacto con el virus de Epstein-Barr y reciben un órgano de un donante con ese virus. Los factores de riesgo de cáncer en la población general son igualmente aplicables a la población trasplantada, pero esta está en mayor riesgo con los mismos factores. La detección precoz es la acción más importante, ya que la mortalidad, a pesar de un tratamiento agresivo, es muy alta. Esta se debe tanto al propio cáncer como a la mayor incidencia de rechazo agudo celular secundario a la obligada reducción o suspensión de parte de la inmunosupresión cuando se presenta un cáncer. La introducción de los inhibidores de m-TOR en la farmacoterapia del TxC facilitó el abordaje terapéutico de estos pacientes. Hay importantes evidencias del efecto antineoplásico de estos fármacos, por lo que han sido la base para todas las estrategias inmunosupresoras que se han aplicado a los pacientes con TxC que sufren un cáncer y también para pacientes con historia de cáncer curado antes del TxC. La gran aportación al conocimiento sobre la asociación entre cáncer y TxC es el Registro Español de Tumores Post-Trasplante Cardiaco¹⁶. Algunos de los hallazgos clave de este registro, aparte de ser el más extenso y completo publicado hasta la fecha, son la reducción en la incidencia de linfomas inducidos por el TI con el uso de profilaxis antiviral, la relación entre las diferentes áreas geográficas según la exposición solar y la incidencia de cáncer cutáneo, la mayor incidencia de cáncer

post-TxC en pacientes con antecedentes de cáncer antes del trasplante y la caracterización epidemiológica y clínica del cáncer de pulmón en el TxC.

Otras complicaciones relacionadas con el trasplante cardiaco

Posiblemente, desde el punto de vista clínico, la hipertensión arterial sea el apartado de más interés en relación con hiperactividad neurohormonal propia de la IC, que persiste meses después del TxC. El 72,3% de los pacientes trasplantados tienen hipertensión en el año de seguimiento y el 92,2%, a los 5 años². Su etiología es multifactorial: hipertensión previa, efecto de la inmunosupresión, simpaticotonía y nefrotoxicidad. No obstante, y a la vista de los conocimientos actuales, la pérdida del control reflejo cardiorrenal secundaria a la denervación cardiaca es un factor muy determinante en la incapacidad para suprimir el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), por lo que es causa de la hipertensión y la anómala homeostasis de fluidos post-TxC. Se ha postulado que el efecto hipertensivo de los ICN (CsA y Tac) se debería al aumento de la resistencia vascular sistémica secundaria a la vasoconstricción arterial generalizada. El abordaje terapéutico se basa en minimizar los ICN y el uso de antagonistas neurohormonales como enalapril o losartán.

La hiperlipemia es una alteración metabólica muy frecuente (el 87,8% a los 5 años) y de etiología multifactorial². Es difícil precisar la importancia relativa de cada factor, pero la dieta rica en grasas, la predisposición genética y los fármacos inmunosupresores tienen un papel primordial, especialmente los esteroides y los ICN (CsA y Tac). La repercusión clínica de la hiperlipemia en el TxC se relaciona con el desarrollo de la EVI. El abordaje terapéutico incluye la utilización de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y cambios en la inmunosupresión, como la reducción o supresión de los esteroides.

La incidencia de diabetes mellitus alcanza a los 5 años al 38,1% de los pacientes con TxC². Al igual que ocurre con la hiperlipemia, la etiopatogenia está relacionada con el uso de corticoides, CsA y, especialmente, Tac. Su presencia es causa de morbilidad (infecciones) y también se relaciona con la EVI. La terapia es la habitual de los pacientes diabéticos, y los cambios de inmunosupresión se dirigen a la retirada de esteroides y la sustitución del Tac por otros inmunosupresores.

Finalmente, hay que señalar otro tipo de complicaciones, relativamente frecuentes, que alteran gravemente la calidad de vida de los pacientes trasplantados y se relacionan con la terapia inmunosupresora: neurotoxicidad, osteoporosis, cataratas y complicaciones digestivas.

EL FUTURO DEL TRASPLANTE CARDIACO Y LA ASISTENCIA VENTRICULAR MECÁNICA

El TxC ha sido hasta hace pocos años el único tratamiento que puede mejorar el pronóstico de pacientes con *shock* cardiogénico o IC avanzada. No obstante, la realidad mundial muestra que el TxC tiene una limitación fundamental, la donación de órganos, por lo que solo podrá aplicarse a un reducido número de pacientes. Si se dice que la IC es la epidemia del siglo XXI, la respuesta a este reto ha de ser otra que la indicación de TxC. De ahí que cada vez haya más debate en la comunidad científica sobre si hoy la primera indicación para un paciente con IC avanzada tendría que ser una AVM de larga duración. En los inicios de la AVM, sus indicaciones se enfocaron esencialmente en los pacientes con *shock* cardiogénico e IC refractaria al tratamiento médico y otros medios mecánicos como el balón de contrapulsación intraaórtico. El implante de AVM de corta duración (ECMO y Levitronix-Centrimag) permite mantener la hemodinámica y la perfusión multiorgánica de estos pacientes y mejorar su supervivencia. La estrategia de uso de estos soportes mecánicos ha sido sobre todo temporal como puente al trasplante, a la recuperación o a la decisión en pacientes con *shock* cardiogénico después de un infarto agudo de miocardio, tras miocarditis, tras cardiomiopatía o por miocardiopatía dilatada. En

los últimos años, la opción de implantar nuevos dispositivos de AVM de flujo continuo para soporte del ventrículo izquierdo (como Heart Mate-II®, INCOR Berlin Heart® o HeartWare®) ha hecho que se incorpore una nueva estrategia en la indicación: terapia con AVM definitiva o como terapia de destino. Con la mejora de esta técnica, se consiguieron resultados excelentes, y en los primeros estudios publicados sobre Heart Mate-II® se lograron supervivencias a 1 y 2 años del 68 y el 58% respectivamente¹⁷. A pesar de la mejora en supervivencia, los problemas en relación con los dispositivos (durabilidad, infecciones, hemorragias, trombosis, mala calidad de vida y costes) han limitado la generalización del implante de AVM como soporte del ventrículo izquierdo.

La complejidad en la toma de decisiones hace que la selección del candidato para esta AVM de flujo continuo para soporte de ventrículo izquierdo sea de vital importancia. Se ha de hacer una evaluación exhaustiva del ventrículo derecho, descartar enfermedades que limiten la expectativa y analizar aspectos clave del paciente, ya que este tendrá que colaborar activamente en el control del dispositivo y realizar un programa intensivo de rehabilitación cardiaca. Para algunos pacientes, en caso de reversibilidad de la contraindicación inicial al TxC, se puede retomar la decisión del trasplante, y en otros casos se puede llegar a retirar definitivamente el dispositivo por mejora de la función cardiaca.

La indicación de implantar un sistema de AVM y el momento idóneo la debe tomar conjuntamente un equipo multidisciplinario (cardiólogo con especialidad en IC avanzada y TxC, cirugía cardiaca, cardiólogos de unidad coronaria o médicos intensivistas).

Dado el constante crecimiento de estos dispositivos de AVM como terapia definitiva, se decidió la creación del *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS). Este registro comenzó su recogida de datos prospectiva en 2006 y ha hecho un papel decisivo en la estandarización de las definiciones de los perfiles de los pacientes y los resultados adversos. Para ello, la indicación de AVM según el perfil clínico del paciente de acuerdo con la nueva clasificación de INTERMACS se haría en siete categorías, de la 1, situación de *shock* cardiogénico, a la 7, paciente ambulatorio. El último registro INTERMACS, con más de 10.000 pacientes, destaca el crecimiento de las bombas de flujo continuo (Heart Mate II® y HeartWare®), que consiguen supervivencias del 80 y el 70% a 1 y 2 años¹⁸.

CONSIDERACIONES FINALES

Treinta años después, se puede afirmar que el TxC es una terapia eficaz, segura, consolidada y con excelentes resultados clínicos. En las últimas décadas ha habido importantes avances en todas las áreas del TxC. Aun así, el TxC sigue teniendo grandes retos en la mejora de la monitorización inmunológica, las pautas y los fármacos inmunosupresores que desencadenen una mejor tolerancia al injerto y profundizar en las técnicas de preservación de órganos que permitan aumentar el número de donantes óptimos para el TxC.

En los últimos años ha habido grandes cambios organizativos y la mayoría de los centros de TxC de nuestro país se han convertido en unidades multidisciplinarias para la evaluación, el tratamiento y el control de los pacientes con IC avanzada. Hay muchas opciones tanto médicas como quirúrgicas y están disponibles los últimos cambios tecnológicos en este sector. El TxC es una de las mejores opciones para la IC avanzada, pero esta técnica quirúrgica seguirá limitada por la falta de donantes cardiacos y las complicaciones debidas a la inmunosupresión crónica. Por lo tanto, el TxC podría quedar hoy como la opción al final de la escalada terapéutica: manejo médico, resincronización cardiaca o DAL, tratamientos percutáneos valvulares y AVM.

Finalmente, hay que abordar el problema en la base de la IC, es decir, avanzar en el conocimiento de su fisiopatología, controlar mejor todos los factores de riesgo cardiovascular y precisar de manera más ajustada el pronóstico de los pacientes con IC. Pero sobre todo hay que saber implicar a todos los profesionales de la sanidad en la prevención y el diagnóstico precoz de la IC, para que juntos podamos decir que la epidemia del siglo XXI está controlada y en clara remisión.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Rider AK, Copeland JG, Hunt SA, Mason J, Specter MJ, Winkle RA, et al. The status of cardiac transplantation, 1975. *Circulation*. 1975;52:531-9.
- Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:965-78.
- González-Vilchez F, Gómez-Bueno M, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Arizón JM, Martínez-Sellés M, et al. Registro Español de Trasplante Cardiaco. XXIV Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante Cardiaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2012). *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:973-82.
- Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J, et al. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041-9.
- Lower RR, Shumway NE. Tissue transplantation. Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum*. 1960;11:18-9.
- Deng MC, De Meester JM, Smits JM, Heinecke J, Scheld HH. Effect of receiving a heart transplant: analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by heart failure severity. Comparative Outcome and Clinical Profiles in Transplantation (COCPIT) Study Group. *BMJ*. 2000;321:540-5.
- Crespo Leiro MG, Almenar Bonet L, Alonso-Pulpón L, Campreciós M, Cuenca Castillo JJ, De la Fuente Galván L, et al. Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardiaco. *Rev Esp Cardiol*. 2007;7 Supl B:4-54.
- Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaepler HA, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2003;349:847-58.
- Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, Pauly DF, Kfoury A, Ross H, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. *Am J Transplant*. 2013;13:1203-16.
- Manito N, Kaplinsky EJ, Bernat R, Roca J, Castells E, Serrano T, et al. Fatal interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in a heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:780-2.
- Manito N, Delgado JF, Crespo-Leiro MG, González-Vilchez F, Almenar L, Arizón JM, et al. Clinical recommendations for the use of everolimus in heart transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2010;24:129-42.
- Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, Reichenspurner H, Angelini A, Berry G, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:252-69.
- Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:1147-62.
- Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:717-27.
- Gonzalez-Vilchez F, Vazquez de Prada JA, Paniagua MJ, Gomez-Bueno M, Arizon JM, Almenar L, et al. Use of mTOR inhibitors in chronic heart transplant recipients with renal failure: calcineurin-inhibitors conversion or minimization? *Int J Cardiol*. 2014;171:15-23.
- Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpón L, Vázquez de Prada JA, Almenar L, Arizón JM, Brossa V, et al. Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant*. 2008;8:1031-9.
- Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361:2241-51.
- Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33:555-64.