

Selección y evaluación de pacientes candidatos a trasplante cardíaco

Pablo F. Castro, Robert C. Bourge*, Jorge E. Jalil y José A. Martínez

Departamento de Enfermedades Cardiovasculares. Hospital Clínico Universidad Católica de Chile.

*Division of Cardiovascular Disease. Department of Medicine. University of Alabama at Birmingham. EE.UU.

análisis de supervivencia / bioquímica / calidad de vida / consumo de oxígeno / factores pronósticos / fibrilación auricular / hemodinámica / hipertrofia cardíaca / insuficiencia cardíaca / miocardiopatía congestiva / mortalidad / pruebas de esfuerzo

El trasplante cardíaco es una terapia establecida para pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. En pacientes seleccionados se asocia a una significativa mejoría de la supervivencia y de la calidad de vida. El limitado número de donantes, los costes del trasplante cardíaco y la necesidad de seguimiento médico con morbilidad asociada hacen que este recurso deba ser utilizado en los pacientes adecuados. Se revisan las indicaciones y contraindicaciones actuales para el trasplante cardíaco, así como las consideraciones en la evaluación pretrasplante.

Palabras clave: *Trasplante. Insuficiencia cardíaca. Pacientes. Selección.*

SELECTION AND EVALUATION OF PATIENTS FOR CARDIAC TRANSPLANTATION

Cardiac transplantation is now a well-accepted therapy for patients with advanced heart failure. In appropriately selected recipients, it has shown to significantly improve the survival and quality of life. The shortage of appropriate cardiac donor hearts, the costs of cardiac transplantation and its associated long-term medical follow-up, and the potential morbidity and mortality associated with the procedure and with life after transplantation mandates the judicious application of cardiac transplantation to appropriate recipients. A review of current indications, contraindications and evaluation of patients for cardiac transplantation is presented.

Key words: *Transplantation. Heart failure. Patients. Selection.*

(Rev Esp Cardiol 1999; 52: 604-616)

INTRODUCCIÓN

El trasplante cardíaco ha dejado de ser considerado un procedimiento experimental y ha emergido como la terapia de elección en pacientes con una cardiopatía severa irreversible refractaria a tratamiento médico. La incidencia de insuficiencia cardíaca (IC), indicación primaria de trasplante, aumenta con la edad y afecta a alrededor de 400.000 personas/año en los EE.UU.¹. De estos pacientes, alrededor de 3.600 son incluidos en lista de espera de trasplante durante año y sólo de 2.000 a 2.500 son sometidos a trasplante cada año, de lo que se desprende la necesidad de limitar esta alternativa de tratamiento a pacientes con el mayor riesgo de fallecer si no son sometidos a trasplante y a su vez obtengan el mayor beneficio de esta intervención.

La primera consideración en la evaluación de un candidato a trasplante es determinar si existen condiciones potencialmente reversibles que, al ser eliminadas, podrían hacer innecesario el mismo. Cuando no existe una condición reversible se deben evaluar el riesgo del paciente y la indicación o contraindicación del trasplante.

CONDICIONES POTENCIALMENTE REVERSIBLES

1. Cardiopatía isquémica. La revascularización coronaria puede eliminar la necesidad de un trasplante cardíaco en pacientes con isquemia y viabilidad miocárdica con adecuados lechos distales². En estos pacientes la mejoría clínica es frecuentemente mayor que lo esperado para el aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). En la **tabla 1** se exponen las consideraciones de revascularización miocárdica en pacientes con mala función del ventrículo izquierdo (VI).

Correspondencia: Dr. P.F. Castro.
Silvina Hurtado, 1713 apto. 403. Santiago. Chile.
Correo electrónico: pcastro@osler.med.puc.cl

TABLA 1
Evaluación de revascularización en pacientes con disfunción ventricular izquierda

Evaluar la presencia de arterias coronarias susceptibles de <i>bypass</i> o angioplastia
Evaluar la extensión de miocardio viable en la distribución de las arterias susceptibles de revascularización
Considerar la experiencia del equipo quirúrgico o de angioplastia en presencia de disfunción ventricular izquierda severa (p. ej., fracción de eyección ventricular izquierda menor del 25%)
Considerar otros factores de riesgo de muerte post- <i>bypass</i> coronario (edad, sexo, condiciones comórbidas, cirugías de revascularización previas, enfermedad valvular, etc.)
Considerar el uso de soporte hemodinámico durante la angioplastia (IABP o <i>bypass</i> percutáneo)
Si existe disfunción ventricular severa, considerar y discutir en la evaluación preoperatoria el posible uso de asistencia ventricular izquierda y alternativa de trasplante cardíaco (educación del paciente y consentimiento informado)

IABP: balón de contrapulsación intraórtico. Adaptada de Castro P, Bourge RC, Foster RE. Evaluation of hibernating myocardium and coronary artery revascularization for the patient with ischemic cardiomyopathy. *Am J Med* 1998; 104: 69-77.

2. Miocardiopatía dilatada no isquémica e IC de inicio reciente. Una corta duración de los síntomas de IC está asociada a una mayor probabilidad de alivio espontáneo. Un estudio demostró que los síntomas de IC mejoraron en 6/11 de los pacientes (50%) cuando la duración de los síntomas era inferior a 7 meses sin observarse mejoría en ningún paciente con síntomas de más de 7 meses de evolución³. En otro estudio, 16/55 pacientes (29%) con síntomas de menos de 12 meses de evolución mejoraron en comparación con 17/114 pacientes (15%) con síntomas de más de 12 meses⁴. La probabilidad de mejoría fue mayor en aquellos pacientes con síntomas de menos de 3 meses de evolución y en los que tenían un menor grado de dilatación VI, insuficiencia mitral y compromiso hemodinámico⁵. Sin embargo, los pacientes con miocardiopatía de inicio reciente requieren una vigilancia cuidadosa y terapia médica agresiva porque su mortalidad precoz es elevada^{6,7}. Así, si la condición clínica se deteriora, estos pacientes deben incluirse en la lista de trasplante.

3. Valvulopatías severas. En estos casos debe evaluarse la posibilidad de reemplazo valvular o procedimientos de reparación valvular y el riesgo-beneficio de esta terapia con respecto al trasplante.

a) Los pacientes con estenosis mitral rara vez son considerados para trasplante debido a que aun existiendo severa hipertensión pulmonar y clase funcional (CF) IV tienen una excelente evolución con el recambio valvular mitral^{8,9}.

b) La mayoría de los pacientes con estenosis aórtica y depresión severa de la función VI se benefician de

recambio valvular aórtico^{9,10}; sin embargo, un pequeño grupo de pacientes con disfunción VI muy avanzada y gradiente transvalvular aórtico bajo sin una disminución severa del área valvular pueden tener una miocardiopatía asociada y puede considerarse la opción de trasplante⁹.

c) En pacientes con insuficiencia valvular aórtica e IC, la cirugía valvular mejora los síntomas, aumenta la supervivencia y previene la disfunción VI irreversible¹¹. Pese a depresión importante de la función VI (volumen sistólico VI > 60 ml/m² y fracción de eyección [FE] < 45%), el reemplazo valvular no debe ser postergado. El reemplazo valvular puede ser realizado cuando la FEVI exceda del 20-30%. En estos casos si el deterioro funcional es menos prolongado, los resultados de la cirugía son mejores^{12,13}.

d) Con respecto a la insuficiencia mitral asociada a mala función VI, el recambio mitral se asocia a un alto riesgo de mortalidad¹⁴. Se ha demostrado, sin embargo, que la plastia mitral con conservación del aparato subvalvular permite preservar la función ventricular disminuyendo el riesgo de IC postoperatoria. La conservación del aparato subvalvular debería realizarse incluso cuando se efectúa reemplazo valvular. Es interesante considerar que algunos grupos han obtenido buenos resultados quirúrgicos en pacientes con insuficiencia mitral secundaria a miocardiopatía dilatada y muy baja FEVI¹⁵. Aunque la supervivencia del reemplazo valvular no es buena cuando existe enfermedad coronaria asociada, se puede esperar una mejoría postoperatoria aun en pacientes con fallo cardíaco avanzado, cuando el índice cardíaco es superior a 1,5 l/min/m² y la FE es superior al 35%. Otros factores asociados a mal pronóstico son la edad avanzada, el índice cardiorácico superior al 50%, y la CF preoperatoria III-IV¹⁴.

En pacientes con insuficiencia mitral o aórtica las determinaciones de VO_{2máx} pueden ser de utilidad en la decisión de trasplante¹⁶.

4. En caso de arritmias supraventriculares, como fibrilación auricular, se deben realizar intentos de restaurar el ritmo sinusal y/o controlar una respuesta ventricular excesiva. El control de esta arritmia, encontrada en el 20-30% de los pacientes remitidos para trasplante, usualmente produce un alivio clínico y hemodinámico significativo. La amiodarona es útil en la restauración y mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con IC¹⁷; si el ritmo sinusal no puede ser obtenido, la amiodarona combinada con digital y, en algunos casos, con betabloqueadores pueden evitar el aumento excesivo de la frecuencia cardíaca durante ejercicio leve. En casos seleccionados la ablación del nodo auriculoventricular y el implante de marcapasos pueden mejorar los síntomas y la función ventricular.

5. Control de otras causas precipitantes de IC como el seguimiento del tratamiento médico, la dieta y el

consumo de alcohol. Este último, aun en cantidades moderadas, debe ser evitado.

6. Tratamiento médico insuficiente o inadecuado. En un número importante de pacientes remitidos para trasplante cardíaco es posible optimar la terapia médica de la IC y así evitar o postergar la indicación de trasplante. Es importante la restricción de sal y en algunos casos la restricción de líquidos y el control de peso diario. En la mayoría de los casos los pacientes deben recibir un antagonista de la enzima convertidora de la angiotensina, diuréticos y digital¹. El tratamiento con vasodilatadores, incluyendo inhibidores de la enzima convertidora o la asociación de vasodilatadores, debe ser optimizado. Con respecto a este punto es importante señalar que el uso de vasodilatadores en altas dosis, incluso en dosis mayores a las convencionales, y en algunos casos la asociación de ellos produce una mejoría de los síntomas, aumento de FE, disminución de las presiones de arteria pulmonar y un pronóstico más favorable^{18,19}. En casos de intolerancia a inhibidores de la enzima convertidora (tos) pueden ser utilizados los antagonistas de la angiotensina II²⁰. En pacientes con fallo cardíaco derecho debe considerarse el uso de espironolactona. Recientemente, se ha demostrado que la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora, captopril, con espironolactona es bien tolerada en pacientes con IC en CF III-IV y función renal preservada. Esta combinación se asoció a un 27% de disminución de la mortalidad global y a un 34% menos de hospitalizaciones por IC (estudio RALES, presentado en American Heart 98). De forma interesante, en este trabajo, en que los pacientes fueron estrictamente monitorizados, el riesgo de hiperpotasemia no fue significativo.

En casos de insuficiencia renal que limite la utilización de inhibidores de la enzima convertidora o antagonistas de la angiotensina II, la asociación de hidralazina-isosorbida resulta adecuada¹.

Si bien el uso de betabloqueadores se asocia a una mejoría del remodelamiento VI y de la morbimortalidad en pacientes con IC^{21,22}, la experiencia con el empleo de betabloqueadores en pacientes con IC avanzada (CF IV) es limitada. Éstos deben iniciarse en dosis bajas y con incrementos graduales, siempre y cuando el paciente esté compensado y en ausencia de congestión pulmonar. Recientemente, en el estudio CIBIS II, 2.647 pacientes con IC CF III-IV y FEVI $\leq$ 35% fueron aleatorizados a bisoprolol (betabloqueador β_1 selectivo) o placebo; todos los pacientes recibieron tratamiento con diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora²³. El estudio finalizó prematuramente debido a una reducción de la mortalidad global y de la muerte súbita en el grupo asignado a tratamiento con bisoprolol (el 11,8 frente al 17,3% y el 3,6 frente al 6,3%, respectivamente). Además, se observó una reducción en las hospitalizaciones por IC en el grupo tratado con bisoprolol. En resumen, hasta ahora el

efecto beneficioso de los betabloqueadores se ha observado cuando se utilizan en pacientes compensados y en asociación con una terapia estándar que incluye inhibidores de la enzima convertidora.

INDICACIONES PARA TRASPLANTE CARDÍACO

El trasplante cardíaco debe estar limitado a los pacientes que se beneficiarán más de esta opción terapéutica, con una mejora significativa de la calidad y de la expectativa de vida. El trasplante no es una cura quirúrgica e implica un complejo tratamiento y la necesidad de seguimiento médico frecuente. Por otro lado, con este procedimiento existe la posibilidad de morbimortalidad asociada y, además, hay un número limitado de potenciales donantes, lo que hace del trasplante un recurso valioso que debe ser usado de forma juiciosa.

Cuando nos referimos a la selección de candidatos es necesario distinguir entre pacientes a los que se recomienda una evaluación para determinar la posibilidad de trasplante y los que finalmente pasarán a formar parte de la lista de espera de trasplante.

La combinación de mejora de la supervivencia y calidad de vida resulta obvia en pacientes con IC congestiva avanzada que requieren inotropos y se encuentran en unidades de cuidados intensivos. Un desafío mayor es identificar a los pacientes ambulatorios. En estos casos, la decisión de poner en lista de trasplante es multifactorial y compleja, e implica tanto aspectos científicos como éticos. Merecen una consideración especial los pacientes con cardiopatía isquémica ya que, por el curso inestable y la naturaleza cambiante de la enfermedad, es difícil prevenir la mortalidad, a diferencia de lo que sucede con la etiología no isquémica. Esta información es relevante, ya que en condiciones clínicas o hemodinámicas similares los pacientes con disfunción VI y enfermedad coronaria deben tener prioridad en la lista de trasplante cuando la revascularización no es posible²⁴.

FACTORES A EVALUAR EN LA INDICACIÓN DE TRASPLANTE CARDÍACO

Síntomas

Pacientes con IC congestiva y síntomas CF IV o síntomas en reposo a pesar de terapia médica optimada con una supervivencia inferior al 50% al año deben ser considerados para trasplante. Por supuesto, esto incluye a pacientes que son dependientes de inotropos o de soporte mecánico del corazón²⁵.

En un estudio de 256 pacientes ambulatorios con síntomas CF IV y FEVI $\leq$ 25%, el 50% fallecieron o su condición se deterioró requiriendo hospitalización continua en espera de donante²⁶. En pacientes con sín-

tomas CF IV que requieren inotropos, soporte mecánico del corazón o en aquellos con evidencia de congestión pulmonar, la mortalidad al año es cercana al 50%, por lo que deben ser considerados para trasplante²⁷. Pacientes con síntomas CF III tienen una supervivencia al año entre el 30 y el 70%, por lo que también deben ser evaluados para la posibilidad de trasplante²⁵.

La evidencia de isquemia miocárdica ya sea sintomática (angina refractaria) o detectada por medios no invasivos (gammagrafía con talio, ecocardiografía de estrés, etc.) no susceptible de revascularización es predictora de un mal pronóstico. Pacientes con taquicardia ventricular sostenida, refractaria a terapia (incluyendo los desfibriladores implantables) deben ser remitidos para el trasplante^{24,25}.

Capacidad física y consumo máximo de oxígeno (VO_{2max})

Existe una relación entre la capacidad de ejercicio y la supervivencia en pacientes con IC. En general una capacidad de ejercicio ≤ 5 o 6 METS identifica a un subgrupo de alto riesgo^{28,29}. Una limitación de estos estudios ha sido que los eventos evaluados incluyen no sólo la mortalidad sino también otros eventos, como angina, infarto, etc. Además, la duración del ejercicio varía en mediciones repetidas.

El test de ejercicio con análisis de gases espirados ha sido utilizado para eliminar esta variabilidad y tener una aproximación más objetiva en la selección de pacientes. La medición del VO_{2max} y del umbral anaeróbico ha probado ser objetivo, reproducible, seguro, y un método no invasivo para caracterizar la reserva cardíaca^{15,24,30-32}. El consumo de oxígeno *peak* medido durante el esfuerzo máximo (VO_2 *peak* o *max*) es una medida muy objetiva de la capacidad funcional y reserva cardíaca, y la determinación de VO_{2max} ha sido un predictor importante de mortalidad cuando se combina con variables clínicas o hemodinámicas^{33,34}.

En un estudio el VO_{2max} fue usado para evaluar a pacientes ambulatorios en espera de un trasplante³¹. Se identificó a tres grupos. La supervivencia a un año para los pacientes con VO_{2max} superior a 14 ml/kg/min fue del 94%. La supervivencia fue menor para pacientes con $VO_{2max} \leq 14$ ml/kg/min: el 70% para pacientes aceptados para trasplante y el 47% para los rechazados. Los tres grupos tenían CF, FEVI e índice cardíaco similares.

En pacientes con $VO_{2max} \leq 14$ ml/kg/min es de importancia demostrar que el test de ejercicio fue máximo (es decir, que se alcanzó el umbral anaeróbico). Isquemia y arritmias cardíacas pueden ser causa de interrupción prematura del test de esfuerzo y de un valor de VO_2 alterado. Un valor ≤ 14 ml/kg/min ha sido utilizado como punto de corte en la selección de pacientes para trasplante cardíaco. Sin embargo, el VO_{2max} está influido por otros factores como sexo,

edad, peso o forma de ejercicio y por factores extracardíacos como la condición física muscular. Esto explica que en ocasiones cualquier punto entre 10 y 15 ml/kg/min pudiese representar un valor adecuado en la toma de esta decisión, especialmente cuando se utilizan otros factores pronósticos³⁵.

Pacientes con VO_{2max} superior a 16 ml/kg/min tienen una mortalidad inferior al 15% al año y en general no deberían ser sometidos a trasplante; por contra, cuando el VO_{2max} es inferior a 10-12 ml/kg/min la supervivencia con tratamiento médico es inferior al 40-50% al año, por lo que en lo posible debieran ser sometidos a trasplante. En valores intermedios de VO_{2max} (12-14 ml/kg/min), debieran considerarse otros indicadores de severidad y pronóstico. Para una correcta utilización de este test es necesario destacar que los pacientes deben ser evaluados con terapia médica optimada y que su valor predictivo puede ser distinto en pacientes con cardiopatía isquémica (pronóstico más desfavorable que no isquémicos). Algunos estudios han sugerido que la corrección de VO_{2max} por edad, sexo y peso (VO_{2max} expresado como un porcentaje del predicho) es de mayor utilidad en la estratificación de riesgo que su valor absoluto, VO_{2peak} , inferior al 50% del predicho se correlacionaron mejor con una mortalidad elevada^{36,37}. Determinaciones seriadas de VO_{2max} pueden contribuir a una mayor discriminación de riesgo; algunos estudios sugieren que pacientes con incrementos incluso leves en el valor del VO_{2max} (p. ej., 2 ml/kg/min) alcanzando un valor ≥ 12 ml/kg/min en el seguimiento a 6 meses tienen una excelente supervivencia con tratamiento médico y que dichos pacientes deberían ser excluidos de la lista de trasplante³⁸.

Fracción de eyección

En grandes poblaciones de pacientes la FEVI está relacionada con la mortalidad³⁹⁻⁴². En el estudio V-HeFT-1 realizado en pacientes con IC de leve a moderada, pacientes con FEVI inferior al 28% tuvieron una mortalidad anual del 22% comparada con el 13% en pacientes con FEVI superior al 28%⁴³. Información de los estudios VeHFT-1 y 2 sugiere que determinaciones seriadas de la FEVI pueden aumentar el valor pronóstico de esta medición. Pacientes en los que la FEVI disminuyó en más de un 5% tuvieron el doble de mortalidad en el seguimiento y en aquellos en los que ésta mejoró en más de 5% la mortalidad al año fue inferior al 10%. Estudios en pacientes con IC más avanzada (CF III-IV) han fallado en demostrar una diferencia en la FEVI entre los que sobreviven o no lo hacen. Sin embargo, estos pacientes que generalmente tienen una FEVI más baja ($< 20\%$) pueden ser estratificados sobre la base de VO_{2max} y la respuesta a reducciones de pre y poscarga^{44,45}. El cambio en la FE entre reposo y ejercicio es un importante indicador pronóstico en pa-

cientes con miocardiopatía dilatada⁴⁶ y es razonable asumir lo mismo en pacientes con miocardiopatía isquémica en los que un descenso de la FE en ejercicio puede indicar isquemia.

La FE ventricular derecha en reposo y en ejercicio es también un predictor de supervivencia en pacientes con IC. En un estudio la FE ventricular derecha fue un predictor más poderoso que el VO_{2peak} alcanzado⁴⁷. Pacientes con una baja FE ventricular derecha también alcanzan valores menores de VO_{2peak} y su valor aumentó la información pronóstica de la FEVI⁴⁸.

Dilatación cardíaca

El grado de dilatación cardíaca estimado por radiografía o ecocardiografía también es un factor pronóstico a considerar. El índice cardiorácico ha sido un predictor independiente de supervivencia en distintos estudios⁴⁹. Sin embargo, hubo una pobre relación con las determinaciones de FEVI, lo que sugiere que la radiografía de tórax no es adecuada en la estimación de la función sistólica; sin embargo, el índice cardiorácico se correlacionó mejor con VO_{2max} , lo que indica que la dilatación de otras estructuras (p. ej., aurículas o ventrículo derecho) ofrece una información importante e independiente de la función VI. Hallazgos de congestión en la radiografía de tórax han sido también un factor pronóstico independiente de mortalidad en otros estudios^{50,51}.

Si bien el grado de dilatación de VI ha sido de menor importancia pronóstica que los valores de VO_{2peak} , una cavidad VI muy dilatada (diámetro de fin de diástole > 75-80 mm) determina en general un peor pronóstico^{35,52}.

Determinaciones hemodinámicas

En general las determinaciones hemodinámicas aisladas y en reposo no han sido útiles ni consistentes en la estratificación de riesgo de pacientes remitidos para trasplante⁵³. Sin embargo, con estas limitaciones en muchos estudios de pacientes con IC los pacientes que no sobreviven tienen una presión sistólica arterial más baja, presiones de fin de diástole, aurícula derecha y de arteria pulmonar elevadas y un menor débito cardíaco⁵⁴. Estudios individuales han referido un mayor valor pronóstico de uno sobre otros parámetros, siendo en general la presión de capilar pulmonar y el índice de trabajo VI los más útiles. La respuesta hemodinámica a distintas intervenciones puede ser de utilidad. En un estudio, pacientes que alcanzaron una presión de capilar pulmonar ≤ 16 mmHg con vasodilatadores tuvieron una supervivencia del 83% al año frente al 36% en aquellos casos en los que no se logró⁴⁴.

La respuesta del débito cardíaco al ejercicio ha demostrado ser un predictor independiente de supervivencia^{55,56}. Sin embargo, el débito cardíaco y VO_{2max}

están estrechamente ligados y las determinaciones hemodinámicas en ejercicio aportan poco valor adicional a las determinaciones de VO_{2max} ⁵⁷.

Anormalidades bioquímicas

La concentración de sodio plasmático guarda una correlación inversa con la actividad de renina plasmática y es un fuerte predictor de mortalidad cardiovascular⁵⁸⁻⁶⁴. Una elevación del nitrógeno ureico y de la creatinina plasmática predice un mal pronóstico en la IC y se relaciona con alteraciones electrolíticas, disminución de la presión arterial e intensa activación neurohormonal⁶⁵⁻⁶⁸. Tests anormales de función hepática como elevaciones de la bilirrubina y transaminasas y elevaciones del ácido úrico han sido poderosos indicadores de mortalidad en distintos análisis multivariados^{63,69}.

Activación neurohormonal

Diversos estudios han demostrado que el grado de activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona es un indicador de mal pronóstico en ausencia de tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora⁷⁰⁻⁷². Sin embargo, la activación de este sistema, a diferencia de la hiponatremia, no ha sido predictor independiente de mortalidad una vez que se incluyen mediciones de la función cardíaca^{68,70}. Esto puede ser reflejo de las variaciones de la actividad de renina plasmática durante el día, lo que hace que el valor de determinaciones aisladas disminuya.

Determinaciones de noradrenalina plasmática en general se correlacionan con una evolución más desfavorable^{68,73}; sin embargo, cuando en el análisis se incluyen la capacidad de ejercicio y FEVI su valor pronóstico se ve disminuido. Existe información creciente que sugiere que la variabilidad de la frecuencia cardíaca, un índice del balance autonómico, es un marcador importante de mortalidad precoz en pacientes con IC crónica, siendo su aporte complementario a las mediciones de la función ventricular⁷⁴⁻⁷⁶.

Las concentraciones plasmáticas de endotelina 1 y de su precursor *big* endotelina 1 son un importante indicador pronóstico independiente en la IC congestiva⁷⁷⁻⁷⁹ y su grado de elevación se relaciona con el grado de hipertensión pulmonar⁷⁹.

Las concentraciones de citocinas circulantes y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) están aumentadas en pacientes caquéticos con IC crónica⁸⁰. Receptores solubles del TNF- α pueden ser detectados en la sangre y en orina y sus valores elevados han demostrado ser indicadores de una mala evolución a corto plazo⁸¹. Las concentraciones de péptidos natriuréticos también se han encontrado elevadas en pacientes con IC pero no está claro si contribuyen de forma independiente a un mayor riesgo^{82,83}.

Arritmias ventriculares complejas

Un elevado número de extrasístoles ventriculares, pares ventriculares y taquicardia ventricular no sostenidas en estudios de Holter indican un mal pronóstico en la mayoría de los estudios. Sin embargo, no está claro en qué modo fallecen estos enfermos y si estas arritmias son sólo el reflejo de la severidad de la disfunción ventricular^{68,84}. La utilidad de estudios electrofisiológicos ha sido desalentadora en la estratificación de riesgo de pacientes con IC crónica y la presencia de taquicardia ventricular inducible por estimulación programada no afecta al pronóstico de pacientes con IC⁸⁵⁻⁸⁸. Sin embargo, pacientes con cardiopatía isquémica y ausencia de taquicardia ventricular inducible presentan un bajo riesgo de muerte arrítmica⁸⁹. El papel pronóstico del electrocardiograma promediado no ha sido aclarado.

El síncope es un síntoma ominoso, independiente o no de la identificación de arritmias⁹⁰. Estos pacientes tienen un elevado riesgo de muerte súbita.

En resumen, si bien existen numerosos indicadores pronósticos en pacientes con IC, es el conjunto y evolución de estos parámetros con el tratamiento médico lo que debiera ser más importante en la indicación de trasplante. En la [tabla 2](#) se mencionan las indicaciones actuales de trasplante cardíaco.

EVALUACIÓN PARA TRASPLANTE CARDÍACO

Evaluación de la enfermedad de base y estimación del riesgo de muerte

La evaluación de trasplante cardíaco debe ser realizada por un equipo especializado. Se debe intentar identificar la enfermedad cardíaca de base (si no ha sido establecida), considerar otras opciones terapéuticas, evaluar otras condiciones mórbidas que puedan limitar la supervivencia o aumentar la morbilidad postrasplante y la educación del paciente con relación a los rigores del régimen de tratamiento postrasplante. En la [tabla 3](#) se exponen los estudios a realizar durante una evaluación de trasplante.

La evaluación de la etiología de la IC es importante en la consideración de otras opciones de tratamiento y para estimar la mortalidad con estas terapias. Esta evaluación incluye una historia clínica y examen físico completo, estudios no invasivos con radiografía de tórax, ECG y ecocardiograma. El ecocardiograma aporta información de la función VI y derecha, la función valvular, anomalías estructurales (incluyendo anomalías congénitas) y puede permitir la estimación por Doppler de la presión sistólica de arteria pulmonar. El sondeo cardíaco derecho con medición de parámetros hemodinámicos es esencial. El cateterismo

TABLA 2
Indicaciones de trasplante cardíaco

Indicaciones aceptadas de trasplante cardíaco
1. Consumo máximo de oxígeno ≤ 10 ml/kg/min, alcanzando el umbral de metabolismo anaeróbico
2. Isquemia miocárdica severa que limita actividades de rutina diaria y no susceptible de revascularización con cirugía o angioplastia
3. Arritmias ventriculares recurrentes refractarias a todas las terapias aceptadas
Indicaciones probables de trasplante cardíaco
1. Consumo máximo de oxígeno ≤ 14 ml/kg/min y gran limitación en actividades de la vida diaria
2. Isquemia recurrente inestable no susceptible de revascularización con cirugía o angioplastia
3. Inestabilidad en balance de fluidos y función renal pese al seguimiento de la dieta y tratamiento que incluye diuréticos y restricción de sal y monitorización del peso corporal
Indicaciones inadecuadas
1. Fracción de eyección $< 20\%$
2. Historia de síntomas CF III-IV
3. Historia previa de arritmias
4. Consumo máximo de oxígeno ≥ 15 ml/kg/min sin otra indicación

izquierdo es una exploración obligada en la mayor parte de los protocolos de trasplante como parte del estudio etiológico de una miocardiopatía y dilatada. Si hay evidencia de isquemia en áreas de miocardio viable pero hipocinético o acinético del VI, la posibilidad de revascularización con cirugía de *bypass* o angioplastia transluminal debe ser considerada.

El estudio pretrasplante incluye la evaluación del estado inmunológico del paciente. Habitualmente se evalúa la presencia o ausencia de anticuerpos para antígenos HLA preexistentes. Se cree que estos anticuerpos se han producido en respuesta a una exposición previa a células extrañas por transfusión o contacto transplacentario. Para esta evaluación se utiliza el test de PAR (panel de anticuerpos reactivos); en este test el suero del paciente candidato a trasplante es incubado con un panel de linfocitos con diversos HLA representativos de la población. Un alto porcentaje de reactividad en este test predice una alta probabilidad de rechazo y de muerte postrasplante. Pacientes con un alto PAR requieren un *cross-match* negativo entre el suero y linfocitos del potencial donante previo al trasplante. Un PAR muy alto puede dificultar la posibilidad de trasplante.

Evaluación de condiciones comórbidas

Muchas otras condiciones médicas son contraindicaciones relativas para el trasplante y deben ser consideradas para predecir la supervivencia con o sin trasplante.

TABLA 3
Evaluación para trasplante cardíaco

Evaluación general	Evaluación cardiovascular
Historia y examen físico completos	Electrocardiograma
Hemograma con velocidad de sedimentación y recuento de plaquetas, perfil bioquímico incluyendo pruebas hepáticas (transaminasas, fosfatasas alcalinas, bilirrubina, protrombina), calcio, fósforo	Radiografía de tórax anteroposterior y lateral
Sedimento orina, nitrógeno ureico, creatinina, aclaramiento de creatinina si creatinina elevada o diabético o proteinuria.	Ecocardiograma Doppler, ventriculografía radisotópica
Eco renal y gammagrafía renal en casos indicados	Test cardiopulmonar (VO_{2peak})
Espirometría, gases arteriales	Cateterismo derecho
Ecografía abdominal (hígado, páncreas, vesícula biliar y tamaño renal)	Coronariografía
Antígeno prostático específico en varones mayores de 40 años o si está indicado	Estudios de isquemia/viabilidad si están indicados (talio-201, ecodobutamina, etc.)
Mamografía y evaluación ginecológica en mujeres	Biopsia miocárdica si está indicada
Evaluación socioeconómica	<i>Evaluación inmunológica</i>
Evaluación psicosocial paciente y familia, psiquiátrica por especialista en casos indicados	Grupo sanguíneo ABO
Evaluación dental	PAR (panel de anticuerpos reactivos)
En casos seleccionados	Estudio HLA
Do	<i>Cribado infeccioso</i>
	Serologías hepatitis A, B y C, herpes virus, VIH, HTLV-1, citomegalovirus (CMV), toxoplasmosis, Epstein-Barr, Chagas
	RPR (sífilis)
	PPD
	Recomendable parasitológico seriado, guardar suero para seroteca

Adaptada de Bourge RC. Cardiac transplantation. En: Bennett JC, Plum F, editores. *Cecil textbook of medicine* (20.ª ed.). Filadelfia: WB Saunders Company, 1996; 48: 360-367.

CONTRAINDICACIONES PARA EL TRASPLANTE CARDÍACO

Las contraindicaciones para el trasplante incluyen una serie de condiciones que pueden afectar su morbilidad y mortalidad (tabla 4).

1. La edad del candidato continúa siendo un motivo de controversia en el trasplante cardíaco; tradicionalmente una edad hasta de 55 años había sido considerada el límite superior para la indicación de trasplante. Sin embargo, se ha demostrado que en ausencia de condiciones comórbidas, pacientes cuidadosamente seleccionados y mayores de 55 años pueden ser sometidos a trasplante cardíaco con éxito⁹¹⁻⁹⁴. En general una mayor edad del candidato se asocia con una evolución más desfavorable postrasplante. Esta peor evolución está dada por la mayor frecuencia de patologías concomitantes, menor tolerancia a la terapia inmunosupresora, mayor desarrollo de enfermedad coronaria en el corazón trasplantado y una menor tolerancia a infecciones graves^{91,92}. Así, en pacientes mayores de 50-55 años se debe realizar una evaluación cuidadosa. Actualmente la mayoría de los centros de los EE.UU. aceptan a pacientes de hasta 60 años, siendo importante la edad fisiológica y la presencia o no de patología concomitante, lo que en cada caso en particular indicará la decisión. El problema ético involucrado en extender los límites para

la edad de aceptación para trasplante radica en la discrepancia entre los pacientes que lo necesitan y el limitado número de donantes. Una alternativa es expandir la reserva (*pool*) de donantes con una población de donantes de mayor edad para estos pacientes.

2. La diabetes mellitus ha sido considerada una contraindicación para el trasplante. Posteriormente se demostró que es una alternativa viable en pacientes seleccionados sin evidencia de retinopatía, nefropatía o neuropatía^{95,96}. Con estas exclusiones, los pacientes diabéticos presentan una evolución similar a pacientes no diabéticos postrasplante⁹⁷⁻⁹⁹. Sin embargo, tras el trasplante, una diabetes incipiente se puede exacerbar y es así como pacientes que en el preoperatorio son controlados con hipoglucemiantes o dieta pueden requerir insulina de forma temporal o permanente postrasplante. Además, la insulina es requerida en la mayoría de los casos cuando se utilizan corticoides a altas dosis en el tratamiento del rechazo agudo. La presencia de retinopatía, nefropatía y neuropatía es considerada una contraindicación absoluta en la mayor parte de los centros^{24,25}.

3. La enfermedad aterosclerótica severa está asociada a complicaciones del órgano afectado en el período perioperatorio. Además, el uso de esteroides se asocia a una progresión acelerada de la enfermedad. El amplio espectro de esta enfermedad hace difícil establecer contraindicaciones específicas. En estos pacientes

TABLA 4
Condiciones que pueden afectar la morbilidad y mortalidad postrasplante cardíaco

Edad
Diabetes mellitus con daño orgánico (retinopatía, nefropatía o neuropatía)
Enfermedad vascular periférica o cerebrovascular
Hipertensión pulmonar severa e irreversible
Disfunción renal irreversible
Disfunción hepática irreversible
Disfunción pulmonar, tromboembolismo pulmonar
Obesidad severa
Osteoporosis severa
Neoplasias
Inestabilidad psicosocial, abuso de drogas
Enfermedad cardíaca infiltrativa e inflamatoria
Enfermedad comórbida de mal pronóstico
Úlcera péptica activa
Enfermedad diverticular, diverticulitis
Infección activa

Adaptada de Bourge RC. Cardiac transplantation. En: Bennett JC, Plum F, editores. *Cecil textbook of medicine* (20.^a ed.). Filadelfia: WB Saunders Company, 1996; 48: 360-367.

se debe considerar que: a) los cambios y estrés hemodinámicos pueden precipitar un evento embólico o trombótico; b) la potencial necesidad de balón aórtico de contrapulsación si existe fallo del injerto en el postoperatorio inmediato; c) los efectos de los corticoides en la progresión de la enfermedad aterosclerótica, y d) los efectos de eventos cerebrovasculares previos en la habilidad de seguir el tratamiento médico y rehabilitación postrasplante²⁴.

4. Una elevación irreversible de la resistencia vascular pulmonar (RVP) puede ocurrir con cardiopatías congénitas, enfermedad vascular o del parénquima pulmonar o elevaciones crónicas de las presiones de capilar pulmonar de forma secundaria a un fallo VI. Esta condición se asocia con una mala supervivencia tras el trasplante, debido a fallo ventricular derecho^{100,101}. Muchos estudios han demostrado que la hipertensión pulmonar y la RVP se correlacionan con una mayor morbilidad y mortalidad tanto precoz y hasta un año postrasplante cardíaco^{102,103}. El uso del gradiente transpulmonar a través del lecho vascular pulmonar (presión de arteria pulmonar media – presión de capilar pulmonar) independiente del flujo puede evitar estimaciones erróneas de la RVP en pacientes con bajo índice cardíaco. El valor de RVP sobre el que la morbilidad y mortalidad aumentan varía en los diferentes estudios. En general, existe acuerdo en que una RVP superior a 6 unidades Wood (UW) que no responde a vasodilatadores y/o agentes inotrópicos es una contraindicación seria para el trasplante cardíaco^{15,24}. La respuesta de la presión de arteria pulmonar a vasodilatadores puede ser de mayor valor pronóstico. En un estudio, la respuesta hemodinámica de 301 pacien-

tes al nitroprusiato de sodio fue un fuerte predictor de mortalidad y fallo ventricular derecho postrasplante. Los pacientes en que la RVP fue reducida a valores menores de 2,5 UW y aquellos en los que se mantuvo una presión sistólica arterial sistémica superior a 85 mmHg tuvieron una mortalidad a tres meses del 3,8%, similar a los pacientes con una RVP basal inferior a 2,5 UW¹⁰⁴. Es importante considerar que en algunos pacientes en los que no se obtuvo reversibilidad aguda, una disminución mantenida de la presión de capilar pulmonar pudo disminuir la RVP¹⁰⁵.

Estudios de la Cardiac Transplant Research Database (CTRD) confirmaron que la RVP preoperatoria es un factor de riesgo independiente de muerte postrasplante, pero no existe un nivel definido de RVP en el que el riesgo de muerte postrasplante sea inaceptable. En cambio, se encontró una relación positiva continua entre RVP y mortalidad, lo que refuerza el hecho de que en general la hipertensión pulmonar debe ser considerada una contraindicación relativa más que absoluta¹⁰⁶. En casos de hipertensión pulmonar que no responde a disminución de las presiones de capilar pulmonar y al uso de nitroprusiato, y cuando la presión arterial sistémica lo permite, se han empleado otros vasodilatadores como PGE₁, prostaciclina, adenosina o la inhalación de óxido nítrico¹⁰⁷⁻¹¹². Cuando existe hipotensión la infusión de inotropos puede ayudar a disminuir la RVP.

El trasplante cardíaco heterotópico (el corazón del donante es implantado para asistir al corazón nativo) se ha realizado en casos de elevaciones irreversibles de la RVP, pero se asocia a una menor supervivencia postrasplante²⁴.

5. Cuando existe disfunción renal es importante considerar que una elevación desproporcionada del nitrógeno ureico respecto de la creatinina plasmática puede estar influida por la disminución del débito cardíaco, por esto es importante realizar estas mediciones una vez que se ha optimado lo más posible la condición hemodinámica. Esto es importante, además, porque así se disminuye el riesgo de disfunción renal adicional atribuible a la administración perioperatoria de ciclosporina. La creatinina es una variable continua¹⁰⁶, pero en general una creatinina mayor de 2,5 mg% o un aclaramiento inferior a 30 ml/min se consideran una contraindicación relativa para el trasplante. A su vez, la presencia de enfermedad renal primaria es una contraindicación, aunque en pacientes seleccionados y en centros especializados se han realizado trasplantes de corazón seguidos a las pocas horas de un trasplante renal. En la evaluación de estos pacientes con disfunción renal la presencia de un tamaño renal disminuido y la ausencia de mejoría de la función renal con terapia inotrópica son elementos a considerar en la contraindicación del trasplante.

6. La enfermedad hepática primaria (particularmente cirrosis) es una contraindicación absoluta para el

trasplante a causa de la potencial exacerbación intratable poscirugía. La disfunción hepática es una contraindicación relativa cuando existe una elevación al doble de las transaminasas o cuando existe una coagulopatía secundaria. Sin embargo, es necesario considerar que la disfunción hepática puede ser secundaria a congestión pasiva del hígado. Una disfunción hepática persistente a pesar de mejoría de las presiones de aurícula derecha a valores aceptables (< 14 mmHg) sugiere enfermedad hepática intrínseca y en estos pacientes debe realizarse biopsia hepática.

7. La evaluación de la función pulmonar en pacientes con IC congestiva se ve complicada por el hecho de que la congestión pulmonar produce por sí sola una limitación ventilatoria, en general de tipo restrictivo. Pacientes que a pesar de terapia óptima y con una FEVI/ CV F inferior al 50% de lo predicho o con una FEVI inferior al 50% o FEVI inferior a 1 l son pobres candidatos¹¹³. La enfermedad pulmonar puede dificultar la retirada de respirador y aumentar el riesgo de infección. La bronquitis crónica severa y la enfermedad pulmonar crónica obstructiva aumentan el riesgo de insuficiencia respiratoria perioperatoria y el riesgo de infección²⁴. Una embolia pulmonar reciente aumenta el riesgo de formación de abscesos en el paciente inmunosuprimido. La anticoagulación y los filtros de vena cava, si están indicados, deben utilizarse, y si es posible esperar 4-6 semanas antes del trasplante. Sin embargo, pacientes con infarto pulmonar han tenido una buena evolución postrasplante cuando el lóbulo pulmonar afectado es resecado en el momento de la intervención^{114,115}.

8. La obesidad y la osteoporosis son otras condiciones que influyen en la evolución postrasplante. Los pacientes obesos presentan un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad coronaria, hipertensión arterial e infección. Ésta es una variable continua, pero los participantes de la conferencia ASTP1996 (American Society of Transplantation Physician) concordaron en considerar un peso mayor a 120% del peso ideal una contraindicación absoluta para el trasplante cardíaco. En general todos aquellos pacientes mayores de 60 años y en especial mujeres deben ser estudiados para descartar una osteoporosis significativa que contraindique el trasplante y disminuir de esta forma el riesgo de compresiones vertebrales y fracturas debidas a osteoporosis exacerbada por el uso de esteroides¹⁰⁵.

9. En caso de enfermedades malignas, una investigación extensa y completa para descartarlas es necesaria en la evaluación pretrasplante, cuando existe el antecedente de un intervalo libre de enfermedad mayor a un año requerido para todos los tumores¹¹⁶. Un intervalo menor de un año es aceptable sólo en caso de tumor cardíaco irreseccable o en pacientes con tumores de buen pronóstico.

Una infección activa, severa, una neoplasia maligna activa (otra que no sea carcinoma resecable de la piel)

y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana son contraindicaciones absolutas para trasplante cardíaco²⁴.

10. Numerosos estudios han demostrado que factores psicosociales se relacionan con la adaptación a la vida postrasplante, seguimiento del tratamiento, función cognitiva o soporte social y económico. Es necesaria una investigación en todos los pacientes. Se requiere una historia de seguimiento de los tratamientos, adecuada función neurocognitiva y apoyo social. Se consideran contraindicaciones absolutas el abuso de sustancias, condiciones psiquiátricas refractarias, conductas suicidas y alteraciones de la personalidad importantes. El abuso de sustancias se correlaciona con falta de seguimiento en los controles y tratamientos postrasplante, con una alta tasa de recidivas; en muchos centros el abuso de tabaco, alcohol y drogas ilícitas es una contraindicación absoluta para el trasplante y, en general, cuando sea posible, se recomienda un período previo de abstinencia antes de ser incluidos en la lista de espera.

11. Pacientes con sarcoidosis limitada al corazón pueden ser sometidos a trasplante sin aumentos significativos de la morbilidad, aunque se ha referido la recurrencia en el corazón trasplantado¹¹⁷. La amiloidosis, aun al estar aparentemente limitada al corazón en el momento del trasplante, puede progresar a otros órganos y aumentar la mortalidad postrasplante, por lo que muchos centros consideran que esta enfermedad es una contraindicación para el trasplante cardíaco¹¹⁸. La presencia de miocarditis activa es una contraindicación relativa. Estos pacientes tienen una mayor frecuencia de rechazo agudo precoz postrasplante y mortalidad asociada, por lo que se recomienda en la medida que sea posible postergar el mismo¹¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guidelines of the evaluation and Management of Heart Failure Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA TASK FORCE REPORT. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1.376-1.398.
2. Castro P, Bourge RC, Foster RE. Evaluation of hibernating myocardium and coronary artery revascularization for the patient with ischemic cardiomyopathy. *Am J Med* 1998; 104: 69-77.
3. Stevenson LW, Fowler MB, Schoeder JS, Stevenson WG, Dracup KA, Fond V. Poor survival of patients with idiopathic cardiomyopathy considered too well for transplantation. *Am J Med* 1987; 83: 871-876.
4. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990; 65: 903-908.
5. Wilson JR, Rayos G, Yeok TK, Gothard P, Bak K. Dissociation between exertional symptoms and circulatory function in patients with heart failure. *Circulation* 1995; 92: 47-53.

6. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1.429-1.435.
7. Stevenson LW, Hamilton MA, Tillisch JH, Moriguchi JD, Kobashigawa JA, Creaser JA et al. Decreasing survival benefit from cardiac transplantation for outpatients as the waiting list lengthens. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 919-925.
8. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. Mitral valve disease. En: Kirklin JW, Barrat-Boyes BG, editores. *Cardiac surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results and indications* (2.^a ed.). Nueva York: Churchill Livingstone, 1993; 461.
9. Carabello BA. Timing of surgery in mitral and aortic stenosis. *Cardiol Clin* 1991; 9: 229-238.
10. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. Aortic valve disease. En: Kirklin JW, Barrat-Boyes BG, editores. *Cardiac surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications* (2.^a ed.). Nueva York: Churchill Livingstone, 1993; 527.
11. Zile MR. Chronic aortic and mitral regurgitation: choosing the optimal time for surgical correction. *Cardiol Clin* 1991; 9: 239-253.
12. Bonow RO, Borer JS, Rosing DR, Henry WL, Pearlman AS, McIntosh CL et al. Preoperative exercise capacity in symptomatic patients with aortic regurgitation as a predictor of postoperative left ventricular function and long-term prognosis. *Circulation* 1980; 62: 1.280-1.290.
13. Bonow RO, Picone AL, McIntosh CL, Jones M, Rosing DR, Maron BJ et al. Survival and functional results after valve replacement for aortic regurgitation from 1976 to 1983: impact of preoperative left ventricular function. *Circulation* 1985; 72: 1.244-1.256.
14. Lytle BW. Impact of coronary artery disease on valvular heart surgery. *Cardiol Clin* 1991; 9: 301-314.
15. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, Bach DS. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 381-386.
16. Álvarez R, Cohen S, Chamorro G, Irrázabal MJI, Rodríguez JA, Casanegra P et al. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar en la evaluación preoperatoria de pacientes con insuficiencia valvular severa. *Rev Chilena Cardiol* 1997; 16: 154.
17. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA et al. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 28: 1.458-1.453.
18. Levine TB, Levine AB, Keteyian SJ, Narins B, Lesh M. Reverse remodeling in heart failure with intensification of vasodilator therapy. *Clin Cardiol* 1997; 20: 697-702.
19. Levine TB, Levine AB, Goldberg D, Narins B, Goldstein S, Lesch M. Impact of medical therapy on pulmonary hypertension in patients with congestive heart failure awaiting cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1996; 78: 440-443.
20. Pitt B, Segal R, Martínez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997; 349: 745-752.
21. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang CS, Goldscher DA, Freeman I et al. Double-blind, placebo-controlled study of effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE trial: Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 1996; 94: 2.793-2.799.
22. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-380.
23. CIBIS II investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
24. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D et al. Selection and treatment of candidates for Heart Transplantation. *Circulation* 1995; 92: 3.593-3.612.
25. Bourge RC. Cardiac transplantation. En: Bennett JC, Plum F, editores. *Cecil textbook of medicine* (20.^a ed.). Filadelfia: WB Saunders Company, 1996; 48: 360-367.
26. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector Y et al, for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group: Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993; 87 (Supl 4): 16.
27. Lucas C, Johnson W, Flavell C, Fonarow G, Hamilton M, Creaser J et al. Freedom from congestion at one month predicts good two-year survival for class IV heart failure. *Circulation* 1996; 94 (Supl 1): 193.
28. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, Hideg A, Froelicher VF. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. *Am Heart J* 1991; 122: 1.423-1.431.
29. Chang JA, Froelicher VF. Clinical and exercise test markers of prognosis in patients with stable coronary artery disease. *Curr Prob Cardiol* 1994; 19: 533-588.
30. Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 634-638.
31. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-786.
32. Bugueño C, Jalil JE, Godoy I, Martínez A, Chamorro G, Corbalán R et al. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Med Chile* 1995; 123: 571-579.
33. Haywood GA, Rickenbacher PR, Trindade PY, Gullestad L, Jiang JP, Schroeder JS et al. Analysis of deaths in patients awaiting heart transplantation: impact on patient selection criteria. *Heart* 1996; 75: 455-462.
34. Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, Fonarow G, Woo M, Moser D et al. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 62-65.
35. Myers J, Gullestad L. The role of exercise testing and gas-exchange measurement in the prognostic assessment of patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13: 145-155.
36. Stelken AM, Younis LT, Jenninson SH, Miller DD, Miller LW, Shaw LJ et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 345-352.
37. Osada N, Chaitman BR, Miller LW, Yip D, Cicheck MB, Woldford TL et al. Cardiopulmonary exercise testing identifies low risk patients with heart failure and severely impaired exercise capacity considered for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 577-582.
38. Stevenson LW, Steimle AE, Fonarow G, Kermani M, Kermani D, Hamilton MA et al. Improvement in exercise capacity of candidates awaiting heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 163-170.
39. Cohn JN, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol* 1988; 62: 25A- 30A.
40. Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure: Captopril Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 564-570.
41. Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Feters JK, Leier CV. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 54: 147-152.
42. Schwarz F, Mall G, Zebe H, Schmitzer E, Manthey J, Scheurlen H et al. Determinants of survival in patients with congestive cardiomyopathy: quantitative morphologic findings and left ventricular hemodynamics. *Circulation* 1984; 70: 923-928.

43. Cohn JN, Archibald DG, Francis GS, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE et al. Veterans Administration Cooperative Study on Vasodilator Therapy of Heart Failure: influence of pre-randomization variables on the reduction of mortality by treatment with hydralazine and isosorbide dinitrate. *Circulation* 1987; 75 (Supl 4) (parte 2): 49-54.
44. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, Luu M, Chelmsky-Fallick C, Moriguchi J et al. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction less than or equal to 20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1.348-1.354.
45. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F et al. A comparison of enalapril with Hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
46. Nagaoka H, Isobe N, Kubota S, Iizuka I, Imai S, Susuki T et al. Myocardial contractile reserve as prognostic determinant in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy without overt heart failure. *Chest* 1997; 111: 344-350.
47. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1.143-1.153.
48. Juilliere Y, Barbier G, Feldman A, Grentzinger N, Danchin N, Cherrier F. Additional predictive value of both left and right ventricular ejection fractions on long-term survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1997; 18: 276-280.
49. Fuster V, Gersch BJ, Guilianni ER, Tajik AJ, Branderburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525-531.
50. Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, Brons J, Husum D, Martesen LS. Chronic congestive heart failure. Description and survival of 190 consecutive patients with diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J* 1994; 15: 303-310.
51. Kelly TL, Cremona R, Nielson C, Shabaiti R. Prediction of outcome in late stage cardiomyopathy. *Am Heart J* 1990; 119: 1.111-1.121.
52. Stevenson LW, Couper G, Natterson B, Fonarow G, Hamilton MA, Woo M et al. Target heart failure populations for newer therapies. *Circulation* 1995; 92 (Supl 2): 174-181.
53. Cleland JGF, Bristow M, Erdmann E, Remme WJ, Swedberg K, Waggein F. Beta-blocking agents in heart failure. Should they be used and how? *Eur Heart J* 1996; 17: 1.629-1.639.
54. Grandman AH, Deewania PC. Predictors of mortality in patients with heart failure. *Cardiol Clin* 1994; 12: 25-35.
55. Chomsky DB, Lang CC, Rayos GH, Shyr Y, Yeoh TK. Haemodynamic exercise testing: a valuable tool in the selection of cardiac transplant candidates [resumen]. *Circulation* 1996; 94 (Supl 1): 290.
56. Roul G, Moullichon ME, Bareiss P, Greis P, Koegler A, Sacrez J et al. Prognostic factors of chronic heart failure in NYHA class II or III: value of invasive exercise haemodynamic data. *Eur Heart J* 1995; 16: 1.387-1.398.
57. Mancini D, Katz, Donchez L, Aaronson K. Coupling of hemodynamic measurements with oxygen consumption during exercise does not improve risk stratification in patients with heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2.492-2.496.
58. O'Connor CM, Anderson SA, Meese RB. Clinical determinants of outcome in advanced heart failure: insights from the PRAISE trial [resumen]. *J Am Coll Cardiol* 1997; 129: 246A.
59. Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, Stenner R, Sanarico M, Tavazzi L. Loading manipulations improve the prognostic value of doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 95: 1.222-1.230.
60. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen T, Wong K, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2.660-2.667.
61. Stevenson WG, Middlekauf HR, Stevenson LW, Saxon LA, Woo MA, Moser D. Significance of aborted cardiac arrest and sustained ventricular tachycardia in patients referred for treatment of advanced heart failure. *Am Heart J* 1992; 124: 123-130.
62. Cleland JGF, Dargie HJ, Ford I. Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. *Br Heart J* 1987; 58: 572-582.
63. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986; 73: 257-267.
64. Yusuf S. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
65. Pernenkil R, Vinson JM, Shah AS, Beckham V, Wittenberg C, Rich MW. Course and prognosis in patients > 70 years of age with congestive heart failure and normal versus abnormal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1997; 79: 216-219.
66. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay ST, Brooksby P, Muller M et al. Prospective study of heart variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation an assessment of risk trial. *Circulation* 1988; 98: 1.510-1.516.
67. Nul DR, Doval HC, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Perrone SV et al. Heart rate is a marker of amiodarone mortality reduction in severe heart failure. The GESICA-GEMA Investigators. Grupo de estudio de la supervivencia en la insuficiencia cardíaca en Argentina. Grupo de estudios multicéntricos en Argentina. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1.199-1.205.
68. Madsen BK, Keller N, Christiansen E, Christiansen NJ. Prognostic value of plasma catecholamines, plasma renin activity, and plasma atrial natriuretic peptide at rest and during exercise in congestive heart failure: comparison with clinical evaluation, ejection fraction, and exercise capacity. *Cardiac Failure* 1995; 1: 207-216.
69. Batin PD, Wickens M, McEntegart D. The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 1.613-1.618.
70. Rockman HA, Juneau C, Chatterjee K, Rouleau J. Long-term predictors of sudden and low output death in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1.344-1.348.
71. Cohn J, Levine TB, Olivari MT. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-823.
72. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1.730-1.736.
73. Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M et al. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1996; 94: 690-697.
74. Brouwer J, Van Vedhuisen D, Man in't Veld AJ, Haaksma J, Dijk WA, Visser KR. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in patients with mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1.183-1.189.
75. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Autret ML, Fauchier JP. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1.009-1.014.
76. Yi G, Goldman JH, Keeling PJ, Reardon M, McKenna WJ, Malik M. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis. *Heart* 1997; 77: 108-114.
77. Pousset F, Isnard R, Lechat P, Kalotka H, Carayon A, Maistre G et al. Plasma endothelin-1 is a strong prognostic marker in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 254-258.
78. Pacher R, Stanek B, Hulsmann M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M et al. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma

- concentrations compared with invasive haemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 633-641.
79. Cody RJ, Naas GJ, Binkley PF, Capers O, Kelly R. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; 85: 504-509.
 80. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-241.
 81. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1.479-1.486.
 82. Cleland JGF, Cowburn PJ, Morgan K. Neuroendocrine activation after myocardial infarction: causes and consequences. *Heart* 1996; 76 (Supl 3): 53-59.
 83. Hall C, Rouleau JL, Moye L, De Champlain J, Bichet D, Klein M et al. N-terminal proatrial natriuretic factor: an independent predictor of long-term prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1.934-1.942.
 84. Olshausen KV, Steinen U, Schwartz F, Kubler W, Mejer J. Long term prognostic significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988; 61: 146-151.
 85. Turrito G, Ahuja RK, Caref EB, El Sherif N. Risk stratification for arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia: role of programmed ventricular stimulation and the signal averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1.523-1.528.
 86. Menertz T, Treese N, Kasper W. Determinants of prognosis in idiopathic dilated cardiomyopathy as determined by programmed electrical stimulation. *Am J Cardiol* 1985; 56: 337-341.
 87. Milner PG, DiMarco JP, Lerman BB. Electrophysiological evaluation of sustained ventricular tachyarrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *PACE* 1988; 11: 562-568.
 88. Stevenson WG, Stevenson LW, Weiss J, Tillisch JH. Inducible ventricular arrhythmias and sudden death during vasodilator therapy of severe heart failure. *Am Heart J* 1988; 116: 1.447-1.454.
 89. Das SK, Morady F, DiCarlo L Jr, Baerman J, Krol R, De Buitelir M et al. Prognostic usefulness of programmed ventricular stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy without symptomatic ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1986; 58: 998-1.000.
 90. Middlekauff HR, Stevenson WG, Warner-Stevenson L, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 110-116.
 91. Heroux AL, O'Sullivan EJ, Kao WG, Liao Y, Johnson MR, Mullen GM et al. Should cardiac transplantation be a treatment option after 65 years of age? *J Heart and Lung Transplant* 1992; 11: 220.
 92. Olivari MT, Antolick A, Kaye MP, Jamieson SW, Ring WS. Heart transplantation in elderly patients. *J Heart Lung Transplant* 1988; 7: 258-264.
 93. Frazier OH, Macris MP, Duncan JM, Van Buren CT, Cooley DA. Cardiac transplantation in patients over 60 years of age. *Ann Thorac Surg* 1990; 45: 129-132.
 94. Amrein C, Vulser C, Farge D, Guillemain R, Dreyfus G, Couetil JP et al. Is heart transplantation a valid therapy in elderly patients? *Transplant Proc* 1990; 22: 1.454-1.456.
 95. Muñoz E, Lonquist JL, Radovancevic B, Baldwin RT, Ford S, Duncan JM et al. Long-term results in diabetic patients undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 943-949.
 96. Ladowski JS, Kormos RL, Uretsky BF, Griffith BP, Armitage JM, Hardesty RL. Heart transplantation in diabetic recipients. *Transplantation* 1992; 49: 303-305.
 97. Faglia E, Favale F, Mazzola, Pizzi G, De Maria R, Mangiavacchi M et al. Heart transplant in mildly diabetic patients. *Diabetes* 1990; 39: 740-742.
 98. Badellino MM, Cavarocchi NC, Narins B, Jessup M, Alpern JB, McClurken JB et al. Cardiac transplantation in diabetic patients. *Transplant Proc* 1990; 22: 2.384-2.388.
 99. Rhenman MJ, Rhenman B, Icenogle T, Christensen R, Copelan J. Diabetes and heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988; 7: 356-358.
 100. Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW, Blackstone EH, White-Williams C, Bourge RC. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988; 7: 331-336.
 101. Kormos RL, Thompson M, Hardesty RL, Griffith BP, Trento A, Uretsky BF et al. Utility of perioperative right heart catheterization data as a predictor of survival after heart transplantation [resumen]. *J Heart Transplant* 1986; 5: 391.
 102. Erickson KW, Costanzo-Nordin MR, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Zucker MJ, Pifarre R et al. Influence of preoperative transpulmonary gradient on late mortality after orthotopic heart transplantation. *J Heart Transplant* 1990; 9: 526-537.
 103. Almenar L, Vicente JL, Torregrosa S, Osa A, Martínez-Dolz L, Gómez-Plana J, Varela F, Palencia M, Caffarena JM, Algarra F. Variables predictor de mortalidad precoz tras el trasplante cardíaco ortotópico en adultos. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 628-634.
 104. Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 48-54.
 105. O'Connell JB, Bourge RC, Costanzo-Nordin M, Driscoll DJ, Morgan JP, Rose EA et al. Cardiac transplantation: recipient selection, donor procurement, and medical follow-up: a statement for health professionals from the Committee on Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, Am Heart Association. *Circulation* 1992; 86: 1.061-1.079.
 106. Bourge RC, Naftel DC, Costanzo-Nordin MR, Kirklin JK, Young JB, Kubo SH et al, for the Transplant Cardiologists Research Database Group. Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 549-562.
 107. Murali S, Uretsky BF, Armitage JM, Tokarczyk TR, Betschart AR, Kormos RL et al. Utility of prostaglandin E₁ in the pretransplantation evaluation of heart failure patients with significant pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11 (parte 1): 716-723.
 108. Palevsky HI, Long W, Crow J, Fishman AP. Prostacyclin and acetylcholine as screening agents for acute pulmonary vasodilator responsiveness in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 82: 2.018-2.026.
 109. Kieler-Jensen N, Milocco I, Ricksten SE. Pulmonary vasodilation after heart transplantation: a comparison among prostacyclin, sodium nitroprusside, and nitroglycerin on right ventricular function and pulmonary selectivity. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 179-184.
 110. Haywood GA, Sneddon JF, Bashir Y, Jennison SH, Gray HH, McKenna WJ. Adenosine infusion for the reversal of pulmonary vasoconstriction in biventricular failure: a good test but a poor therapy. *Circulation* 1992; 86: 896-902.
 111. Semigran JM, Cockrill BA, Kacmarek R. Nitric oxide is an effective pulmonary vasodilator in cardiac transplant candidates with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12 (Supl): 67.
 112. Kieler-Jensen N, Ricksten SE, Stenqvist O, Bergh CH, Lindelov B, Wennmalm A et al. Inhaled nitric oxide in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 366-375.
 113. Light RW, George RB. Serial pulmonary function in patients with acute heart failure. *Arch Intern Med* 1983; 143: 429-433.
 114. Loria KM, Salinger MH, Frohlich TG, Arentzen CE, Alexander JC Jr, Anderson RW. Right lower lobectomy for pulmonary infarction before orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 325-328.

115. DiSesa VJ, Sloss LJ, Cohn LH. Heart transplantation for intractable prosthetic valve endocarditis. *J Heart Transplant* 1990; 91: 142-143.
116. Dillon TA, Sullivan M, Schatzlein MH, Peterson AC, Scheerenga RH, Clark WR Jr et al. Cardiac transplantation in patients with preexisting malignancies. *Transplantation* 1991; 52: 82-85.
117. Gries W, Farkas D, Winters GL, Costanzo-Nordin MR. Giant cell myocarditis: first report of disease recurrence in the trasplanted heart. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11 (parte 1): 370-374.
118. Hosenpud JD, Uretsky BF, Griffith BP, O'Connell JB, Olivari MT, Valentine HA. Successful intermediate-term outcome for patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation: results of multicenter survey. *J Heart Lung Transplant* 1990; 9: 346-350.
119. O'Connell JB, Dee GW, Goldemberg IF, Starling RC, Mudge GH, Agustine SM et al. Results of heart transplantation for active lymphocytic myocarditis. *J Heart Lung Transplant* 1990; 9: 351-356.