

## Artículo original

## Resultados del trasplante cardiaco: subanálisis del Registro Español de Trasplante Cardiaco



Nahikari Salterain-González<sup>a,\*</sup>, Gregorio Rábago Juan-Aracil<sup>b</sup>, Manuel Gómez-Bueno<sup>c,d</sup>, Luis Almenar-Bonet<sup>d,e</sup>, María Generosa Crespo-Leiro<sup>d,f</sup>, José María Arizón del Prado<sup>g</sup>, María Dolores García-Cosío<sup>d,h</sup>, Manuel Martínez-Sellés<sup>d,i,j,k</sup>, Sonia Mirabet-Pérez<sup>d,l</sup>, José Manuel Sobrino-Márquez<sup>m</sup>, José González-Costello<sup>n</sup>, Félix Pérez-Villa<sup>o</sup>, Beatriz Díaz-Molina<sup>p</sup>, Luis de la Fuente-Galán<sup>q</sup>, Teresa Blasco-Peiró<sup>r</sup>, Iris P. Garrido-Bravo<sup>s</sup>, Luis García-Guereta Silva<sup>t</sup>, Nuria Gil-Villanueva<sup>u</sup>, Ferrán Gran<sup>v</sup> y Francisco González-Vilchez<sup>w</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Cardiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

<sup>b</sup> Unidad de Trasplante Cardiaco, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

<sup>c</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

<sup>d</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

<sup>e</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Universitat de València, Valencia, España

<sup>f</sup> Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), Instituto de Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC), Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España

<sup>g</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>h</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

<sup>i</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>j</sup> Facultad de Ciencias Biomédicas y de la Salud, Universidad Europea, Madrid, España

<sup>k</sup> Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>l</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Programa de Trasplante Cardiaco, Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut d'Investigació Biomèdica Sant IIB Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>m</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>n</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardiaco, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>o</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>p</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>q</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardiaco, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

<sup>r</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>s</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardiaco, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

<sup>t</sup> Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>u</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante, Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>v</sup> Servicio Cardiología pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>w</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

## Historia del artículo:

Recibido el 7 de diciembre de 2020

Aceptado el 8 de junio de 2021

On-line el 27 de septiembre de 2021

## Palabras clave:

Trasplante cardiaco

Retrasplante cardiaco

Supervivencia

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El trasplante cardiaco (ReTC) representa un tema controvertido actualmente. Nuestro objetivo es describir y analizar los resultados del ReTC en España.

**Métodos:** Análisis retrospectivo del Registro Español de Trasplante Cardiaco de 1984 a 2018. Se recogieron datos sobre donante, receptor, cirugía, inmunosupresión y supervivencia. La mortalidad por todas las causas o la necesidad de ReTC postrasplante fueron el objetivo principal. Se estudiaron diferencias en supervivencia según indicación, tiempo entre trasplantes y época del ReTC.

**Resultados:** Se estudiaron en total 7.592 trasplantes cardiacos (TxC) y 173 (2,3%) ReTC (mediana de edad, 52,0 y 55,0 años respectivamente). La enfermedad vascular del injerto fue la indicación de ReTC más frecuente (42,2%) y 59 pacientes (80,8%) recibieron el ReTC más de 5 años después del trasplante inicial. El rechazo agudo y el fallo primario del injerto disminuyeron como indicaciones durante el periodo estudiado. La insuficiencia renal, la hipertensión, la necesidad de ventilación mecánica o balón intraaórtico y la mayor duración de la isquemia fría fueron más frecuentes en el ReTC. La mediana de seguimiento del ReTC fue 5,8 años. El ReTC tuvo peor supervivencia que el TxC (HR ponderado = 1,43; IC95%, 1,17-1,44;  $p < 0,001$ ). El rechazo agudo (HR = 2,49; IC95%, 1,45-4,27;  $p < 0,001$ ) se relacionó con el peor resultado. El ReTC más allá de 5 años del trasplante inicial presagió resultados similares a los del TxC primario (HR ponderado = 1,14; IC95%, 0,86-1,50;  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** El ReTC se asoció con mayor mortalidad que el TxC, especialmente por rechazo agudo. El pronóstico del ReTC realizado más de 5 años después es similar al del TxC primario.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Clínica Universidad de Navarra. Av. Pío XII 36, 31008 Pamplona, Navarra, España. Correo electrónico: [nsalterain@unav.es](mailto:nsalterain@unav.es) (N. Salterain-González).

## Results of heart retransplantation: subanalysis of the Spanish Heart Transplant Registry

### ABSTRACT

**Keywords:**  
Heart transplant  
Heart retransplantation  
Survival

**Introduction and objectives:** Heart retransplantation (ReHT) is controversial in the current era. The aim of this study was to describe and analyze the results of ReHT in Spain.

**Methods:** We performed a retrospective cohort analysis from the Spanish Heart Transplant Registry from 1984 to 2018. Data were collected on donors, recipients, surgical procedure characteristics, immunosuppression, and survival. The main outcome was posttransplant all-cause mortality or need for ReHT. We studied differences in survival according to indication for ReHT, the time interval between transplants and era of ReHT.

**Results:** A total of 7592 heart transplants (HT) and 173 (2.3%) ReHT were studied (median age, 52.0 and 55.0 years, respectively). Cardiac allograft vasculopathy was the most frequent indication for ReHT (42.2%) and 59 patients (80.8%) received ReHT > 5 years after the initial transplant. Acute rejection and primary graft failure decreased as indications over the study period. Renal dysfunction, hypertension, need for mechanical ventilation or intra-aortic balloon pump and longer cold ischemia time were more frequent in ReHT. Median follow-up for ReHT was 5.8 years. ReHT had worse survival than HT (weighted HR, 1.43; 95%CI, 1.17-1.44;  $P < .001$ ). The indication of acute rejection (HR, 2.49; 95%CI, 1.45-4.27;  $P < .001$ ) was related to the worst outcome. ReHT beyond 5 years after initial HT portended similar results as primary HT (weighted HR, 1.14; 95%CI, 0.86-1.50;  $P < .001$ ).

**Conclusions:** ReHT was associated with higher mortality than HT, especially when indicated for acute rejection. ReHT beyond 5 years had a similar prognosis to primary HT.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Abreviaturas

FPI: fallo primario del injerto  
RA: rechazo agudo  
ReTC: trasplante cardiaco  
TxC: trasplante cardiaco  
VAC: vasculopatía de aloinjerto cardiaco

### INTRODUCCIÓN

El trasplante cardiaco (ReTC) supone un porcentaje muy pequeño del total de trasplantes cardiacos (TxC). En 2014, la *International Society for Heart and Lung Transplantation* publicó las características y los resultados del ReTC basándose en la experiencia de múltiples centros de diferentes países, incluidos algunos hospitales de España. Según la investigación, el ReTC se mantuvo estable a lo largo de todo el periodo de estudio, con una frecuencia del 2 al 4%<sup>1-5</sup>.

Las listas de espera se han ido haciendo cada vez más largas y puede que sigan aumentando gradualmente en todo el mundo. En consecuencia, parece esencial determinar los factores relacionados con esta situación. Se han llevado a cabo esfuerzos para aumentar el número de donantes a través de programas de donación tras muerte cardiaca o admitiendo donantes con unas características marginales, por ejemplo. Sin embargo, un alto porcentaje de los trasplantes se hacen en situaciones agudas, como consecuencia del aumento de la asistencia circulatoria mecánica, lo que podría tener repercusión en las listas de espera. Cuándo y a quién trasplantar no solo ha pasado a ser una decisión clínica importante, sino que también un dilema ético. El ReTC es viable y probablemente sea la única opción terapéutica para pacientes con disfunción grave del injerto<sup>6,7</sup>, por lo que es esencial identificar al paciente idóneo al que podría aportar un beneficio.

El objetivo del presente análisis es describir las características y la supervivencia de los pacientes sometidos a ReTC en un registro de trasplantes de ámbito nacional<sup>8</sup>.

### MÉTODOS

Se hizo un análisis de cohorte retrospectivo basado en los datos del Registro Español de Trasplante Cardiaco (RETC), una base de

datos prospectiva multicéntrica promovida por la Asociación de Insuficiencia Cardiaca de la Sociedad Española de Cardiología, desde 1984 hasta diciembre de 2018. Esta base de datos se ha descrito en otra publicación<sup>9</sup> y contiene información clínica detallada de todas las intervenciones de TxC practicadas en España desde 1984 hasta la actualidad. El registro se actualiza anualmente con los datos suministrados por todos los centros de trasplante de España. El uso de datos anonimizados para fines de investigación recibió la aprobación de los comités de ética locales de todos los centros participantes. Para los fines de este estudio, se recogieron los datos de los pacientes de edad > 16 años en el momento del trasplante, relativos a las características del receptor y del donante en situación basal, de la intervención quirúrgica, la inmunosupresión y la supervivencia. Se excluyó a los pacientes con trasplantes de múltiples órganos.

Se compararon las características clínicas basales y la supervivencia a largo plazo después del TxC de los pacientes sometidos a ReTC entre 1987 y 2018 con los datos de los pacientes a los que se practicó un primer TxC (grupo sin ReTC). Respecto al primer grupo, se usaron para el análisis las características en el momento del segundo TxC. Dada la alta correlación entre el código urgente de la lista de espera y el empleo de asistencia circulatoria antes del TxC, solo se utilizó esta última variable para evitar la colinealidad. La disfunción renal se definió por una concentración sérica de creatinina > 2 mg/dl o necesidad de diálisis. En el parámetro de serología del citomegalovirus del donante, había un gran porcentaje de datos no disponibles, por lo que no se incluyó en el análisis. La causa de la muerte y la causa principal del ReTC se basaron en lo establecido localmente por cada centro participante. La causa del ReTC se clasificó como: fallo primario de injerto (FPI) (principalmente como resultado de una disfunción temprana del aloinjerto sin que hubiera signos claros de rechazo), rechazo del aloinjerto (RA) (tanto el rechazo agudo celular como el mediado por anticuerpos), vasculopatía de aloinjerto (VAC) (disfunción del aloinjerto secundaria a una coronariopatía significativa según la declaración de consenso de la *International Society for Heart and Lung Transplantation*<sup>10</sup> o infarto de miocardio según los signos electrocardiográficos y ecocardiográficos); y fallo inespecífico del injerto (FII) (sin un diagnóstico definitivo de rechazo agudo o VAC). Dadas las similitudes existentes en las características basales clave de la VAC y el FII como indicaciones para el ReTC (tabla 1 del material adicional), se combinaron los 2 grupos para el presente estudio.

Según la cronología, el ReTC se clasificó como temprano si se producía en un plazo < 1 año, a medio plazo si se hacía en 1-5 años o tardío transcurridos más de 5 años desde el trasplante anterior.

### Objetivo principal

El objetivo principal fue la mortalidad postrasplante por cualquier causa o la necesidad de ReTC. El ReTC refleja un segundo trasplante en el grupo de ReTC.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se resumen mediante la mediana [intervalo intercuartílico] y se compararon con la prueba de la U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis, según procediera. Las variables discretas se resumen mediante números (porcentajes) y se compararon con la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher, según procediera.

La modelización del tiempo transcurrido hasta el evento (muerte o segundo Tx) se basó en las medias de regresión paramétrica con una distribución de Weibull. Para evitar el sesgo de inmortalidad derivado de que los receptores de un ReTC debían haber continuado con vida hasta el segundo Tx, lo cual constituía un tiempo adicional no disponible en el caso de los pacientes sin ReTC<sup>11</sup>, se utilizaron modelos estructurales marginales en todos los análisis<sup>12</sup>. La contribución de cada paciente se ponderó mediante el inverso de su función de densidad de probabilidad de haber sido tratado con un ReTC condicionada por las covariables del estudio. Además, para evitar que hubiera una gran variabilidad en las ponderaciones como consecuencia de la intensa asociación existente entre el ReTC y algunas covariables (tabla 2 del material adicional), se aplicaron ponderaciones estabilizadas<sup>13</sup>, definidas como Probabilidad(ReTC) / Probabilidad(ReTC / covariables), donde las probabilidades se estimaron mediante regresión logística. Tanto en el numerador como en el denominador, la probabilidad fue P (ReTC) para los pacientes con ReTC y 1 - P (ReTC) para los pacientes sin ReTC.

El modelo de regresión logística multivariable destinado a obtener la probabilidad de ReTC se ajustó con todas las variables que tenían una asociación significativa con el criterio de valoración del estudio (tabla 3 del material adicional). Los antecedentes de esternotomía previa eran un predictor perfecto del ReTC, por lo que no se pudo introducirlos en el modelo. Al ajuste, esta variable se introdujo en la regresión paramétrica de supervivencia como factor independiente, junto con una ponderación estabilizada. De igual modo, se ajustó un segundo modelo de regresión logística que excluía la inducción en el momento del Tx y luego sirvió para calcular una ponderación estabilizada diferente destinada a realizar un análisis de sensibilidad específico. Se llevó a cabo también otro análisis de sensibilidad excluyendo la esternotomía previa del análisis de regresión de supervivencia.

Para los datos no disponibles (tabla 4 del material adicional) se hicieron imputaciones múltiples con el método de especificación plenamente condicional, y se generaron 10 series de datos imputados utilizando todas las variables de ajuste aplicables y el criterio de valoración como predictores. Para el análisis, se consideró el promedio de las 10 series de datos imputados obtenido según las reglas de Rubin<sup>14</sup>. Para la imputación, se utilizaron modelos de las variables discretas y continuas mediante regresión logística y regresión lineal respectivamente.

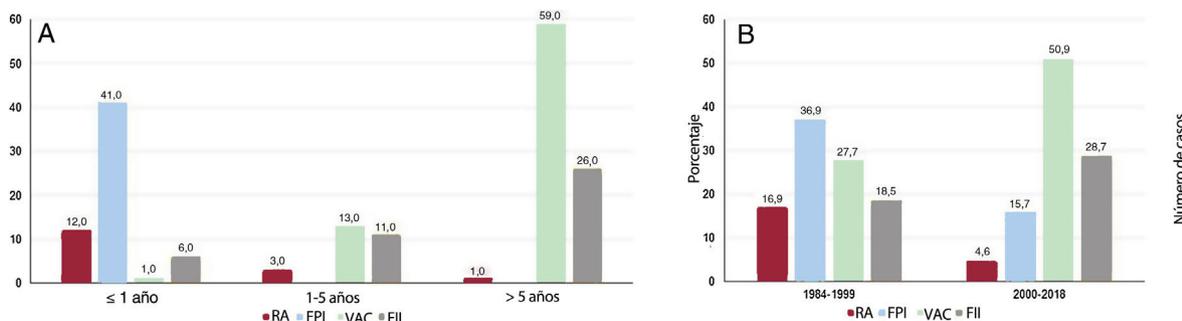
Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los análisis estadísticos se hicieron con el programa SPSS 25.0 (SPSS Inc, Estados Unidos) y el programa Stata 16.1 (StataCorp, Estados Unidos).

## RESULTADOS

En total, se identificó a 7.592 pacientes en la base de datos del RETC, 173 de ellos (2,3%) con ReTC una mediana de 4,9 [0,04-11,5] años tras el trasplante inicial. En la figura 1A se muestra la distribución de los pacientes según la indicación para el ReTC y el tiempo transcurrido desde el trasplante inicial. Globalmente, la VAC fue la indicación más frecuente para el ReTC (73 pacientes, 42,2%), una mediana de 9,1 [5,7-13,1] años tras el trasplante inicial. En 59 de los 73 pacientes (80,8%), el retrasplante tuvo lugar más de 5 años después del trasplante inicial. El RA motivó el ReTC en 16 pacientes (9,2%), tras una mediana de 0,6 [0,3-1,2] años, y la mayoría de los pacientes (75%) fueron retrasplantados durante el primer año tras el trasplante inicial. El FII fue la indicación para el ReTC en 43 pacientes (24,9%), tras una mediana de 9,0 [1,7-12,8] años. En 26 (60,5%) y 11 (25,6%) de estos pacientes, el retrasplante se hizo más de 5 años y entre 1 y 5 años después del trasplante inicial. El diagnóstico fue un FPI en 41 pacientes (23,7%). En todos ellos el ReTC ocurrió el primer año tras el Tx. Además, tanto el RA como el FPI disminuyeron como indicaciones para el ReTC a lo largo del periodo de observación, mientras que hubo un aumento de la VAC y el FII (figura 1B).

En la tabla 1 se presentan las características demográficas de los pacientes. Los pacientes sometidos a ReTC eran de menos edad (mediana, 52,0 frente a 55,0 años) y mostraron una mayor probabilidad pretrasplante de disfunción renal (el 46,8 frente al 17,8%), hipertensión (el 42,2 frente al 30,1%), ventilación mecánica (el 29,5 frente al 11,5%), esternotomía previa (el 100 frente al 26,1%) y necesidad de asistencia circulatoria con balón de contrapulsación intraaórtico (el 25,4 frente al 12,3%) y más tiempo de isquemia fría (mediana, 3,3 frente a 3,2 h). En cambio, los pacientes con un retrasplante mostraron menor resistencia vascular pulmonar (mediana, 1,9 frente a 2,1 UW) y una menor probabilidad de técnica bicava (el 28,9 frente al 44,3%). La edad del donante fue también inferior (mediana, 34,0 frente a 36,0 años).

La mediana de seguimiento fue de 5,8 [0,8-12,8] años, con un seguimiento significativamente más corto en los pacientes



**Figura 1.** Distribución de los pacientes según la indicación para el retrasplante y el tiempo transcurrido tras el trasplante inicial (A) e indicaciones para el retrasplante según la época del trasplante (B). FII: fallo inespecífico del injerto; FPI: fallo primario del injerto; RA: rechazo agudo; VAC: vasculopatía de aloinjerto cardiaco.

**Tabla 1**

Características basales de la población por grupos de estudio

	Con trasplante (n = 173)	Sin trasplante (n = 7.419)	p
<b>Receptor</b>			
Edad al TxC (años)	52,0 [43,0-59,0]	55,0 [47,0-61,0]	< 0,001
Mujeres	36 (20,8)	1.475 (19,9)	0,76
Peso (kg)	70,0 [61,6-80,0]	71,0 [63,0-80,0]	0,40
Disfunción renal	81 (46,8)	1.320 (17,8)	< 0,001
Resistencia vascular pulmonar (UW)	1,9 [1,2-2,7]	2,1 [1,3-3,0]	0,003
Infección antes del TxC	24 (13,9)	786 (10,6)	0,17
Diabetes antes del TxC	34 (19,7)	1.197 (16,1)	0,21
EPOC antes del TxC	13 (7,5)	825 (11,1)	0,18
Hipertensión	73 (42,2)	2.233 (30,1)	< 0,001
Serología de citomegalovirus (+)	149 (86,1)	6.045 (81,5)	0,14
Enfermedad vascular periférica	15 (8,7)	463 (6,2)	0,20
Ventilación mecánica antes del TxC	51 (29,5)	854 (11,5)	< 0,001
Asistencia circulatoria antes del TxC			< 0,001
Ninguno	114 (65,9)	5.821 (78,5)	< 0,001
BCIA	44 (25,4)	911 (12,3)	< 0,001
ECMO	5 (2,9)	255 (3,4)	1,00
DAV	10 (5,8)	433 (5,8)	1,00
Cirugía cardíaca antes del TxC	173 (100,0)	1.937 (26,1)	< 0,001
Neoplasia antes del TxC	10 (5,8)	256 (3,5)	0,09
<b>Donante</b>			
Edad (años)	34,0 [24,0-43,5]	36,0 [24,0-47,0]	0,003
Mujeres	51 (29,5)	2.336 (31,5)	0,62
Peso (kg)	70,0 [65,0-80,0]	75,0 [65,0-80,0]	0,15
Causa de la muerte			0,45
Traumática	71 (41,0)	3.060 (41,2)	1,00
Ictus	59 (34,1)	2.794 (37,7)	0,21
Otras	43 (24,9)	1.565 (21,1)	0,34
Receptor varón/donante mujer	33 (19,1)	1.599 (21,6)	0,51
Cociente de peso receptor/donante	1,0 [0,9-1,1]	1,0 [0,8-1,1]	0,05
<b>Intervención quirúrgica</b>			
Época del TxC			0,54
1987-2002	87 (50,3)	3.542 (47,7)	0,23
2003-2018	86 (49,7)	3.877 (52,3)	0,21
Tiempo de isquemia fría (h)	3,3 [2,6-4,0]	3,2 [2,3-3,9]	0,04
Técnica quirúrgica bicava	50 (28,9)	3.283 (44,3)	< 0,001
Tratamiento de inducción	111 (64,2)	5.665 (76,4)	< 0,001

BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; DAV: dispositivo de asistencia ventricular; ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TxC: trasplante cardíaco.

Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

retrasplantados que en aquellos con TxC primario (mediana, 2,0 [0,1-9,3] frente a 5,9 [0,9-12,8] años;  $p < 0,001$ ).

en los pacientes a los que se practicó un primer y único TxC (HR ponderada = 1,43; IC95%, 1,17-1,44;  $p < 0,001$ ) (tabla 2).

## Retrasplante y resultados

En total, hubo 123 muertes (71,1%) y 4 segundos trasplantes (2,3%) en el grupo de ReTC en comparación con 4.300 muertes (58,0%) en el grupo sin ReTC ( $p < 0,001$ ). Los pacientes trasplantados mostraron también mayor probabilidad de muerte en 1 año (el 43,9 frente al 22,9%;  $p < 0,001$ ). En el análisis univariable (tabla 3 del material adicional), el ReTC mostró una supervivencia peor que la del TxC primario (hazard ratio [HR] sin ajustar = 1,81; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,53-2,15;  $p < 0,001$ ). En el modelo ponderado, el ReTC continuó mostrando una asociación significativa con un resultado peor que el obtenido

## Análisis de sensibilidad

Los modelos estructurales marginales se repitieron tras la exclusión de la esternotomía previa y el tratamiento de inducción aplicado en el momento del trasplante. En el análisis ponderado sin la esternotomía previa, el ReTC mostró una asociación significativa con la mortalidad por cualquier causa/ReTC (HR = 1,66; IC95%, 1,38-1,99;  $p < 0,001$ ). Igualmente, en el análisis ponderado sin el tratamiento de inducción en el momento del trasplante, los pacientes tratados con un ReTC mostraron un peor pronóstico (HR = 1,47; IC95%, 1,19-1,81;  $p < 0,001$ ) (tabla 2).

**Tabla 2**  
Análisis para evaluar el riesgo de mortalidad postrasplante en el retrasplante cardiaco, en comparación con la población sin retrasplante (modelo estructural marginal)

	Población total (n = 7.592)			Población de casos con datos completos (n = 5.213)		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
<i>Univariable</i>	1,68	1,41-2,00	< 0,001	1,81	1,53-2,15	< 0,001
<i>Modelo ponderado</i>						
Modelo completo*	1,43	1,17-1,74	< 0,001	1,33	1,01 - 1,74	0,01
Sin la esternotomía previa	1,66	1,38-1,99	< 0,001	1,62	1,26-2,08	0,001
Sin el tratamiento de inducción	1,47	1,19-1,81	< 0,001	1,40	1,08-1,82	0,01

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

\* Modelo estructural marginal con ponderación estabilizada de probabilidad inversa y con la esternotomía previa. La ponderación de probabilidad inversa incluyó características del receptor (edad al trasplante, sexo, peso, disfunción renal, resistencia vascular pulmonar, infección, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión, serología de citomegalovirus, enfermedad vascular periférica, ventilación mecánica, apoyo circulatorio, neoplasia), características del donante (edad, sexo, peso, causa de la muerte, donante mujer/receptor varón, cociente de peso de receptor/donante), características de la intervención quirúrgica (época del trasplante, tiempo de isquemia fría, técnica quirúrgica) y el tratamiento de inducción al hacer el trasplante.

### Efectos de la indicación y la cronología del retrasplante

En todo el análisis, no hubo diferencias significativas de las tasas de mortalidad/ReTC en función de la indicación para el ReTC: el 87,5% para el RA, el 72,6% para la VAC, el 73,2% para el FPI y el 69,8% para el FII ( $p = 0,58$ ). Se obtuvieron resultados similares para la mortalidad/ReTC al año del trasplante (el 56,3, el 35,6, el 51,2 y el 46,5 respectivamente;  $p = 0,26$ ). En comparación con el grupo sin ReTC, la regresión univariable mostró un riesgo de mortalidad superior para todas las indicaciones, en especial en los pacientes

sometidos a ReTC por un RA (HR sin ponderar = 2,76; IC95%, 1,62-4,67;  $p < 0,001$ ). En cambio, los pacientes tratados con un ReTC a causa de una VAC/FII presentaron menos riesgo (HR sin ponderar = 1,55; IC95%, 1,23-1,95;  $p < 0,001$ ) (tabla 3). En el análisis ponderado, el efecto en el riesgo de muerte/ReTC en comparación con el grupo sin ReTC se redujo, pero continuó siendo sumamente significativo, en especial para el RA y la VAC/FII (tabla 3).

Respecto a la cronología del ReTC, las tasas de mortalidad/ReTC fueron del 78,3, el 96,3 y el 62,8% de los pacientes sometidos a ReTC menos de 1 año, de 1 a 5 años o más de 5 años después del

**Tabla 3**  
Análisis para evaluar el riesgo de mortalidad postrasplante en el retrasplante cardiaco, en comparación con la población sin retrasplante (modelo estructural marginal) según la indicación para el retrasplante y la cronología del retrasplante

	Población total (n = 7.592)			Población de casos con datos completos (n = 5.213)		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
<b>Indicación para el retrasplante</b>						
<i>Univariable</i>			< 0,001			< 0,001
Sin retrasplante	1			1		
RA	2,76	1,62-4,67	< 0,001	2,82	1,69-4,71	< 0,001
VAC/FII	1,55	1,23-1,95	< 0,001	1,59	1,28-1,98	< 0,001
FPI	1,68	1,17-2,42	< 0,01	1,62	1,13-2,32	< 0,01
<i>Modelo ponderado completo*</i>			< 0,001			< 0,001
Sin retrasplante	1			1		
RA	2,49	1,45-4,27	< 0,01	0,99	0,14-7,01	0,99
VAC/FII	1,35	1,07-1,70	< 0,01	1,49	1,12-1,99	< 0,01
FPI	1,12	0,77-1,73	0,03	1,13	0,62-2,05	0,69
<b>Cronología del retrasplante</b>						
<i>Univariable</i>			< 0,001			< 0,001
Sin retrasplante	1			1		
< 1 año	1,90	1,42-2,54	< 0,001	1,90	1,42-2,53	< 0,001
1- 5 años	2,47	1,68-3,63	< 0,001	2,47	1,68-3,63	< 0,001
> 5 años	1,33	1,01-1,74	0,04	1,34	1,02-1,75	0,03
<i>Modelo ponderado completo*</i>			< 0,001			< 0,001
Sin retrasplante	1			1		
< 1 año	1,71	1,27-2,30	< 0,001	1,24	0,73-2,11	0,42
1-5 años	2,07	1,39-3,07	< 0,001	2,44	1,48-4,04	< 0,001
> 5 años	1,14	0,86-1,50	0,36	1,22	0,86-1,73	0,27

FII: fallo inespecífico del injerto; FPI: fallo primario del injerto; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RA: rechazo agudo; VAC: vasculopatía de aloinjerto cardiaco.

\* Modelo estructural marginal con ponderación estabilizada de probabilidad inversa y con la esternotomía previa. La ponderación de probabilidad inversa incluyó características del receptor (edad al trasplante, sexo, peso, disfunción renal, resistencia vascular pulmonar, infección, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión, serología de citomegalovirus, enfermedad vascular periférica, ventilación mecánica, apoyo circulatorio, neoplasia), características del donante (edad, sexo, peso, causa de la muerte, donante mujer/receptor varón, cociente de peso de receptor/donante), características de la intervención quirúrgica (época del trasplante, duración de la isquemia fría, técnica quirúrgica) y el tratamiento de inducción al hacer el trasplante.

trasplante inicial respectivamente ( $p = 0,002$ ). En comparación con el grupo sin ReTC, la regresión univariable mostró un riesgo significativamente mayor en los 3 grupos de cronologías diferentes (tabla 3). En el modelo con ponderación, se observaron asociaciones significativas en los pacientes en los que el ReTC se hizo menos de 1 año después del primer TxC (HR = 1,71; IC95%, 1,27–2,30) o entre 1 y 5 años después del primer TxC (HR = 2,07; IC95%, 1,39–3,07; ambos,  $p < 0,001$ ) (tabla 3). Sin embargo, el ReTC más de 5 años después del primer TxC no mostró un riesgo significativamente distinto que el del grupo sin ReTC (tabla 3).

## DISCUSIÓN

En general, los resultados del presente estudio indicaron que el ReTC se asociaba con un resultado peor que el del trasplante primario. Estos resultados deben interpretarse teniendo en cuenta las características de la población de nuestro estudio. La tasa de ReTC en nuestro país parece ser inferior a la observada en otros estudios, en especial los de Norteamérica<sup>15</sup>.

En 2008, Atluri et al.<sup>16</sup> describieron una mejor supervivencia tras el ReTC en comparación con lo indicado en estudios previos y mencionaron el tratamiento perioperatorio cuidadoso como uno de los principales pilares para explicar este hallazgo. Años más tarde, un análisis de la base de datos de *United Network for Organ Sharing*<sup>4</sup> indicó que los posibles factores para producir una supervivencia más prolongada eran la selección de los candidatos, la asistencia perioperatoria, la técnica quirúrgica y los avances en los tratamientos médicos. En este contexto, la relación entre los plazos e indicaciones para el ReTC y los resultados se ha estudiado por múltiples grupos<sup>1–4,17–27</sup>. Tres publicaciones<sup>3,25,26</sup> aparecidas entre los años 2000 y 2005 señalaron que los trasplantes hechos en un plazo de 6 meses tras un TxC se asociaban con tasas de supervivencia decrecientes, que mejoraban significativamente cuando se tenía en cuenta la cronología y las indicaciones. Según estos estudios, el intervalo óptimo para el trasplante era de más de 2 años después del TxC inicial y era preciso excluir a los pacientes con un RA incontrolable en los primeros 6 meses o con una disfunción del injerto a causa de un FPI. El *Working Group on Heart Retransplantation*<sup>2</sup> resumió estos datos, junto con los de otras experiencias previas, en que la vasculopatía crónica grave del aloinjerto cardiaco no tratable médica ni quirúrgicamente y la disfunción crónica del injerto con insuficiencia cardíaca progresiva en ausencia de un rechazo activo fueron las únicas indicaciones para el ReTC aceptadas. Goerler et al.<sup>17</sup> compararon la mortalidad a 30 días tras el trasplante. Su política de ReTC había sido objeto de una revisión años antes, tomando el fallo agudo del injerto como criterio de exclusión para el ReTC. El ReTC temprano se definió como un trasplante en el primer mes tras el TxC e incluyó a los pacientes con RA, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia biventricular o fallo agudo del injerto de origen desconocido. La mortalidad a 30 días en este grupo fue 3 veces superior a la del grupo de trasplante tardío. En nuestra serie se obtuvieron resultados similares, según los cuales los trasplantes hechos entre 1 y 5 años después del trasplante fueron los que se asociaron con una mayor mortalidad. No obstante, los ReTC más de 5 años después del primer TxC no se asociaron con un peor resultado. Esto podría explicarse por varios factores, pero probablemente los más importantes sean las indicaciones para el ReTC y la época del trasplante. La VAC y el FPI supusieron más del 60% de los trasplantes, y la mayoría de ellos se hicieron más de 5 años después del TxC. En cambio, el FPI y el RA fueron más frecuentes en la primera época de nuestro estudio, de tal manera que todos los trasplantes por FPI y más de la mitad de los debidos a RA se produjeron en el primer año después del TxC. Ese cambio de tendencia parece ser coherente con la progresiva concienciación clínica respecto a los malos resultados que se dan con el RA y la elevada mortalidad de los pacientes con ReTC en el primer año en

comparación con el TxC que han observado otros grupos. Para estos pacientes, los dispositivos de asistencia circulatoria durante un tiempo corto parecen un enfoque razonable para alcanzar la estabilidad hemodinámica. En nuestro análisis, se observa que tanto el RA como la VAC tienen repercusión en el pronóstico, de tal manera que el RA se asocia con un riesgo de mortalidad muy elevado. Es posible que la explicación exacta de la VAC como factor de riesgo requiera un mayor estudio, ya que podrían intervenir otros factores, como la época del trasplante, los factores relacionados con el donante, etc.

No se puede negar que una selección exhaustiva de los mejores candidatos también es esencial. Hasta el momento se han descrito varios factores que pueden relacionarse con un mayor riesgo de mala evolución en el trasplante<sup>3,4,18,21,22,28</sup>; los más frecuentes son la edad del receptor y la necesidad de oxigenador extracorpóreo de membrana o ventilación mecánica. Para Kilic et al.<sup>28</sup>, de entre los posibles factores de riesgo, los significativos fueron la edad, la necesidad de ventilación mecánica y la enfermedad renal crónica. La presencia de estos 3 factores aumentó el riesgo de disfunción del injerto hasta un 32% a los 5 años. En nuestro análisis de sensibilidad, la exclusión de la esternotomía previa aumentó la fuerza de la asociación entre el ReTC y la mortalidad, pero el uso del tratamiento de inducción de anticuerpos mantuvo la fuerza de esa asociación en el análisis ponderado. Estos resultados parecen respaldar el concepto de que la cirugía previa podría ser, al menos en parte, el factor que confiera el peor pronóstico del ReTC. Según Miller et al.<sup>15</sup>, de entre los varios factores que podrían influir en la supervivencia después de un ReTC, la esternotomía previa fue el más factor más importante asociado con los resultados después de un trasplante tardío.

No obstante, el papel del estado inmunológico previo al trasplante es una cuestión de interés que requerirá mayor investigación, tal como se ha comentado ya en la literatura<sup>15</sup>. Además, no hay recomendaciones específicas por lo que respecta a la pauta de inmunosupresión en el ReTC, tal como señalaron ya Johnson et al.<sup>2</sup> en 2007. En nuestra serie, el tratamiento de inducción se ha empleado con menor frecuencia en el ReTC que en el TxC. Es necesario un tratamiento de inmunosupresión personalizado, tras establecer un equilibrio entre riesgos y beneficios en el trasplante, puesto que los pacientes están ya inmunodeprimidos. Parece razonable reservar el tratamiento de inducción para los pacientes con alto riesgo de fallo temprano del injerto (pacientes que están más sensibilizados, dependiendo de la indicación para el ReTC, la edad del receptor, etc.) y sin efectos adversos importantes previos asociados con la inmunosupresión. Por otra parte, la exposición breve a los efectos adversos de una inmunosupresión prolongada podría explicar los mejores resultados observados en los pacientes con trasplante en el primer año siguiente al trasplante inicial. Al establecer un equilibrio entre riesgos y beneficios de la inmunosupresión, el cáncer constituye un motivo de preocupación importante. Los pacientes con ReTC tuvieron más comorbilidades que aquellos con un TxC, incluida una mayor proporción de tumores aparecidos probablemente en relación con la exposición al tratamiento inmunosupresor.

Nuestro estudio tiene las limitaciones inherentes a todos los estudios retrospectivos observacionales. Ni con métodos multivariables fue posible eliminar por completo la posibilidad de que persistieran sesgos ocultos. Uno de los sesgos más frecuentes y sutiles que suele estar presente en este tipo de estudios es el de tiempo o de inmortalidad. Existen varios métodos, como los modelos estructurales marginales empleados en nuestro estudio, para abordar este sesgo, lo cual es imprescindible en este tipo de estudios. El pequeño tamaño muestral debido al análisis de subgrupos de población podría reducir la potencia estadística de algunos análisis. La ausencia de información fiable respecto a la presencia de alosensibilización constituye una limitación importante de nuestro estudio, ya que los pacientes trasplantados presentan una mayor sensibilización y esta implica mayor riesgo

tras el trasplante. De hecho, se observó que el tratamiento de inducción de anticuerpos confería a los pacientes retrasplantados un riesgo postrasplante similar al de los pacientes con un trasplante primario. Para introducir un ajuste respecto a la posible falta de datos, se utilizó el método de imputación múltiple. La imputación múltiple es una técnica ampliamente aceptada para abordar los datos no disponibles que se emplea habitualmente en las series de datos basadas en registros. En nuestro estudio, los resultados obtenidos en la serie de datos con imputación y los de la población con datos completos no mostraron incoherencias de interés, más allá de las atribuibles al menor tamaño muestral de esta última. Además, este es el primer estudio de la morbilidad y mortalidad en el que se analiza la situación del ReTC en España, con un número de casos muy grande, comparable al de experiencias internacionales.

## CONCLUSIONES

Nuestros resultados confirman que el retrasplante se asocia con peor supervivencia. El RA y un intervalo entre los trasplantes de 1-5 años parecen presagiar un riesgo especialmente alto de un mal resultado. En conjunto, estos resultados podrían ser útiles para asignar adecuadamente los aloinjertos en una época de escasez de donantes.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El retrasplante cardiaco supone un porcentaje bajo del total de pacientes con trasplante cardiaco.
- En la literatura médica pertinente se ha descrito repetidas veces que la supervivencia de los pacientes retrasplantados es escasa.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este es el primer estudio de las características y los resultados del retrasplante cardiaco en España.
- Aunque los pacientes sometidos a retrasplante eran de menos edad, presentaron una incidencia superior de enfermedad renal, necesidad de asistencia ventricular o ventilación mecánica y más tiempo de isquemia fría.
- La mortalidad fue mayor en el grupo de retrasplante, y el rechazo agudo mostró una especial asociación con un mal resultado clínico.
- El retrasplante 5 años después del primer trasplante tiene un pronóstico similar al del trasplante cardiaco primario.

## FINANCIACIÓN

Ninguno.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores participaron por igual en el diseño, la redacción y el desarrollo de esta investigación.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno que declarar en relación con este artículo.

## ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.010>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-first official adult heart transplant report – 2014; focus theme: Retransplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:996–1008.
2. Johnson MR, Aaronson KD, Canter CE, et al. Heart retransplantation. *Am J Transplant.* 2007;7:2075–2081.
3. Srivastava R, Keck BM, Bennett LE, Hosenpud JD. The results of cardiac retransplantation: An analysis of the joint international society for heart and lung transplantation/united network for organ sharing thoracic registry. *Transplantation.* 2000;70:606–612.
4. Belli E, Leoni Moreno JC, Hosenpud J, Rawal B, Landolfo K. Preoperative risk factors predict survival following cardiac retransplantation: Analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:1972–1977e1.
5. Rossano JW, Singh TP, Cherikh WS, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second pediatric heart transplantation report – 2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38:1028–1041.
6. Copeland JG, Griep RB, Bieber CP, et al. Successful retransplantation of the human heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977;73:242–247.
7. Copeland H, Coelho-Anderson R, Mineburg N, McCarthy M, Copeland JG. Elective cardiac retransplantation: A viable option that can be repeated. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:822–827.
8. González-Vilchez F, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, et al. Spanish Heart Transplant Registry 31th Official Report of the Heart Failure Association of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:919–926.
9. Vázquez de Prada JA, Arizón JM, Almenar Bonet L, González-Vilchez F. Registro Español de Trasplante Cardiaco Una visión histórica. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2015;15(B):27–30.
10. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, 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;29:717–727.
11. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2008;167:492–499.
12. Robins JM, Hernán MÁ, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology.* 2000;11:550–560.
13. García-Aymerich J, Lange P, Serra I, Schnohr P, Antó JM. Time-Dependent Confounding in the Study of the Effects of Regular Physical Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Application of the Marginal Structural Model. *Ann Epidemiol.* 2008;18:775–783.
14. Li KH, Raghunathan TE, Rubin DB. Large-sample significance levels from multiply imputed data using moment-based statistics and an F reference distribution. *J Am Stat Assoc.* 1991;86:1065–1073.
15. Miller RJH, Clarke BA, Howlett JG, Khush KK, Teuteberg JJ, Haddad F. Outcomes in patients undergoing cardiac retransplantation: A propensity matched cohort analysis of the UNOS Registry. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38:1067–1074.
16. Atluri P, Hiesinger W, Gorman RC, et al. Cardiac retransplantation is an efficacious therapy for primary cardiac allograft failure. *J Cardiothorac Surg.* 2008;3:26.
17. Goerler H, Simon A, Gohrbandt B, et al. Cardiac retransplantation: is it justified in times of critical donor organ shortage? Long-term single-center experience. *Eur J Cardio-thorac Surg.* 2008;34:1185–1190.
18. Saito A, Novick RJ, Kiai B, et al. Early and late outcomes after cardiac retransplantation. *Can J Surg.* 2013;56:21–26.
19. Vistarini N, Pellegrini C, Aiello M, et al. Should we perform heart retransplantation in early graft failure? *Transpl Int.* 2010;23:47–53.
20. Rizvi SSA, Luc JGY, Choi JH, et al. Outcomes and survival following heart retransplantation for cardiac allograft failure: A systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7:12–18.
21. Tsao L, Uriel N, Leitz K, Naka Y, Mancini D. Higher Rate of Comorbidities After Cardiac Retransplantation Contributes to Decreased Survival. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:1072–1074.
22. Shuhaiber JH, Kim JB, Hur K, et al. Comparison of Survival in Primary and Repeat Heart Transplantation From 1987 Through 2004 in the United States. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:2135–2141.
23. Chou NK, Chi NH, Chen YS, et al. Heart Retransplantation for Heart Allograft Failure in Chinese Heart Transplant Recipients: NTUH Experience. *Transplant Proc.* 2006;38:2147–2148.
24. Tjang YS, Tenderich G, Hornik L, Wlost S, Bairaktaris A, Körfer R. Long-term experiences on cardiac retransplantation in adults. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32:923–925.
25. Topkara VK, Dang NC, John R, et al. A decade experience of cardiac retransplantation in adult recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1745–1750.
26. Radovancevic B, McGiffin DC, Kobashigawa JA, et al. Retransplantation in 7,290 primary transplant patients: A 10-year multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:862–868.
27. John R, Chen JM, Weinberg A, et al. Long-term survival after cardiac retransplantation: A twenty-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:543–555.
28. Kilic A, Weiss ES, Arnaoutakis GJ, et al. Identifying recipients at high risk for graft failure after heart retransplantation. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:712–716.