

Trasplante cardíaco: nuevos retos para el siglo XXI

Nicolás Manito, Josep Roca y Edgardo Kaplinsky

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Desde el primer trasplante cardíaco (TC) realizado en 1967, este procedimiento quirúrgico ha sufrido grandes avatares. A los difíciles inicios que acompañan a cualquier actividad pionera de la medicina, se asociaron unos resultados considerados como inaceptables para muchos cardiólogos y cirujanos cardíacos de aquel momento. En los primeros 82 pacientes del grupo de Stanford, la supervivencia era del 48 y del 25% a los 12 y 36 meses, respectivamente¹. La elevada mortalidad por rechazo era la causa de este descrédito en todo el mundo, y comentarios como: «el trasplante cardíaco: esa gran especulación del futuro» eran habituales en los foros médicos. La introducción de la ciclosporina como tratamiento inmunodepresor en los años ochenta hizo posible el aumento del número de trasplantes cardíacos hasta límites impensables en los años setenta. Por último, la gran especulación se había convertido en una realidad que aportaba supervivencias muy superiores a las previas, y actualmente es del 82% al año y del 68% a los 5 años². El TC era, por tanto, la única salida para los enfermos con insuficiencia cardíaca (IC) avanzada y en muchos casos resistente a todo tipo de tratamientos, y esta afirmación no era cuestionada. Por otro lado, los profundos conocimientos de la hiperactividad neurohormonal como base de la fisiopatología y del pronóstico de los pacientes con IC, así como el papel de la terapia dirigida a controlar y modular esta actividad, han modificado de forma sustancial las expectativas en los pacientes con IC avanzada.

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 725-31

Correspondencia: Dr. N. Manito Lorite.
Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco. Hospital Universitario de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: nml@csub.scs.es

Full English text available at: www.revespcardiol.org

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE CARDÍACO

Los avances importantes en la terapia farmacológica –en especial el uso de los bloqueadores beta– y quirúrgica de la IC –desfibrilador automático implantable (DAI), resincronización cardíaca, asistencia circulatoria mecánica y corazones artificiales– han hecho reconsiderar las indicaciones del TC. En comparación con la terapia médica, el beneficio del trasplante sólo se demuestra en los pacientes más graves y con mayores posibilidades de fallecer en el primer año de seguimiento clínico (Estudio COCPIT)³. Para ayudar en esta difícil decisión, muchos equipos de TC aplican complejos métodos que evalúan el riesgo mediante una serie de puntuaciones o *scores*. No obstante, la indicación de una intervención quirúrgica de la importancia del TC no puede basarse exclusivamente en una fórmula matemática. Los criterios clásicos para incluir a un paciente en lista de TC se aplican a los que presentan perfiles de riesgo medio y alto según la aplicación del HFSS (Heart Failure Survival Score), que agrupa 7 parámetros, incluido el consumo máximo de oxígeno⁴. Otros grupos consideran el consumo de O₂ < 14 ml/min/kg como un criterio principal para la inclusión en lista de TC. Estos criterios son actualmente cuestionados ya que, en estos últimos años, la administración de fármacos como los bloqueadores beta, la espirolactona o las nuevas sustancias inotrópicas ha hecho posible que el 55% de los pacientes con consumo de O₂ entre 10 y 14 ml/min/kg sean considerados, hoy día, de bajo riesgo (HFSS) al tener una supervivencia similar a la de los que reciben un TC (el 88% al primer año)⁴. Por tanto, este grupo de pacientes ya no sería candidato a esta terapia, aunque necesitan un seguimiento clínico muy estrecho para poder hacer una correcta reevaluación en todo momento. La incorporación de los péptidos natriuréticos (BNP, NT-pro-BNP) para el diagnóstico y pronóstico de los enfermos con IC ha supuesto un significativo avance clínico. Su determinación y evolución en el tiempo pueden ayudar a optimizar la terapia médica y definir

a un grupo de pacientes con valores persistentemente elevados que podrían ser candidatos a otros tratamientos, como el TC.

Otro planteamiento sería preguntarse cuál de las 2 terapias aporta una mayor calidad de vida si ambas (médica frente a quirúrgica) ofrecen igual supervivencia. La respuesta no es fácil, pero la terapia con bloqueadores beta ha mejorado los índices de calidad de vida en los estudios más importantes, mientras que los pacientes con TC presentan limitaciones en su capacidad de ejercicio, trastornos ventilatorios y problemas psíquicos y de relación con su entorno, que en ocasiones limitan el beneficio de haberse sometido a esta intervención quirúrgica. La mayor parte de estos problemas (obesidad, miopatía, osteoporosis y neurotoxicidad) se asocian a los efectos secundarios de los corticoides e inhibidores de la calcineurina.

Hay que buscar y plantear alternativas a los pacientes considerados de bajo riesgo en la indicación del TC. Recientemente se han publicado los resultados del estudio COMPANION⁵, en el que pacientes con IC y un complejo QRS ancho se benefician de la terapia de resincronización cardíaca, asociada o no a DAI, con una reducción del 20% en el objetivo primario (muerte y hospitalización de cualquier causa). Junto con estos resultados se observó, además, una clara mejoría de la capacidad de ejercicio, los síntomas de IC y la calidad de vida. Quizá estamos ya en la situación de afirmar que debe considerarse la opción de la resincronización cardíaca antes que el TC en los pacientes que cumplan criterios para ésta.

Muchos pacientes incluidos en programas de TC presentan un riesgo elevado de muerte súbita, a pesar del tratamiento optimizado con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y bloqueadores beta. Estos fármacos han reducido la tasa de muerte súbita en los diferentes estudios publicados. Aun así, sigue siendo la mayor causa de muerte en pacientes en clase funcional III, candidatos en algunos casos a TC. La etiología más frecuente de la muerte súbita son las arritmias ventriculares malignas, seguidas de las bradiarritmias. La colocación de un DAI para prevenir la muerte súbita en estos pacientes es un tema muy controvertido. La publicación del artículo de Kadish et al⁶ aporta luz a este lado oscuro de la IC. En 458 pacientes con miocardiopatía dilatada y arritmias ventriculares (extrasistolia ventricular y taquicardia ventricular no sostenida), la implantación de un DAI en 229, junto con una terapia farmacológica óptima, redujo de forma significativa la muerte por arritmia en comparación con 229 pacientes tratados de forma óptima y exclusiva con fármacos. Hubo en total 17 muertes súbitas por arritmia, 3 en el grupo de DAI frente a 14 en la terapia médica óptima (RR = 0,20; intervalo de confianza del 95%, 0,06-0,71; p = 0,006). El análisis por subgrupos mostró que la implantación de un DAI sólo redujo el ries-

go de muerte de forma significativa en pacientes con clase funcional III (NYHA) o varones. Estos resultados tienen una importante significación clínica, pero no podemos dejar de lado el aspecto económico que ello comporta. Los autores no abogan por la implantación indiscriminada de DAI en esta población, sino que recomiendan considerar caso por caso y precisar el perfil de riesgo de los pacientes⁶.

Otro aspecto a destacar es el manejo de los pacientes con IC avanzada o shock cardiogénico mediante la aplicación de sistemas de asistencia ventricular mecánica o corazones artificiales provisionales o definitivos. Estas terapias se suelen aplicar como puente al TC. No obstante, los resultados iniciales, obtenidos con la implantación de corazones artificiales como terapia definitiva, son esperanzadores para este tipo de pacientes e incluso para los que no son candidatos al TC. La posibilidad de recuperar la función ventricular y permitir la retirada progresiva de estos soportes mecánicos mediante la intensificación de la terapia farmacológica es una realidad. En un futuro, la aplicación de la terapia celular o génica en pacientes portadores de estos soportes puede evitar, en algunos casos, la decisión de realizar un TC.

Por tanto, hay pocas dudas de la eficacia del TC en pacientes con clase funcional IV o shock cardiogénico, pero se discute cada vez más la indicación de TC en pacientes en clase funcional III o con una cierta estabilidad. Hasta hace pocos años se asumía que era clínicamente evidente la superioridad del TC en este tipo de pacientes. En la actualidad, se plantea la necesidad de un estudio prospectivo y aleatorizado entre terapia médica optimizada y el TC en la comunidad científica⁷. La limitación cada vez más importante del número de donantes cardíacos y el aumento de las listas de espera, así como de las indicaciones urgentes, apoyan esta propuesta. Sería necesario un consenso, en esta línea, de ámbito nacional y en las sociedades científicas internacionales.

MANEJO CLÍNICO DE LAS COMPLICACIONES POSTRASPLANTE

La propia fisiopatología del corazón trasplantado y, especialmente, la necesidad de una terapia inmunodepresora de por vida favorecen la aparición de enfermedades sobreañadidas, lo que obliga a un estricto control clínico de estos pacientes. En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Perez-Villa et al⁸ presentan la constatación de que, a pesar de eliminar la causa de la IC, no se produce la esperada normalización de la actividad neurohormonal. Estos autores demuestran que durante los primeros meses postrasplante no se reducen los valores plasmáticos de angiotensina II (AT-II), endotelina y aldosterona de forma significativa, mientras que sí se observa una reducción significativa de los valores de los péptidos con acción vasodilatado-

ra (péptido natriurético auricular y adrenomedulina). Conociendo la fisiopatología de la IC, cabe suponer que este perfil neurohormonal desfavorable pueda contribuir a la génesis de las enfermedades más frecuentes en el período post-TC. Entre todas ellas, las que más pueden estar relacionadas con la hiperactividad neurohormonal son: la hipertensión arterial sistémica y pulmonar, la retención hidrosalina y la disfunción endotelial como factor relacionado con la enfermedad vascular del injerto (EVI). Posiblemente, desde el punto de vista clínico, la hipertensión arterial sistémica (HTA) sea el apartado de más interés relacionado con esta hiperactividad. Un 72,8% de los pacientes trasplantados tiene HTA al año de seguimiento y un 94,6%, a los 5 años. Su etiología es multifactorial: HTA previa, efecto de la inmunodepresión, simpaticotonía y nefrotoxicidad. No obstante, y a la vista de los conocimientos actuales, la pérdida del control reflejo cardiorenal secundaria a la denervación cardíaca es un factor muy determinante en la incapacidad para suprimir el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y, por tanto, causante de la HTA y de la anómala homeostasis de fluidos post-TC⁹. La retención hidrosalina se debe a una alteración en la respuesta normal diurética y natriurética a la expansión de volumen. El uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, como el captopril, revierte esta anomalía. Estas alteraciones de la homeostasis no se pueden atribuir sólo a la administración de ciclosporina u otros inmunodepresores, ya que estas respuestas anómalas a la hipervolemia y a la infusión salina no se han observado en pacientes con trasplante hepático e igual pauta inmunodepresora⁹. Se ha postulado que el efecto hipertensivo de los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) sería debido al aumento de la resistencia vascular sistémica secundario a la presencia de vasoconstricción arterial generalizada. Esta respuesta fisiopatológica se debería a la activación adrenérgica y del SRAA, lo que corrobora los hallazgos del estudio comentado con anterioridad⁸ y de otros autores¹⁰. El hallazgo de valores persistentemente aumentados de endotelina⁸ se suma a los conocimientos previos sobre el control endotelial anormal del tono vascular y la reducción de la actividad del óxido nítrico tras el trasplante. La endotelina es un potente vasoconstrictor liberado por el endotelio que se ha relacionado con mal pronóstico pre-TC. En el post-TC participa en la fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar y sistémica, en el rechazo agudo y en la EVI, aunque algunos investigadores dudan de esta acción. Queda por determinar la aplicación de los fármacos antiendotelina, como el bosentán, en el tratamiento precoz y tardío de estas complicaciones. A la luz de lo expuesto y basándonos en la fisiopatología conocida, el tratamiento de la HTA post-TC debería basarse en la restricción salina y en el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o de la AT-II.

Hace bastantes años que se ha descrito el proceso de reinervación cardíaca del injerto. Este fenómeno comporta una mejora del cronotropismo e inotropismo del corazón trasplantado. Recientemente, un grupo investigador español¹¹ ha mostrado reinervación cardíaca en el 31% de los pacientes estudiados mediante la gammagrafía con ¹²³I-metayodobenzil guanidina. Sería de interés conocer cuál es el comportamiento del SRAA en estos pacientes y si hay diferencias con los que permanecen denervados. La denervación cardíaca puede desempeñar un papel importante en la limitación al ejercicio que presentan los pacientes con TC. Los programas de rehabilitación y entrenamiento físico intentan contrarrestar esta problemática clínica¹².

Un aspecto controvertido es la posible relación entre la hiperactividad del SRAA y la EVI, que sigue siendo la causa más importante, junto a los tumores, de mortalidad tardía post-TC. En la etiopatogenia de la vasculopatía, que se detecta angiográficamente en el 30-50% de los pacientes a los 5 años, se superponen problemas inmunológicos junto con una miscelánea de factores, entre los que se encuentran los ya clásicos de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, HTA, dislipemia, obesidad), la isquemia del injerto y la infección por citomegalovirus. La AT-II es un potente activador de la fibrosis y de la proliferación endotelial, así como de la fibra muscular lisa. Asimismo, se han descrito sus efectos coestimuladores de la respuesta inmunológica mediante la activación de mediadores de ésta, como: TGF- β , TNF- α , IL-6, VCAM-1 y P-selectina. Recientemente, se ha observado aumento y suprarregulación de los receptores AT1 de la AT-II en biopsias del injerto cardíaco. En vista de todo lo expuesto, se podría sugerir que la presencia de valores elevados de AT-II en el postrasplante podría contribuir a la génesis y desarrollo de la EVI. En consecuencia, su bloqueo farmacológico ayudaría a evitar su progresión, hipótesis que se ha demostrado en animales de experimentación, pero no en humanos. Hasta la actualidad, los únicos fármacos que han demostrado un efecto protector de la EVI han sido los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la rapamicina y el micofenolato mofetil.

En el seguimiento de los pacientes trasplantados aparecen otras complicaciones importantes, cuyo abordaje es complejo, ya que se relacionan con la propia terapia que se aplica al paciente trasplantado y suelen ser causa de gran morbimortalidad. Las más importantes son la dislipemia, la diabetes *de novo*, la nefrotoxicidad por inmunodepresores y las neoplasias².

La hiperlipemia es una alteración metabólica muy frecuente (el 50% a los 5 años del TC) y de etiología multifactorial². Es difícil precisar la importancia relativa de cada factor, pero la dieta rica en grasas, la predisposición genética y los fármacos inmunodepresores

desempeñan un papel primordial, especialmente los esteroides y los inhibidores de la síntesis de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus). En la actualidad, muchos centros de TC han incorporado el uso de inhibidores de la m-TOR, como sirolimus y everolimus. Su potente efecto antiproliferativo vascular, que tiene su máxima expresión en la reducción de la EVI, se ve oscurecido por su acción hiperlipémica. La repercusión clínica de la hiperlipemia en el TC se relaciona con el desarrollo de la EVI. El abordaje terapéutico incluye la utilización de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y cambios en la inmunodepresión, como la reducción o supresión de los esteroides.

La incidencia de diabetes mellitus alcanza el 32% a los 5 años en pacientes con TC². Al igual que ocurre con la hiperlipemia, la etiopatogenia está relacionada con el uso de corticoides, ciclosporina y, especialmente, tacrolimus. Su presencia es causa de morbilidad (infecciones) y se relaciona con la EVI. La terapia es la habitual de los pacientes diabéticos y los cambios de inmunodepresión se dirigen hacia la retirada de esteroides y la sustitución del tacrolimus por otros inmunodepresores.

La nefrotoxicidad, con algún grado de insuficiencia renal, afecta al 22% de los pacientes con TC. Un 2% de estos pacientes está en diálisis y un 0,4% ha recibido un trasplante renal². Los inhibidores de la síntesis de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) son en gran parte la causa de este grave problema. Por tanto, el abordaje clínico debe incluir pautas de reducción o retirada de estos fármacos con introducción de inhibidores de la m-TOR (sirolimus o everolimus) asociados a micofenolato mofetil.

Las neoplasias se han convertido en la segunda causa de muerte a largo plazo en los pacientes con TC. A los 5 años, un 8,8% de los pacientes presenta algún tipo de cáncer². Un 53% es de piel; un 35%, de órganos sólidos, y un 12%, linfomas. El riesgo relativo de desarrollar un linfoma de tipo B es 300 veces mayor que en la población general. La detección temprana es la acción más importante, ya que la mortalidad, a pesar de un tratamiento radical, es muy alta. Ésta se debe tanto al propio tumor como al rechazo agudo secundario a la obligada reducción de la inmunodepresión. Los inhibidores de la m-TOR, como sirolimus y everolimus, han mostrado en varios trabajos un efecto antineoplásico, por lo que en algunos centros de TC se utilizan como terapia inmunodepresora en estos pacientes.

Por último, hay que señalar otro tipo de complicaciones, bastante frecuentes, que alteran gravemente la calidad de vida de los pacientes trasplantados. Entre ellas están la neurotoxicidad, la osteoporosis y las complicaciones digestivas. Todas ellas también tienen su origen en los fármacos inmunodepresores y, por tanto, su abordaje debe incluir modificaciones en la terapia inmunodepresora.

CONSIDERACIÓN FINAL

Se puede deducir de lo expuesto anteriormente que el TC es un tratamiento eficaz pero no exento de complicaciones debido a la inmunodepresión. No obstante, una parte importante de éstas también se pueden atribuir a la hiperactividad neurohormonal, que se mantiene después del TC, y a la denervación cardíaca.

La mayoría de centros de TC de nuestro país se están convirtiendo en unidades multidisciplinarias de evaluación de los pacientes con IC. Las mejoras en el manejo médico y las nuevas propuestas quirúrgicas, como la resincronización cardíaca, la implantación de DAI y la asistencia circulatoria mecánica, dejan al TC como la opción final a considerar cuando hayan fracasado las posibles alternativas terapéuticas. El TC está cada vez más limitado por la reducción del número de donantes cardíacos y los problemas de morbilidad especialmente asociados a los inmunodepresores, que el paciente recibirá durante toda su vida. Pero, ante todo, no hay que olvidar que el TC, correctamente indicado, aporta magníficos resultados, que en algunos tipos de pacientes pueden llegar a ser espectaculares.

Por último, creemos que debemos ser más audaces en el conocimiento del pronóstico de la IC avanzada y, sobre todo, saber implicar a muchos profesionales de la sanidad en su prevención y el diagnóstico precoz, evitando así que la IC sea una de las más graves epidemias del siglo XXI, como ya lo ha sido en el XX.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rider AK, Copeland JG, Hunt SA, Mason J, Specter MJ, Winkle RA, et al. The status of cardiac transplantation 1975. *Circulation* 1975;52:531-9.
2. Hertz MI, Mohacsí PJ, Taylor DO, Trulock EP, Boucek MM, Deng MC, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the Twentieth Annual Reports-2003. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:610-5.
3. Deng MC, De Meester JM, Smits JM, Heinecke J, Scheld HH. Effect of receiving a heart transplant: analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by heart failure severity. Comparative Outcome and Clinical Profiles in Transplantation (COCPIT) Study Group. *BMJ* 2000;321:540-5.
4. Butler J, Khadim G, Paul KM, Davis SF, Kronenberg MW, Chomsky DB, et al. Selection of patients for heart transplantation in the current era of heart failure therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:787-93.
5. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
6. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8.

7. Deng MC, Smits JM, Young JB. Proposition: the benefit of cardiac transplantation in stable outpatients with heart failure should be tested in a randomized trial. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:113-7.
8. Pérez-Villa F, Roig E, Ferrer E, Cuppoletti A, Llancaqueo M, Jiménez W, et al. Activación neurohormonal en la insuficiencia cardíaca congestiva: ¿se normaliza después del trasplante cardíaco? *Rev Esp Cardiol* 2004;57: 725-31.
9. Braith RW, Mills RM, Wilcox CS, Davis GL, Hill JA, Wood CE. High-dose angiotensin-converting enzyme inhibition restores body fluid homeostasis in heart-transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:426-32.
10. Braith RW, Wood CE, Limacher MC, Pollock ML, Lowenthal DT, Phillips MI, et al. Abnormal neuroendocrine responses during exercise in heart transplant recipients. *Circulation* 1992;86: 1453-63.
11. Gallego-Page JC, Segovia J, Pulpón LA, Alonso M, Salas C, Ortiz-Berrocal J. Re-innervation after heart transplantation: a multidisciplinary study. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:674-81.
12. Kobashigawa JA, Leaf DA, Lee N, Gleeson MP, Liu H, Hamilton MA, et al. A controlled trial of exercise rehabilitation after heart transplantation. *N Engl J Med* 1999;340:272-7.