

Artículo original

# Significado pronóstico y evolución a largo plazo de la frecuencia cardiaca en los pacientes con trasplante cardiaco



Eduardo Barge-Caballero<sup>a,b,\*</sup>, Jesús Jiménez-López<sup>a</sup>, Sergio Chávez-Leal<sup>a</sup>, Gonzalo Barge-Caballero<sup>a,b</sup>, María Jesús Paniagua-Martin<sup>a,b</sup>, Raquel Marzoa Rivas<sup>a,b</sup>, Zulaika Grille-Cancela<sup>a</sup>, José Joaquín Cuenca-Castillo<sup>a,b</sup>, Alfonso Castro-Beiras<sup>a,b</sup> y María G. Crespo-Leiro<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

<sup>b</sup>Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España

## Historia del artículo:

Recibido el 27 de mayo de 2014

Aceptado el 19 de septiembre de 2014

On-line el 11 de abril de 2015

## Palabras clave:

Trasplante

Pronóstico

Frecuencia cardiaca

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Estudiar la evolución y el significado pronóstico de la frecuencia cardiaca tras el trasplante cardiaco.

**Métodos:** Estudio observacional de 170 pacientes que recibieron un trasplante cardiaco bicavo entre 1995 y 2005; todos estaban en ritmo sinusal. La frecuencia cardiaca en reposo se determinó a partir de electrocardiogramas al final del primer año tras el trasplante y anualmente hasta el décimo año. Mediante análisis de Cox, se evaluó la incidencia de eventos adversos en un seguimiento medio de  $8,9 \pm 3,1$  años. El evento principal del estudio fue la variable combinada muerte o disfunción del injerto.

**Resultados:** La frecuencia cardiaca en reposo, medida al final del primer año tras el trasplante, fue un predictor independiente del evento combinado principal (*hazard ratio* = 1,054; intervalo de confianza del 95%, 1,028-1,080;  $p < 0,001$ ). Se observó una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad total (*hazard ratio* = 1,058; intervalo de confianza del 95%, 1,030-1,087;  $p < 0,001$ ) y con la mortalidad por causas cardiacas (*hazard ratio* = 1,069; intervalo de confianza del 95%, 1,026-1,113;  $p = 0,001$ ), pero no con la disfunción del injerto (*hazard ratio* = 1,028; intervalo de confianza del 95%, 0,989-1,069;  $p = 0,161$ ). Para los pacientes con frecuencia cardiaca  $\geq 105$  y  $< 90$  lpm frente a aquellos con 90-104 lpm, las *hazard ratio* del evento principal fueron, respectivamente, 2,233 (intervalo de confianza del 95%, 1,250-3,989,  $p = 0,007$ ) y 0,380 (intervalo de confianza del 95%, 0,161-0,895;  $p = 0,027$ ). Este parámetro presentó una tendencia decreciente en los primeros 10 años del trasplante ( $p = 0,001$ ). Los pacientes con incremento neto de frecuencia cardiaca en el seguimiento mostraron mayor incidencia de eventos adversos.

**Conclusiones:** La frecuencia cardiaca elevada es un marcador pronóstico adverso tras el trasplante cardiaco.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Prognostic Significance of Heart Rate and its Long-term Trend in Cardiac Transplant Patients

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** The aim of the present study was to examine the prognostic significance of heart rate and its trend in heart transplantation.

**Methods:** This observational study enrolled 170 patients who received a bicaval heart transplant between 1995 and 2005; all were in sinus rhythm. The resting heart rate was determined via electrocardiography at the end of the first posttransplant year and annually until the tenth year. Cox analysis was used to evaluate the incidence of adverse events with a mean (standard deviation) follow-up of 8.9 (3.1) years. The primary study end point was the composite outcome of death or graft dysfunction.

**Results:** The resting heart rate at the end of the first posttransplant year was an independent predictor of the primary composite end point (*hazard ratio* = 1.054; 95% confidence interval, 1.028-1.080;  $P < .001$ ) and was significantly associated with total mortality (*hazard ratio* = 1.058; 95% confidence interval, 1.030-1.087;  $P < .001$ ) and mortality from cardiac causes (*hazard ratio* = 1.069; 95% confidence interval, 1.026-1.113;  $P = .001$ ), but not with graft dysfunction (*hazard ratio* = 1.028; 95% confidence interval, 0.989-1.069;  $P = .161$ ). For patients with a heart rate  $\geq 105$  or  $< 90$  bpm vs those with 90-104 bpm, the *hazard ratios* of the primary end point were 2.233 (95% confidence interval, 1.250-3.989;  $P = .007$ ) and 0.380 (95% confidence interval, 0.161-0.895;  $P = .027$ ), respectively. Heart

## Keywords:

Transplantation

Prognosis

Heart rate

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.07.019>, Rev Esp Cardiol. 2015;68:921-3.

\* Autor para correspondencia: Unidad de Insuficiencia Cardiaca Avanzada y Trasplante Cardiaco, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, As Xubias 84, 15006 A Coruña, España.

Correo electrónico: [eduardo.barge.caballero@sergas.es](mailto:eduardo.barge.caballero@sergas.es) (E. Barge-Caballero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.09.027>

0300-8932/© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

rate tended to decrease in the first 10 years after transplantation ( $P = .001$ ). Patients with a net increase in heart rate during follow-up showed a higher incidence of adverse events.

**Conclusions:** An elevated heart rate is an adverse prognostic marker after heart transplantation.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

EVI: enfermedad vascular del injerto  
 IC: insuficiencia cardiaca  
 FC: frecuencia cardiaca  
 TxC: trasplante cardiaco

## INTRODUCCIÓN

La frecuencia cardiaca (FC) elevada es un marcador independiente de riesgo cardiovascular<sup>1</sup>. En estudios previos se ha descrito una fuerte asociación entre FC e incidencia de eventos cardiovasculares en sujetos sanos<sup>2</sup> y pacientes con hipertensión arterial<sup>3</sup>, enfermedad coronaria<sup>4</sup> e insuficiencia cardiaca (IC)<sup>5</sup>. Además, el tratamiento crónico con agentes reductores de la FC, como bloqueadores beta e ivabradina, conlleva un beneficio pronóstico en algunos subgrupos de pacientes con enfermedad cardiaca<sup>6-8</sup>.

Actualmente el trasplante cardiaco (TxC) continúa siendo la alternativa terapéutica de elección en pacientes con IC refractaria. Para candidatos cuidadosamente seleccionados, el TxC ofrece excelentes resultados a largo plazo en supervivencia y calidad de vida<sup>9,10</sup>. Debido a la denervación autonómica, los pacientes con TxC presentan una FC en reposo más alta que los individuos con corazón nativo<sup>11</sup>. Pese a que habitualmente se considera normal este hallazgo, algunos estudios han señalado que los receptores de TxC con FC más alta podrían tener menos supervivencia<sup>12-14</sup>. En uno de esos estudios<sup>14</sup>, la reducción de la supervivencia se atribuyó a una mayor mortalidad por enfermedad vascular del injerto (EVI). Otros autores<sup>12</sup>, sin embargo, no han observado diferencias en la distribución de las causas de muerte en función de los valores de FC. La asociación causal entre FC y EVI es, en todo caso, controvertida<sup>15-17</sup>.

El propósito del estudio es analizar el significado pronóstico de la FC en los pacientes con TxC, centrándolo en su asociación con supervivencia, causas de muerte y función del injerto, así como describir su tendencia evolutiva a largo plazo.

## MÉTODOS

### Población del estudio

Se ha realizado un análisis retrospectivo basado en la cohorte histórica de pacientes adultos (edad > 18 años) que recibieron un TxC ortotópico en nuestro centro entre 1995 y 2005. En el estudio se incluyó a todos los pacientes intervenidos mediante técnica bicava que sobrevivieron al menos 1 año y que en ese momento estaban en ritmo sinusal. Se excluyó a los pacientes con re-TxC, trasplante multiorgánico, anemia grave (hemoglobina < 10 g/dl), marcapasos o tratamiento con bloqueadores beta, diltiazem, verapamilo, digoxina, amiodarona o ivabradina. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Autnómico de Ética en la Investigación de Galicia.

### Protocolo

Los pacientes fueron tratados según el protocolo local. Durante el postoperatorio inmediato, todos recibieron terapia de inducción con muromonab-CD3 o basiliximab. El régimen inmunosupresor de mantenimiento consistió en diferentes combinaciones de prednisona, anticalcineurínicos (tacrolimus o ciclosporina), agentes antiproliferativos (micofenolato mofetilo o azatioprina) e inhibidores de la m-TOR (everolimus o sirolimus).

Se realizaron biopsias endomiocárdicas sistemáticas durante el primer año tras el TxC, y posteriormente en caso de sospecha de rechazo agudo. La determinación de anticuerpos antidonante y marcadores inmunopatológicos de rechazo humoral también se realizó con base en los hallazgos clínicos. Se realizó angiografía coronaria a los pacientes con sospecha de EVI y, desde 2003, también a los pacientes asintomáticos, salvo contraindicación, tras 1 mes y 1, 5 y 10 años del TxC.

### Variables

La información para el estudio se recogió de modo retrospectivo mediante revisión de historias clínicas. La FC en reposo se determinó a partir de electrocardiogramas obtenidos en reposo, en pacientes estables, durante las visitas habituales en consulta externa. Se realizó una determinación basal de FC al final del primer año tras el TxC y posteriormente con periodicidad anual hasta el décimo año del TxC. La determinación basal se calculó como el promedio de todas las medidas de FC realizadas a partir de los electrocardiogramas obtenidos en las visitas a consulta entre el décimo y el duodécimo mes (cuarto trimestre) tras el TxC. Se obtuvo información actualizada acerca del estado vital de todos los pacientes del estudio en marzo de 2012. No se registraron pérdidas de seguimiento.

El evento principal del estudio fue la variable combinada muerte por cualquier causa o disfunción del injerto. Otros eventos analizados fueron los 2 componentes individuales del evento principal y la muerte por causa cardiaca. Se definió disfunción del injerto como cualquier hospitalización por IC clínica en presencia de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 45%, determinada por ecocardiograma o por ventriculografía, o en presencia de fisiología restrictiva del injerto determinada por ecocardiografía o por estudio hemodinámico invasivo<sup>18</sup>. La muerte por causa cardiaca se definió como la causada por IC, isquemia miocárdica o arritmia, incluidas las atribuibles a rechazo agudo, EVI y cualquier muerte súbita inexplicada.

Las causas de muerte se recogieron a partir de informes de autopsia y certificados de defunción. A los pacientes hospitalizados por disfunción del injerto se les practicó un protocolo diagnóstico completo que incluía ecocardiograma transtorácico, coronariografía, estudio hemodinámico y biopsia endomiocárdica. Se estableció el diagnóstico de EVI en presencia de alguna estenosis coronaria focal > 50% de un vaso epicárdico principal o engrosamiento concéntrico difuso de todo el vaso. Se consideró rechazo agudo celular como causa de disfunción del injerto en caso de clasificarlo como grado histológico 2 R o superior<sup>19</sup>. En ausencia de otras causas, se asumió rechazo humoral como causa de

disfunción del injerto en pacientes que presentaban inmunofluorescencia directa positiva para C4d con patrón pericapilar.

### Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan como proporciones, mientras que las continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar. Hemos empleado el test de Kolmogorov-Smirnov para estudiar la adecuación de los valores de FC a la distribución normal. La asociación entre características clínicas basales y FC se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson en el caso de las variables continuas, el test de la *t* de Student en caso de variables cualitativas dicotómicas y el test ANOVA (análisis de la varianza) con corrección de Bonferroni en caso de variables cualitativas con 3 o más categorías.

Hemos utilizado la regresión multivariable de Cox para determinar el significado pronóstico de la FC en reposo al final del primer año tras el TxC. Con base en la experiencia clínica y la literatura previa, se seleccionaron las siguientes variables candidatas para dicho análisis: edad del donante, edad del receptor, sexo del donante, sexo del receptor, diabetes mellitus, cardiopatía de base y estado serológico de citomegalovirus, creatinina sérica y tipo de inmunosupresión. Para cada uno de los eventos estudiados, se construyó un modelo multivariable de ajuste en el que se retuvieron las variables cuya entrada o salida causaba un cambio relevante en la *hazard ratio* (HR) de la variable cuyo efecto se pretendía ajustar (la FC al final del primer año tras el TxC). En todos los modelos finales se forzó la entrada de la edad del donante, habida cuenta de la correlación observada entre esta variable y la FC. Las variables retenidas en los modelos finales de ajuste fueron edad del donante, sexo del donante y diabetes mellitus (muerte o disfunción del injerto y muerte por cualquier causa), edad del donante, sexo del donante y sexo del receptor (muerte por causas cardíacas) y edad del donante (disfunción del injerto).

Para el análisis de eventos en el seguimiento, los pacientes se clasificaron en 3 subgrupos en función de si su FC al final del primer año tras el TxC se encontraba en el cuartil inferior, en la franja intercuartílica central o en el cuartil superior de la población estudiada. Mediante los modelos multivariados descritos anteriormente, se calcularon las HR ajustadas (HRa) y las curvas de incidencia acumulada de los eventos del estudio en estos subgrupos, considerando como categoría de referencia el subgrupo de pacientes con FC en la franja intercuartílica central.

El estudio de la tendencia de la FC en los primeros 10 años tras el TxC se llevó a cabo mediante un análisis de la varianza para medidas repetidas con corrección de Greenhouse-Geisser. Asimismo, se realizó una estimación de la tendencia temporal de este parámetro en cada uno de los pacientes. Esta se consideró creciente (incremento neto de FC) en los pacientes cuya diferencia entre la media de todas las determinaciones anuales de FC y la determinación basal era  $> 0$ . En caso contrario, la tendencia se consideró decreciente (reducción neta de FC). Los modelos multivariados construidos previamente se emplearon para calcular las HRa y las curvas de incidencia acumulada de los eventos del estudio para los subgrupos de pacientes con tendencias creciente y decreciente de la FC en el seguimiento. Para todos los contrastes, se estableció un nivel de significación de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con SPSS 20.

## RESULTADOS

### Pacientes

Entre 1995 y 2005, 393 pacientes recibieron un TxC ortotópico en nuestro centro, de los que 322 sobrevivieron al menos 1 año tras

**Tabla 1**

Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

Receptores	
Edad (años)	52,9 $\pm$ 12,6
Mujeres	34 (20)
Cardiopatía de base	
Isquémica	56 (32,9)
Dilatada	84 (49,4)
Otras	30 (17,6)
Diabetes mellitus	36 (21,2)
Hipertensión arterial	111 (65,3)
Creatinina (mg/dl)	1,44 $\pm$ 0,49
Índice de masa corporal	25,6 $\pm$ 5,4
Donantes	
Edad (años)	39,6 $\pm$ 13,3
Mujeres	42 (24,7)
Serología de citomegalovirus	
Receptor +	144 (84,7)
Receptor -/donante +	20 (11,8)
Receptor -/donante -	6 (3,5)
Cirugía de trasplante	
Trasplante urgente	34 (20)
Tiempo de isquemia (min)	182,1 $\pm$ 81,1
Tiempo de CEC (min)	119,6 $\pm$ 30,6
Inmunosupresión	
Muromonab-CD3	86 (50,6)
Basiliximab	84 (49,4)
Ciclosporina	153 (90)
Tacrolimus	16 (9,4)
Prednisona	170 (100)
Micofenolato mofetilo	134 (78,8)
Azatioprina	30 (17,6)
Sirolimus o everolimus	7 (4,1)

CEC: circulación extracorpórea.

Los valores expresan n (%) o media  $\pm$  desviación estándar.

la intervención. Se excluyó del estudio a 152 pacientes por diferentes razones: tratamiento con fármacos cronotroponegativos ( $n = 132$ ), TxC y trasplante renal simultáneos ( $n = 4$ ), re-TxC ( $n = 2$ ), anemia grave ( $n = 2$ ) y ausencia de electrocardiogramas analizables ( $n = 12$ ). Los 170 pacientes restantes constituyeron la población del estudio. Sus características clínicas basales se muestran en la [tabla 1](#).

Al final del primer año tras el TxC, la FC en reposo de la población del estudio se adecuaba a la distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov,  $p = 0,522$ ). La FC media era  $96,1 \pm 12,4$  lpm, y los cuartiles 1, 2, 3 y 4 eran, respectivamente, de 55-89, 90-96, 97-104 y 105-132 lpm. La única variable clínica basal que mostró una correlación estadísticamente significativa con la FC al final del primer año tras el TxC fue la edad del donante ( $r = -0,253$ ;  $p = 0,001$ ). En las [tablas 1 y 2 del material suplementario](#) se muestra la correlación entre las diferentes variables clínicas basales estudiadas y la FC.

### Eventos adversos

Durante un seguimiento medio de  $8,9 \pm 3,1$  años, 20 pacientes (11,8%) presentaron disfunción del injerto y 47 (27,6%) fallecieron. En total, 55 pacientes (32,3%) sufrieron el evento combinado principal del estudio.

La disfunción del injerto se atribuyó a EVI en 10 pacientes, a rechazo humoral en 4 y a rechazo celular en 3. No fue posible identificar una causa específica de disfunción del injerto en los 3 casos restantes.

Se atribuyeron 23 muertes (48,9%) a causas cardíacas; 7 pacientes fallecieron por IC refractaria (secundaria a EVI en 5 casos y a rechazo celular en 2 casos) y 16 pacientes sufrieron muerte súbita (de los que 5 tenían diagnóstico previo de EVI). Las muertes por causa no cardíaca se debieron a neoplasias (n = 13), infección (n = 8), hepatopatía (n = 1), abuso de drogas (n = 1) y hemorragia (n = 1).

### Valor pronóstico de la frecuencia cardíaca

El análisis de Cox univariable mostró una asociación estadísticamente significativa entre mayor FC en reposo al final del primer año del TxC y la incidencia del evento combinado principal (HR bruta = 1,042; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,019-1,065;  $p < 0,001$ ). Tras el ajuste multivariable (tabla 2), esta asociación mantuvo su significación estadística (HRa = 1,054; IC95%, 1,028-1,080;  $p < 0,001$ ). Además, se observó una asociación significativa entre la FC y el riesgo de muerte por cualquier causa (HRa = 1,058; IC95%, 1,030-1,087;  $p < 0,001$ ), así como el riesgo de muerte por causa cardíaca (HRa = 1,069; IC95%, 1,026-1,113;  $p = 0,001$ ). La asociación entre la FC y el riesgo de disfunción del injerto no alcanzó la significación estadística (HRa = 1,028; IC95%, 0,989-1,069;  $p = 0,161$ ).

La figura 1 muestra las curvas de incidencia acumulada de cada uno de los eventos del estudio en los subgrupos de pacientes con FC en el cuartil inferior ( $< 90$  lpm), en la franja intercuartílica central (90-104 lpm) y en el cuartil superior ( $\geq 105$  lpm). En comparación con la categoría central de referencia, las HRa para el evento combinado principal fueron, respectivamente, 2,233 (IC95%, 1,250-3,989;  $p = 0,007$ ) y 0,380 (IC95%, 0,161-0,895;  $p = 0,027$ ) en los pacientes con FC  $\geq 105$  y  $< 90$  lpm. En la tabla 3 se muestran las HRa para los demás eventos del estudio.

### Evolución a largo plazo de la frecuencia cardíaca

En los primeros 10 años de seguimiento tras el TxC, la FC media de la población del estudio presentó una tendencia temporal lineal

decreciente ( $p = 0,001$ ) (figura 2). Los pacientes en los que hubo incremento neto de la FC en el seguimiento tuvieron una incidencia significativamente mayor del evento combinado principal (HRa = 2,857; IC95%, 1,514-5,391;  $p = 0,001$ ) respecto a los pacientes con descenso neto de la FC. Los riesgos de muerte por cualquier causa (HRa = 2,104; IC95%, 1,069-4,142;  $p = 0,031$ ), disfunción del injerto (HRa = 6,839; IC95%, 2,371-19,730;  $p < 0,001$ ) y muerte por causa cardíaca (HRa = 4,051; IC95%, 1,536-10,684;  $p = 0,005$ ) también fueron significativamente mayores en los pacientes con incremento neto de la FC. En la figura 3 se presentan las curvas de incidencia acumulada de eventos en función de la tendencia evolutiva de la FC.

### DISCUSIÓN

Este estudio avala el valor pronóstico de la FC en los pacientes con TxC. En nuestra serie, la presencia de un mayor valor de FC en reposo al final del primer año tras el TxC se asoció de modo independiente con un incremento de la incidencia acumulada del evento combinado de muerte por cualquier causa y disfunción del injerto. Este resultado se obtuvo a expensas de un incremento de la mortalidad total; sin embargo, la tendencia observada hacia un mayor riesgo de disfunción del injerto no alcanzó la significación estadística, probablemente debido al pequeño número de episodios y la escasa potencia estadística para el análisis individual de este evento. Cabe destacar que el significado pronóstico de la FC no se limitó a una única medida, ya que la tendencia temporal del parámetro se mostró como un marcador pronóstico independiente de los valores basales.

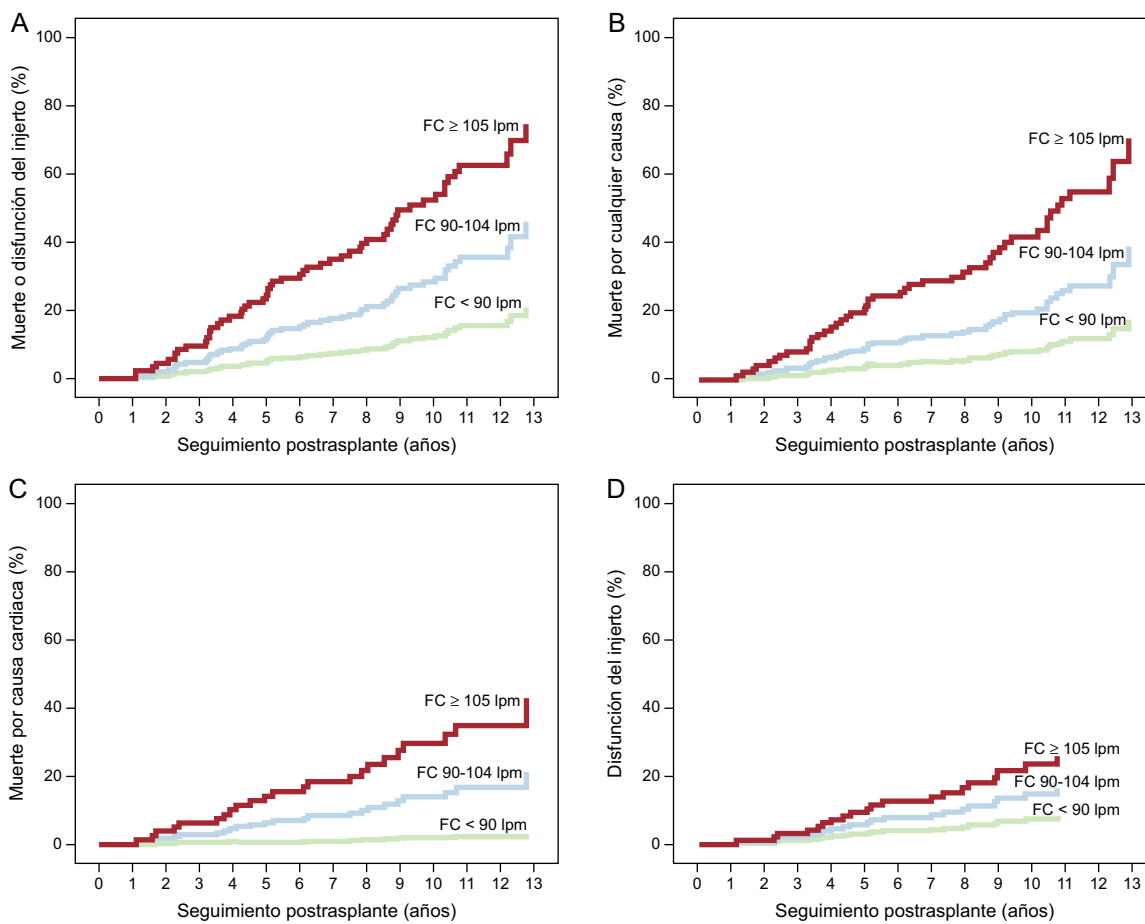
La cirugía del TxC lleva implícita la transección de las fibras autonómicas que inervan el corazón nativo. Debido a la falta de estimulación parasimpática, la FC del injerto cardíaco se determina fundamentalmente por la respuesta a las catecolaminas circulantes<sup>11</sup>. En comparación con controles sanos, los receptores de TxC muestran una elevación persistente de la FC en reposo con variabilidad circadiana limitada y una respuesta al ejercicio más retardada<sup>11</sup>. Hasta ahora no se ha definido con claridad la FC «normal» de los receptores de TxC, con valores medios que oscilan entre 85 y 100 lpm en diferentes series<sup>12-17</sup>. Esta aparente variabilidad está condicionada por diferencias en las técnicas quirúrgicas, la edad del donante o el tratamiento farmacológico, así

Tabla 2

Variables clínicas asociadas con el evento primario combinado de muerte o disfunción del injerto: análisis multivariable de riesgos proporcionales de Cox

	HR (IC95%)	p	HRa (IC95%)	p
Frecuencia cardíaca	1,042 (1,019-1,065)	< 0,001	1,054 (1,028-1,080)	< 0,001
Edad del receptor	1,017 (0,994-1,042)	0,149		
Sexo del receptor	0,660 (0,312-1,399)	0,278		
Cardiopatía isquémica	1,305 (0,999-1,704)	0,051		
Diabetes mellitus	1,543 (0,862-2,765)	0,145	1,670 (0,925-3,014)	0,089
Hipertensión arterial	0,794 (0,425-1,480)	0,467		
Creatinina	1,118 (0,643-1,946)	0,692		
Índice de masa corporal	1,021 (0,984-1,060)	0,274		
Edad del donante	1,001 (0,990-1,029)	0,365	1,028 (1,006-1,050)	0,011
Donante mujer	0,477 (0,233-0,978)	0,043	0,486 (0,235-1,008)	0,053
Tiempo de isquemia	1,003 (1-1,007)	0,049		
Tiempo de CEC	1,009 (1,001-1,017)	0,030		
Trasplante cardíaco urgente	1,229 (0,600-2,515)	0,573		
Serología de CMV D-/R+	1,307 (0,520-3,284)	0,569		
Uso de tacrolimus	0,929 (0,334-2,580)	0,887		
Uso de micofenolato mofetilo	0,832 (0,453-1,526)	0,552		

CEC: circulación extracorpórea; CMV: citomegalovirus; D: donante; HR: hazard ratio bruta; HRa: hazard ratio ajustada; IC95%: intervalo de confianza del 95%; R: receptor.



**Figura 1.** Análisis multivariable de Cox: curvas de incidencia acumulada de eventos en 3 categorías de frecuencia cardiaca en reposo. FC: frecuencia cardiaca; lpm: latidos por minuto.

como por el tiempo transcurrido desde el TxC, ya que algunos pacientes experimentan un fenómeno de reinervación gradual del injerto que resulta en una caída progresiva de la FC<sup>20</sup>.

Al final del primer año tras el TxC, los valores de FC en reposo de nuestra población seguían una distribución normal, con media y mediana coincidentes en 96 lpm y un intervalo intercuartílico

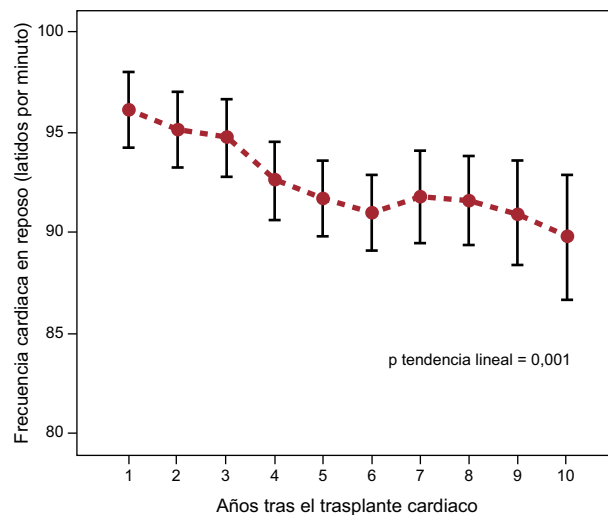
central de 90-104 lpm. En relación con esta categoría de referencia, los pacientes con FC ≥ 105 lpm mostraron un incremento de más de 2 veces en la incidencia de la variable principal muerte o disfunción del injerto, mientras que esta se redujo en una proporción similar en el grupo de pacientes con FC < 90 lpm. En

**Tabla 3**  
Análisis multivariable de riesgos proporcionales de Cox

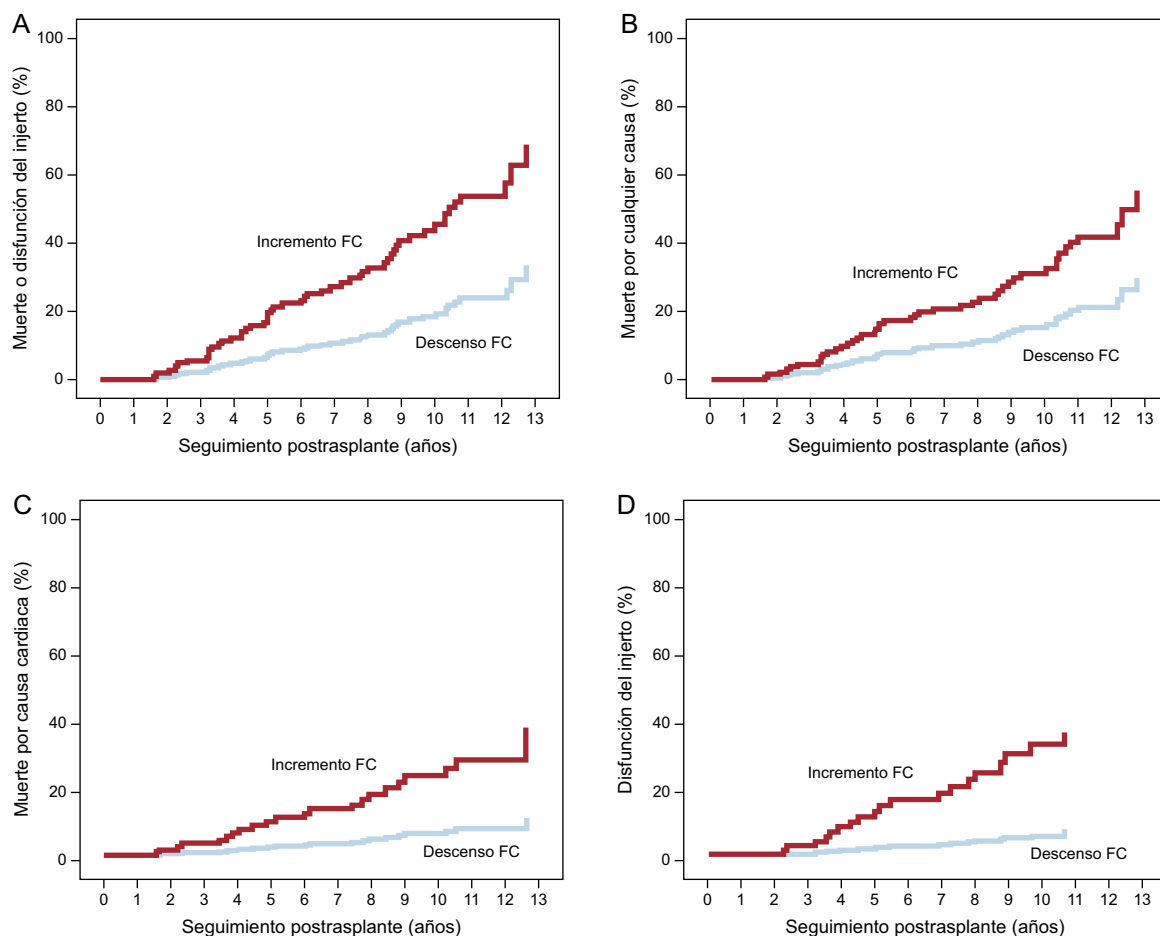
	HRa (IC95%)	p
<i>Muerte o disfunción del injerto</i>		
FC ≥ 105 lpm	2,233 (1,250-3,989)	0,007
FC < 90 lpm	0,380 (0,161-0,895)	0,027
<i>Muerte por cualquier causa</i>		
FC ≥ 105 lpm	2,476 (1,324-4,630)	0,005
FC < 90 lpm	0,392 (0,153-1,004)	0,051
<i>Disfunción del injerto</i>		
FC ≥ 105 lpm	1,677 (0,628-4,477)	0,302
FC < 90 lpm	0,472 (0,128-1,739)	0,259
<i>Muerte por causa cardiaca</i>		
FC ≥ 105 lpm	2,407 (1-5,798)	0,050
FC < 90 lpm	0,120 (0,015-0,937)	0,043

FC: frecuencia cardiaca; HRa: hazard ratio ajustada; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

HRa de los eventos del estudio en 3 categorías de FC en reposo al final del primer año tras el trasplante. La estimación de riesgos se ha realizado con respecto a la categoría de referencia de pacientes con FC dentro del intervalo intercuartílico central (90-104 lpm).



**Figura 2.** Tendencia temporal de la frecuencia cardiaca en reposo en los primeros 10 años tras el trasplante. Los puntos representan valores medios de frecuencia cardiaca al final del primer año y en los seguimientos anuales posteriores, y las barras de error muestran los respectivos intervalos de confianza del 95%.



**Figura 3.** Análisis multivariable de riesgos propocionales de Cox: curvas de incidencia acumulada de eventos en pacientes que experimentaron un incremento neto o una reducción neta de la frecuencia cardíaca en el seguimiento. FC: frecuencia cardíaca.

la misma línea, Anand et al<sup>12</sup> y Castel et al<sup>14</sup> observaron una reducción significativa de la supervivencia de los pacientes con TxC que presentaban una FC en reposo > 90 lpm en comparación con los que tenían FC < 90 lpm, mientras que Melero-Ferrer et al<sup>13</sup> alcanzaron una conclusión similar utilizando el punto de corte de 100 lpm. La medición de la FC se realizó al año del TxC en dos de estos estudios<sup>13,14</sup> y a los 3 meses en el otro<sup>12</sup>.

El impacto pronóstico negativo de los valores elevados de FC observado en nuestro estudio es atribuible a un incremento del riesgo de muerte por causas cardíacas, principalmente IC refractaria y muerte súbita. La EVI fue la enfermedad cardíaca subyacente más frecuente en estos casos, al afectar a cerca de la mitad de los pacientes fallecidos por causas cardíacas. No obstante, la ausencia de coronariografías sistemáticas de los pacientes trasplantados durante los primeros años del estudio dificulta una estimación precisa del impacto de la EVI como causa de muerte en nuestra población. De hecho, dada la alta proporción de muertes súbitas inexplicadas, es probable que sea todavía mayor que el detectado. En el estudio de Castel et al<sup>14</sup>, la menor supervivencia de los receptores de TxC con las FC más altas se atribuyó a un exceso de mortalidad por EVI. Sin embargo, Anand et al<sup>12</sup> no observaron relación alguna entre la FC en reposo y la distribución de las causas de muerte. En el estudio de Melero-Ferrer et al. no se aporta información específica acerca de las causas de mortalidad<sup>13</sup>.

Hasta el momento, no se conocen con claridad las razones que justifican la asociación entre FC y riesgo de muerte de los pacientes con TxC. En algunos casos, la alta FC se puede atribuir a una reacción adaptativa<sup>21</sup> a una condición clínica subyacente adversa

como hipovolemia, anemia, disfunción del injerto, enfermedad broncopulmonar, infección o neoplasia, de modo que, más que un factor de riesgo propiamente dicho, se debería interpretar como un marcador de riesgo. No obstante, también se postula que la taquicardia permanente podría por sí sola tener un papel causal en el desarrollo de disfunción contráctil del injerto, mediada por el agotamiento energético del miocardio<sup>21</sup>. En otros casos, la elevación de la FC puede reflejar una concentración de catecolaminas circulantes alta, que conllevaría mayor riesgo de hipertensión, isquemia miocárdica, remodelado ventricular adverso y arritmogénesis<sup>22</sup>. Además, cabe recordar que en pacientes con corazón nativo la elevación persistente de la FC es un factor implicado en la génesis y la progresión de la enfermedad arterial coronaria<sup>23</sup>. Se ha demostrado que la FC alta estimula la expresión endotelial de moléculas de adhesión y citocinas como interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa<sup>24</sup>, por lo que, hipotéticamente, podría incrementar la respuesta inmunológica contra los vasos coronarios del injerto. De todos modos, los estudios realizados hasta el momento no han demostrado asociación firme entre FC persistentemente alta e incremento del riesgo de EVI en los receptores de TxC<sup>15-17</sup>.

La historia natural de los pacientes con TxC incluye una reinervación gradual del injerto con una reducción progresiva de la FC en reposo y una mejora de la respuesta de la FC al ejercicio<sup>20,21</sup>. En los primeros 10 años tras el TxC, la FC media de nuestra población se redujo de modo paulatino y, lo que resulta más interesante, la incidencia del evento primario combinado fue significativamente mayor en los pacientes en que hubo un

incremento neto de la FC en ese periodo en comparación con aquellos que experimentaron el descenso neto esperado. En su estudio, Anand et al<sup>12</sup> describió una asociación similar entre la tendencia decreciente de la FC en reposo y una menor tasa de mortalidad a largo plazo. El descenso progresivo de la FC tras el TxC muy probablemente sea reflejo de la recuperación de una inervación parasimpática eficaz del injerto. Este fenómeno contrarresta los efectos deletéreos de la estimulación adrenérgica crónica, motivo por el que se considera relevante para el mantenimiento de la función contráctil del corazón trasplantado a largo plazo<sup>21,25</sup>. La reinervación parasimpática del injerto es, sin embargo, menos frecuente que la reinervación simpática<sup>26,27</sup>.

El tratamiento crónico con fármacos reductores de la FC, como los bloqueadores beta o la ivabradina, ha mostrado beneficio pronóstico para pacientes con IC y enfermedad coronaria<sup>8-10</sup>. Hasta el momento, sin embargo, se desconoce su eficacia en receptores de TxC. En general, tratar a estos pacientes con bloqueadores beta se desaconseja, ya que pueden conllevar un empeoramiento de la función contráctil del injerto y de la capacidad de ejercicio<sup>28,29</sup>. Un estudio preliminar señaló que el empleo de diltiazem durante el primer año tras el TxC podría enlentecer la progresión futura de la EVI<sup>30</sup>, pero este beneficio no se confirmó posteriormente. Recientemente, un pequeño estudio ha demostrado que la ivabradina es un fármaco seguro, bien tolerado y eficaz para reducir la FC en pacientes con TxC en ritmo sinusal<sup>31</sup>, pero por el momento no hay datos concluyentes acerca de su potencial beneficio clínico en esta población.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Debido a su diseño observacional y retrospectivo, podría estar condicionado por los sesgos de selección e información inherentes a este tipo de investigación. Además, pese a que se ha realizado un riguroso ajuste multivariable, no es posible descartar que algún otro factor de confusión no testado pudiese haber condicionado la asociación observada entre FC y eventos adversos. La ausencia de información acerca de la aparición de taquiarritmias *de novo* en el seguimiento es otra limitación del estudio, si bien, dada su baja incidencia en los pacientes intervenidos mediante técnica bicava<sup>32</sup>, se considera poco probable un impacto significativo en los resultados observados. Por último, el limitado contexto del estudio, realizado en un único centro, implica que su validez externa no está garantizada, y que los hallazgos deben ser confirmados en muestras multicéntricas de mayor tamaño.

En comparación con los estudios previos que han abordado la relación entre FC y pronóstico tras el TxC (todos ellos también unicéntricos y de pequeño tamaño muestral)<sup>12-14</sup>, las principales fortalezas de este trabajo son su largo seguimiento, los criterios de selección rigurosos (p. ej., empleo de la misma técnica quirúrgica en todos los pacientes, exclusión de pacientes con fármacos o comorbilidades que pudiesen afectar a la FC), el análisis de otros eventos además de la mortalidad total (p. ej., disfunción del injerto, muerte por causas cardíacas) y la descripción de la tendencia temporal de la FC y su implicación pronóstica.

## CONCLUSIONES

Este estudio confirma la existencia de una fuerte asociación entre mayores valores de FC en reposo y peor pronóstico a largo plazo en pacientes con TxC. Esta asociación se justifica principalmente por un incremento del riesgo de muerte por causas cardíacas, principalmente EVI, a través de los mecanismos de muerte súbita e IC refractaria. Según nuestros resultados, el pronóstico es especialmente adverso para los pacientes que muestran una FC en reposo marcadamente alta (> 105 lpm) al final del primer año tras el TxC y aquellos cuya FC muestra una tendencia temporal creciente. Esta investigación apoya la

introducción de la FC en reposo como marcador de riesgo simple y de fácil medición para el manejo clínico de los pacientes con TxC y apunta a la necesidad de plantear nuevos estudios que evalúen el potencial beneficio clínico de los fármacos reductores de la FC en esta población. La confirmación del favorable pronóstico a largo plazo que presentan los pacientes con TxC y FC en reposo < 90 lpm, en línea con lo observado en trabajos previos, apunta a este valor de corte como un hipotético objetivo terapéutico en futuros estudios de intervención.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recesp.2014.09.027](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2014.09.027).

## BIBLIOGRAFÍA

- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham study. *Am Heart J*. 1987;113:1489-94.
- Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J*. 2010;159:612-9.
- Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 2002;162:2313-21.
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (beautiful): A subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:817-21.
- Bohm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): The association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:886-94.
- McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*. 2009;150:784-94.
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (beautiful): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:807-16.
- Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875-85.
- González-Vilchez F, Gómez-Bueno M, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Arizón JM, Martínez-Sellés M, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXIV Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2012). *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:973-82.
- Jaramillo N, Segovia J, Gómez-Bueno M, García-Cosío D, Castedo E, Serrano S, et al. Características de los pacientes con supervivencia mayor de 20 años tras un trasplante cardíaco. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:797-802.
- Stecker EC, Strellich KR, Chugh SS, Crispell K, McNulty JH. Arrhythmias after orthotopic heart transplantation. *J Cardiac Fail*. 2005;11:464-72.
- Anand RG, Reddy MT, Yau CL, Myers L, Amin RR, Stahls PF, et al. Usefulness of heart rate as an independent predictor for survival after heart transplantation. *Am J Cardiol*. 2009;103:1290-4.
- Melero-Ferrer JL, Sanchez-Lazaro JJ, Almenar-Bonet L, Martínez-Dolz L, Buendía-Fuentes F, Portoles-Sanz M, et al. Impact of basal heart rate on long-term prognosis of heart transplant patients. *Transplant Intern*. 2013;26:502-7.
- Castel MA, Roig E, Rios J, Tomas C, Mirabet S, Cardona M, et al. Long-term prognostic value of elevated heart rate one year after heart transplantation. *Int J Cardiol*. 2013;168:2003-7.
- Ambrosi P, Kreitmann B, Habib G. Does heart rate predict allograft vasculopathy in heart transplant recipients? *Int J Cardiol*. 2010;145:256-7.
- Olmerti F, Pinna GD, Maestri R, D'Armini A, Pellegrini C, Viganò M, et al. Heart rate and cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:1368-73.
- Gullestad L, Ross H, Myers J, Hoang K, Hunt S, Stinson EB, et al. Importance of decreased heart rate in predicting transplant coronary artery disease. *Clin Transplant*. 1997;11:628-32.
- Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobayashi JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation

- working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:717-27.
19. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1710-20.
  20. Wilson RF, Johnson TH, Haidet GC, Kubo SH, Mianuelli M. Sympathetic reinnervation of the sinus node and exercise hemodynamics after cardiac transplantation. *Circulation*. 2000;101:2727-33.
  21. Katz AM. The myocardium in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1989;63:A12-6.
  22. Sekar B, Critchley WR, Williams SG, Shaw SM. Should we consider heart rate reduction in cardiac transplant recipients? *Clin Cardiol*. 2013;36:68-73.
  23. Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:823-30.
  24. Walpola PL, Gotlieb AI, Cybulsky MI, Langille BL. Expression of ICAM-1 and VCAM-1 and monocyte adherence in arteries exposed to altered shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:2-10.
  25. De Jong MJ, Randall DC. Heart rate variability analysis in the assessment of autonomic function in heart failure. *J Cardiovasc Nurs*. 2005;20:186-95.
  26. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med*. 2001;345:731-8.
  27. Arrowood JA, Minisi AJ, Goudreau E, Davis AB, King AL. Absence of parasympathetic control of heart rate after human orthotopic cardiac transplantation. *Circulation*. 1997;96:3492-8.
  28. Bexton RS, Milne JR, Cory-Pearce R, English TA, Camm AJ. Effect of beta blockade on exercise response after cardiac transplantation. *Br Heart J*. 1983;49:584-8.
  29. Verani MS, Nishimura S, Mahmarian JJ, Hays JT, Young JB. Cardiac function after orthotopic heart transplantation: Response to postural changes, exercise, and beta-adrenergic blockade. *J Heart Lung Transplant*. 1994;13:181-93.
  30. Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, Hunt SA, Johnstone I, Boothroyd DB, et al. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart transplant recipients. *N Engl J Med*. 1993;328:164-70.
  31. Doesch AO, Celik S, Ehlermann P, Frankenstein L, Zehelein J, Koch A, et al. Heart rate reduction after heart transplantation with beta-blocker versus the selective If channel antagonist ivabradine. *Transplantation*. 2007;84:988-96.
  32. Morgan J, Edwards N. Orthotopic cardiac transplantation: comparison of outcome using biatrial, bicaval, and total techniques. *J Card Surg*. 2005;20:102-6.