Capítulo 11

Trasplante Cardíaco

Dr. Jesús Palomo Alvarez
Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón Madrid

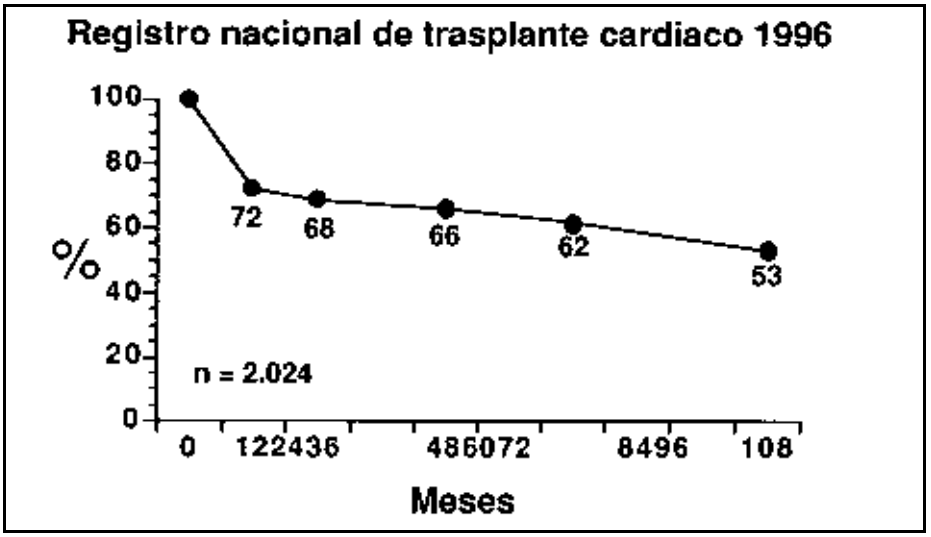
1. INTRODUCCIÓN

El primer trasplante cardíaco (TC) con éxito en el hombre fue realizado en 1967 por Christian Barnard. Posteriormente debido a que los resultados no eran suficientemente satisfactorios, este procedimiento quedó restringido a determinados centros que mantenían una intensa investigación en este campo.

Fue a partir de 1982 con la introducción en la clínica de la Ciclosporina A como tratamiento inmunosupresor, cuando se extendió la práctica del TC, considerándose una opción terapéutica válida en la cardiopatía terminal o en fase avanzada.

Según los datos del Registro de la Sociedad Nacional de TC en 1997 la supervivencia actuarial de los pacientes trasplantados entre 1984 y 1996 (n= 2.024) ha sido del 72% a 1 año, 66% a los 4 años y del 53% a los 9 años (fig. 1). Estos datos no difieren de forma significativa de los referidos por el Registro Internacional de TC.

Fig. 1. Curva de supervivencia actuarial del Trasplante cardíaco ortotópico



2. SELECCIÓN DEL RECEPTOR

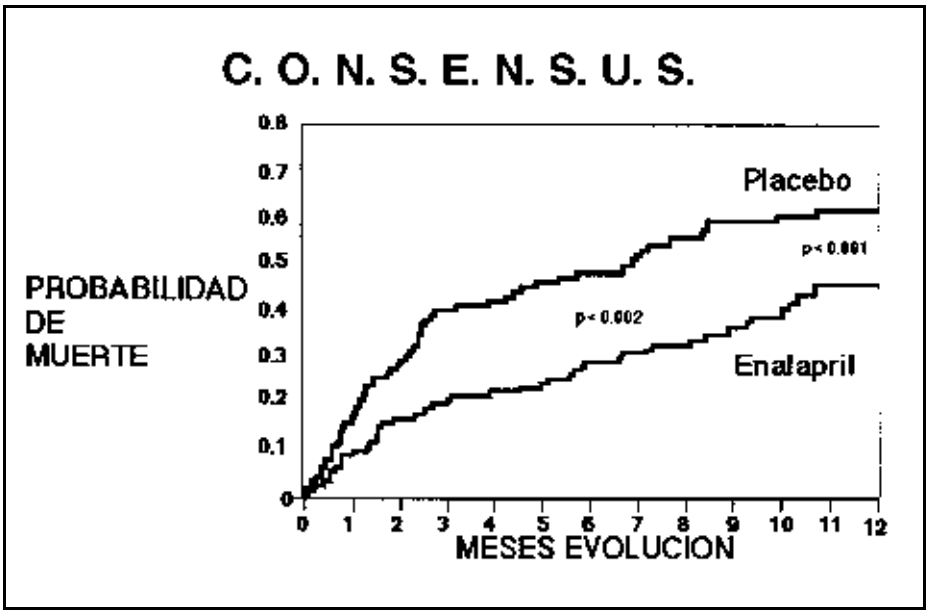
Dado que el número de TC que se pueden realizar está limitado por la escasez de donantes, hay que seleccionar cuidadosamente al receptor para utilizar los corazones en aquellos enfermos que tienen más posibilidades de beneficiarse y con mayores garantías de éxito.

2.1. Indicaciones

La mayoría de los pacientes remitidos a estudio para valoración de TC presentan una miocardiopatía fundamentalmente de origen isquémico o dilatada, en grado funcional III ó IV de la N.Y.H.A. Menos frecuentemente valvulopatías y otras cardiopatías.

El uso de los vasodilatadores del tipo de los IECA ha mejorado la supervivencia de estos pacientes como se demuestra en distintos estudios multicéntricos realizados, pero aquellos con mala clase funcional siguen presentando una mortalidad a corto y medio plazo elevada. Así, los datos del CONSENSUS que fue realizado con pacientes en GF IV, en tratamiento con enalapril, versus placebo, muestran una mejoría significativa de la supervivencia en el grupo tratado con enalapril. Sin embargo, estos pacientes continúan presentando una mortalidad muy elevada al cabo de un año, que es cercana al 40% (fig. 2).

Fig. 2. Curvas de mortalidad de los pacientes tratados con enalapril versus placebo



En general van a tener, a priori, indicación de TC todos aquellos pacientes con miocardiopatía y disfunción severa del VI que estén en GF IV. También los enfer-

mos que a pesar de recibir tratamiento médico adecuado presenten una limitación importante en su capacidad funcional, normalmente en GF III y especialmente aquellos en los que podamos sospechar que su expectativa de vida sea corta. Múltiples estudios han revelado que alrededor del 40% de los fallecimientos de pacientes en insuficiencia cardíaca crónica son repentinas. Por este motivo se han estudiado los posibles factores que pueden condicionar un mal pronóstico en estos enfermos y que apoyarían la indicación de TC. De estos factores (Tabla 1) los más importantes son: hiponatremia, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 0.20, niveles elevados de noradrenalina plasmática (> 500 pg/ml), taquicardias ventriculares sostenidas y consumo máximo de oxígeno bajo (< 13 ml/Kg/min) determinado mediante ergometría con cálculo del intercambio de gases.

Tabla 1. Factores de mal pronóstico en pacientes con ICC

Grado funcional III-IV de la N.Y.H.A.
Fracción de eyección <0,20
Taquicardia ventricular
Hiponatremia
Consumo máximo de O2 < 13 ml/Kg/min
Noradrenalina plasmática > 500 pg/ml
Presión capilar pulmonar > 25-27
Indice cardíaco < 2,25
BCRI en E.C.G.
Tercer ruido
Taquicardia sinusal persistente

2.2. Contraindicaciones

Hay que descartar en el posible candidato a TC enfermedades sistémicas u otros factores que puedan condicionar su expectancia de vida, con objeto de utilizar el corazón donado en el receptor que teóricamente más beneficio va a obtener. Esto es importante dada la desproporción existente entre la oferta y la demanda de órganos. Hay que tener en cuenta que en EEUU entre el 25 y el 30% de los pacientes en lista de TC fallecen en la espera.

Las contraindicaciones absolutas y relativas están resumidas en las Tablas 2 y 3.

La mayoría de los centros limitan la edad a 60 años, ampliándose a 65 en aquellos enfermos con edad biológica inferior y que no presenten otras contraindicaciones relativas.

La diabetes mellitus insulinodependiente, considerada clásicamente como una contraindicación absoluta, actualmente se puede considerar relativa salvo que se demuestre macro o microangiopatía diabética.

Tabla 2. Contraindicaciones absolutas de TC

Edad
Diabetes Mellitus con macro-microangiopatía
Epoc severa
Hipertensión pulmonar severa
Cirrosis hepática
HIV
Enfermedad vascular periférica severa
Enfermedad sistémica grave
Neoplasias malignas de mal pronóstico
Persistencia de hábitos tóxicos
Alteraciones cognitivas y psíquicas

La hipertensión pulmonar se considera contraindicación absoluta cuando a pesar de maniobras farmacológicas (oxígeno, inotrópicos y vasodilatadores) la resistencia pulmonar precapilar es superior a 4 U. Wood, o el gradiente transpulmonar (presión arterial pulmonar media menos presión capilar pulmonar) es mayor o igual a 15 mmHg. La hipertensión pulmonar condiciona un riesgo muy elevado de fracaso ventricular derecho en el postoperatorio inmediato. La única alternativa terapéutica en estos pacientes sería el trasplante cardíaco heterotópico (muy poco utilizado actualmente) o el trasplante de corazón y pulmón.

Las alteraciones cognitivas y psíquicas que puedan comprometer el cumplimiento del tratamiento suponen una contraindicación absoluta.

Tabla 3. Contraindicaciones relativas de TC

Ulcus péptico
Diverticulitis
Insuficiencia renal crónica
Infarto pulmonar
Infección activa
Factores psicosiciales
Osteoporosis severa
Caquexia
Obesidad

La úlcera péptica es una contraindicación cuando está activa por el riesgo de hemorragia en el postoperatorio inmediato y la posibilidad de colonización vírica o fúngica. Se debe esperar a la cicatrización de la úlcera confirmándolo con endoscopia. En los casos de antecedentes de úlcera gástrica se debe realizar biopsia de la misma para descartar malignidad.

Someter a inmunosupresión a un paciente con diverticulitis aguda conlleva un riesgo alto de sepsis por lo que el trasplante se debe diferir.

Actualmente la infección activa no se considera contraindicación siempre y cuando esté controlada. En caso contrario constituye una contraindicación absoluta.

El infarto pulmonar obliga a posponer el TC al menos 6 a 8 semanas que es el tiempo estimado en el proceso de cicatrización, por el riesgo de formarse abscesos a dicho nivel.

3. CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE

En general, para elegir el receptor adecuado para un donante dado, se tiene en cuenta la compatibilidad del grupo sanguíneo y del peso de ambos. El donante considerado "óptimo" sería aquel menor de 40 años de edad, de peso no superior ni inferior al 25% del peso del receptor, que no presentara, obviamente, cardiopatía conocida, que no hubiera presentado parada cardíaca o ésta fuera de corta duración, que se mantuviera estable hemodinámicamente sin requerir drogas inotrópicas (admitiéndose una dosis máxima de dopamina de 10 mcrg/Kg/min), que el ECG, la Rx. de tórax y el ecocardiograma fueran normales, que tuviera serología negativa para hepatitis B y C y HIV y por último un tiempo de isquemia máximo de 4 horas. El ecocardiograma se considera una prueba imprescindible si ha presentado parada cardíaca.

Naturalmente la rigidez con que se aplican estos criterios está en función de la estabilidad del receptor, de tal manera que es cada vez más frecuente aceptar corazones subóptimos para los trasplantes urgentes.

4. TÉCNICA QUIRÚRGICA

4.1. Trasplante cardíaco ortotópico

Es la técnica utilizada actualmente y que fué descrita en 1960 por Lower y Shumway. El abordaje se realiza mediante esternotomía media y se coloca el injerto en la misma posición que el corazón nativo. Se extirpa el corazón del receptor dejando unos casquetes de ambas aurículas que engloban la entrada de las venas cavas y pulmonares, a los cuales se suturan las aurículas del corazón donante. Posteriormente se suturan la aorta y la arteria pulmonar del donante y del receptor. El procedimiento técnicamente es sencillo y se suele llevar a cabo en unos 45-60 minutos.

4.2. Trasplante cardíaco heterotópico

En esta técnica el corazón del receptor permanece en su posición y se coloca el donante en paralelo. Ambas aurículas izquierdas se suturan lateralmente entre sí, la vena cava superior del receptor a la aurícula derecha del donante y se anastomosan las arterias pulmonares y aortas de forma termino-lateral. Su empleo en la actualidad es muy poco frecuente y tendría una teórica indicación en los casos de hipertensión pulmonar severa.

5. INMUNOSUPRESIÓN

La generalización de la práctica del TC como terapéutica en la cardiopatía terminal dependió del desarrollo de un tratamiento inmunosupresor más eficaz y selectivo. Esto se consiguió con la aparición de la Ciclosporina A.

No existe un protocolo de inmunosupresión universalmente establecido, aunque la mayoría de los grupos utiliza terapia ternaria con ciclosporina A, azatioprina y prednisona. El tratamiento inmunosupresor se inicia en el preoperatorio inmediato con corticoesteroides (500 mg i.v. de metilprednisolona) y azatioprina (100 mg), añadiéndose en el postoperatorio la ciclosporina A, y debiéndose mantener el tratamiento durante toda la vida del paciente.

Muchos grupos utilizan tratamiento inmunosupresor de inducción con anticuerpos monoclonales (OKT3) o policlonales (globulina antitimocítica de conejo o de caballo y globulina antilinfocítica), lo que permite retrasar el inicio del tratamiento esteroideo en el postoperatorio y comenzar con dosis más bajas de ciclosporina A. No obstante, no se ha demostrado mayor eficacia de un régimen inmunosupresor u otro.

5.1. Ciclosporina A

Es un polipéptido de origen fúngico que inhibe la síntesis de interleukina-2 durante el proceso de activación de las células T. Aunque fué el fármaco que revolucionó la práctica clínica de los trasplantes, no está exento de efectos secundarios, algunos de ellos importantes. Los más frecuentes son:

· Nefrotoxicidad, produciendo disminución del aclaramiento de creatinina, con incremento de la creatinina sérica, retención de líquidos, edema e hipertensión arterial.

· Hepatotoxicidad, con incremento de la bilirrubina y de los enzimas hepáticos. Es dosis-dependiente y poco frecuente en el TC.

· Neurotoxicidad, manifestada por temblor fino, parestesias y a veces convulsiones.

· Otros como hipertricosis e hipertrofia gingival.

La dosis de la ciclosporina A se ajusta según los niveles plasmáticos, manteniéndose en general en el primer mes entre 200 y 400 ng/ml en sangre total y posteriormente entre 100 y 200 ng/ml.

5.2. Glucocorticoides

Utilizamos inicialmente una dosis de 1 mg/Kg/día por vía oral disminuyéndose progresivamente en el primer mes hasta la dosis de mantenimiento de 0,15 mg/Kg/día. Sus efectos secundarios pueden ser importantes, destacando: úlcera péptica, osteoporosis, diabetes mellitus, obesidad, hipercolesterolemia y mayor susceptibilidad a infecciones.

5.3. Azatioprina

La dosis usual está entre 1 y 2 mg/Kg/día y su efecto secundario más importante es la depresión de la médula ósea. Con menos frecuencia puede aparecer hepatotoxicidad.

6. RESULTADOS Y SEGUIMIENTO

Según los datos del Registro de la Sociedad Internacional de TC, la supervivencia actuarial de los pacientes trasplantados entre 1982 y 1996 (38.058 registrados) a 1, 5 y 10 años fue del 79%, 67% y del 48% respectivamente. Actualmente hay gru-

pos con cifras de supervivencia del 90% al cabo de 1 año. Por otra parte la calidad de vida en general es excelente, encontrándose más del 80% de los pacientes en grado funcional I y volviendo muchos de ellos a realizar una vida laboral activa.

Las causas más frecuentes de muerte son la infección, el fallo del injerto y el rechazo, especialmente durante el primer año, por lo que es en este período cuando se hace un seguimiento más estrecho del paciente realizándose biopsia miocárdica en cada revisión (Tabla 4). Después del primer año es la enfermedad vascular del injerto la principal causa de mortalidad.

Tabla 4. Procolo de revisiones TC. H.G.U. "Gregorio Marañón"

Quincenal: 2.º y 3.º mes
Mensual: 4.º - 6.º mes
Bimensual: 6.º - 12.º mes
Cuatrimestral: 2.º año
Semestral: > 2.º año

7. COMPLICACIONES

7.1. Rechazo

El rechazo agudo es una de las causas más frecuentes de muerte en el primer año postrasplante. Es muy importante diagnosticarlo y tratarlo precozmente. La biopsia endomiocárdica es el método universalmente utilizado para detectarlo y poder ajustar el nivel de inmunosupresión, ya que no se ha encontrado hasta ahora un procedimiento incruento fiable.

El ecocardiograma juega un papel importante para valorar la función del injerto y la presencia de derrame pericárdico que, a veces, va asociado al rechazo.

Los anticuerpos antimiosina se pueden utilizar para detectar la miosina expuesta debido a la muerte celular asociada al rechazo.

La mayoría de los pacientes van a presentar algún episodio de rechazo de mayor o menor magnitud durante el primer año. Hay que mantener el menor grado de inmunosupresión posible para evitar un mayor riesgo de infección. La mayor incidencia de rechazo agudo aparece en los tres primeros meses, estando reflejados los grados histológicos de rechazo en la Tabla 5.

Normalmente el rechazo leve se vigila, adelantando la fecha de la siguiente biopsia, y el grado moderado o mayor se trata con choque esteroideo (250-1.000 mg. de metilprednisolona i.v./día, durante 3 días). Cuando el episodio de rechazo es cortico-resistente o se acompaña de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, se utiliza un tratamiento más agresivo con OKT3 o globulina antilinfocítica o antitimiocítica, junto con los corticoides.

7.2. Infección

En la mayoría de los casos centros es la principal causa de muerte en el primer año después del trasplante. La incidencia de complicaciones infecciosas oscila, según

las series, entre el 40 y el 70% de los pacientes, siendo fundamental mantenerse en estado de alerta para conseguir un diagnóstico etiológico precoz e instaurar el tratamiento antibiótico adecuado.

Tabla 5. Grados histológicos de rechazo

O - Ausencia de rechazo
1 - (leve) A: Infiltrado linfocitario focal sin necrosis B: Infiltrado linfocitario difuso sin necrosis
2 - (leve-moderado) Un único foco con infiltrado linfocitario
3 - (moderado) A: Infiltrado linfocitario multifocal intenso con miocitolisis. B: Infiltrado linfocitario difuso con miocitolisis
4 - (severo) Infiltrado polimorfo difuso y agresivo, con necrosis, con o sin edema, hemorragia o vasculitis

Se realiza profilaxis para neumococo, toxoplasma y tuberculosis cuando esté indicado. Existe mayor controversia en la profilaxis para el citomegalovirus y el pneumocystis carinii.

En el primer mes del postoperatorio van a predominar las infecciones bacterianas, fundamentalmente en relación con el pulmón, la herida quirúrgica, catéteres endovenosos, vía urinaria, etc.

Entre el primero y el cuarto mes van a ser las infecciones oportunistas las que predominen, fundamentalmente el citomega-lovirus, pneumocystis carinii, aspergillus y nocardia. Pasado el primer año, son las bacterias de nuevo el agente etiológico más frecuente.

La infección por citomegalovirus es la más frecuente en el paciente trasplantado, con una incidencia que varía según las series entre el 60% y el 100%. Puede ser asintomática o producir problemas clínicos graves como neumonitis, hepatopatía, corioretinitis, úlceras gastrointestinales, fiebre y leucopenia. Además se ha postulado su posible relación con el rechazo agudo y con la enfermedad vascular del injerto. Realizar profilaxis para citomegalovirus es un tema actualmente controvertido.

7.3. Enfermedad vascular del injerto

Es la causa más frecuente de mortalidad después del primer año del trasplante. La prevalencia de la enfermedad coronaria evaluada mediante coronariografía, oscila entre el 2% y el 18% en el primer año y entre el 50 y el 70% a los 5 años. A diferencia de la arterioesclerosis del corazón nativo, la afectación no aparece típicamente en las arterias epicárdicas sino que es más difusa, afectando también a los pequeños vasos.

La causa exacta de la enfermedad coronaria no se conoce, y debe ser multifactorial. Probablemente exista un componente inmunológico en la afectación vascular, por lo que también se la ha denominado a esta patología como "rechazo crónico". Se han intentado identificar posibles factores de riesgo y hay estudios que encuentran una relación con la edad del donante >35 años, la infección por citomegalovirus o el número de rechazos previos. Otros estudios no han confirmado estos hallazgos.

Debido a que el corazón está denervado, es excepcional que estos pacientes presenten angina, manifestándose la enfermedad por muerte súbita, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca progresiva o arritmias. Por este motivo, para detectar precozmente la enfermedad, se realiza coronariografía anual a estos enfermos, dado que no se ha encontrado hasta ahora un método diagnóstico no invasivo que sea eficaz.

Una vez detectada la enfermedad, podría ser susceptible de revascularización con angioplastia percutánea o cirugía, pero la mayoría de las veces, dado que la afectación es difusa, acaba desarrollándose una mioardiopatía del injerto y la única alternativa terapéutica posible es el retrasplante.

7.4. Otras complicaciones

7.4.1. *hipertensión arteriaL*

La hipertensión arterial es muy frecuente en los pacientes trasplantados y su etiología probablemente es multifactorial. Está condicionada por la nefrotoxicidad de la ciclosporina A, la retención de líquidos y el tratamiento corticoideo, entre otros. Para su control, los fármacos más utilizados son los antagonistas del calcio, IECA y diuréticos.

7.4.2. *La insuficiencia renal*

La insuficiencia renal es uno de los efectos secundarios más importantes de la ciclosporina A. Se manifiesta por una discreta elevación de la creatinina plasmática, fundamentalmente a lo largo del primer año. Produce disminución del filtrado glomerular y de la excreción de urea, elevación del potasio en sangre y excreción baja de sodio en orina.

7.4.3. *hipercolesterolemia*

La hipercolesterolemia es frecuente en el paciente trasplantado y, aunque no está demostrado, puede agravar la enfermedad coronaria, por lo que es importante el control de la misma. Hay que utilizar con cuidado los fármacos del tipo de la lovastatina porque está descrita la aparición de rabdomiolisis en combinación con la ciclosporina A.

7.4.4. *neoplasias*

En general, los receptores de trasplantes tienen una incidencia de neoplasias tres veces mayor que la población general. Las neoplasias más frecuentes son la de piel y labios, linfomas no Hodgkin, sarcoma de Kaposi y neoplasias uterinas, cervicales, vulvares y perineales. El tiempo medio de su aparición es alrededor de 5 años. Los tumores más importantes, quizá, son los linfoproliferativos que pueden aparecer precozmente y habiéndose puesto alguno de ellos en relación con el virus de Epstein Barr.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Kapoor AS, Laks H, Schroeder JS, YAcoub MH.** Cardiomyopathies and Heart-Lung Transplantation. McGraw-Hill Inc. New York 1.991;1-511.
2. **Smith JA, McCarthy PM, Sarris GE, Stinson EB, Reitz BA (eds):** The Stanford Manual of Cardiopulmonary Transplantation. Futura Publishing Co., Inc.,Armonk, NY, 1.996.
3. **Emery RW, Miller LW:** Handbook of Cardiac Transplantation. Hanley & Belfus, Inc. Mosby. 1.996.
4. **Arizón JM.** Registro Nacional de Trasplante cardíaco. VIII informe (1.984-1.996). Rev. Esp. Cardiol.1.997;50:826-832.
5. **Hosenpud JD, Bennett LE, Keck, BM, Fiol B, Novick RJ:** The Registry of the International society for Heart and Lung Transplantation: Fourteenth Official Report-1.997. J Heart Lung Transplant 1.997;16:691-712.
6. **CONSENSUS Trial Study Group:** Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Sacandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N.Engl J Med 1.987 316:1429-35.