

CONFERENCIA DE CONSENSO DE LOS GRUPOS ESPAÑOLES DE TRASPLANTE CARDIACO

Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco

María G. Crespo Leiro, Luis Almenar Bonet, Luis Alonso-Pulpón, Marta Campreciós, José J. Cuenca Castillo, Luis de la Fuente Galván, Juan Delgado Jiménez, Luis García Guereta, Nicolás Manito Lorite, Carlos Maroto, Jesús Palomo, Domingo Pascual Figal, Ernesto Lage Gallé, José L. Rodríguez Lambert, Eulàlia Roig i Minguell, María L. Sanz Julve y José A. Vázquez de Prada

Revisora externa: Sharon A. Hunt (Stanford University, California)

Sección de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante Cardíaco y otras Alternativas Terapéuticas.
Sociedad Española de Cardiología. Madrid. España.

La Sección de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante Cardíaco y otras Alternativas Terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología desarrolló en Sevilla, en junio de 2005, una Conferencia de Consenso sobre trasplante cardíaco (TC) a la que fueron invitados a participar todos los grupos españoles de TC. El objetivo fue determinar, discutir y consensuar los aspectos más relevantes y/o controvertidos de diferentes áreas del TC en la actualidad: organización, selección del receptor, donantes, rechazo, inmunosupresión, enfermedad vascular del injerto, complicaciones a largo plazo y TC pediátrico. Este documento reúne las recomendaciones del grupo de trabajo incluyendo el grado de evidencia con que se respalda cada una.

Palabras clave: *Trasplante cardíaco. Conferencia de Consenso.*

Spanish Heart Transplant Units Consensus Conference

The Spanish Society of Cardiology's working group on heart failure, heart transplantation and associated therapies organized a consensus conference on heart transplantation that was held in Seville, Spain in June 2005 and to which all Spanish heart transplant teams were invited. The aim was to evaluate, discuss and reach a consensus on the most important and controversial topics in different areas of heart transplantation today: organization, recipient selection, donors, rejection, immunosuppression, allograft vasculopathy, long-term complications, and pediatric heart transplantation. This report summarizes the working group's recommendations, and reports the level of evidence supporting each recommendation.

Key words: *Heart transplantation. Consensus conference.*

INTRODUCCIÓN

El trasplante cardíaco (TC) es una terapia eficaz para determinados pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) terminal¹. En España esta terapia se inició en 1984 y ha tenido un gran desarrollo, tanto en el número de centros con programa activo de TC como en el número de procedimientos, pues se han realizado hasta la actualidad más de 5.000 TC en 18 centros^{2,3}.

La Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco (CCGETC) es un proyecto

de la Sección de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante y otras alternativas terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología, cuyo objetivo ha sido revisar, discutir y consensuar los aspectos más relevantes en la actualidad del TC en nuestro país y elaborar recomendaciones que sirvan de ayuda para la toma de decisiones diagnósticas o terapéuticas en nuestra práctica clínica. No se trata de un libro de texto, sino de un documento ágil y centrado sobre todo en los aspectos más controvertidos. Al proyecto general fueron invitados todos los centros de TC de nuestro país y participaron más de 60 personas.

El proyecto se inició en diciembre de 2004 y se estructuró en 8 capítulos. Cada capítulo fue desarrollado por un grupo de trabajo (GT), que revisó la evidencia científica disponible. Los 2 coordinadores de cada GT junto con el coordinador general fueron los responsables de escoger los aspectos que desarrollar en cada

Patrocinio: Ayuda no condicionada de Novartis.

Correspondencia: Dra. M.G. Crespo Leiro.
Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
As Xubias, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: mcrelei@canalejo.org

capítulo, así como de escribir el documento final. El 3 de junio de 2005 tuvo lugar en Sevilla la CCGETC en la que se presentaron las evidencias científicas de cada capítulo y se establecieron las recomendaciones para cada aspecto debatido. Siempre que fue posible, se utilizaron grados de recomendación (I, IIa, IIb y III) y niveles de evidencia (A, B, C) según las Guías de Práctica Clínica de AHA/ACC. En los aspectos controvertidos o en los que no hay evidencia científica suficiente, se recurrió al consenso de expertos y se utilizó un sistema de votación interactiva entre toda la audiencia para clasificar el peso de cada recomendación (> 70%, consenso; 51-70%, mayoría, y < 50%, ausencia de consenso). Tras la reunión general, el Comité de Redacción elaboró un documento consensuado que recoge los aspectos más relevantes y posteriormente fue revisado por la Dra. Sharon Hunt (Universidad de Stanford, California, Estados Unidos) como experto externo. El documento final fue revisado después por todo el Comité de Redacción en varias rondas hasta su versión definitiva.

CAPÍTULO 1. ORGANIZACIÓN DEL TRASPLANTE CARDIACO EN ESPAÑA

Organización estatal

Número de centros y distribución

El número de centros que actualmente existen en España (n = 18) se considera el apropiado para la actividad actual, teniendo en cuenta una actividad máxima anual de 300 TC. Lo más aconsejable es mantener la cifra actual de centros trasplantadores y no incrementar su número³.

La distribución idónea sería por volumen de población pero, debido a la organización territorial del Estado español, es difícil concebir una distribución que no tenga en cuenta el Estado de las Autonomías. Concentrar los trasplantes en un número reducido de centros probablemente mejoraría los resultados, aunque no hay suficiente evidencia en la literatura. Se considera que el número mínimo que un programa de TC debería realizar anualmente es de 12 trasplantes. Los estándares mínimos de resultados que debe tener un programa de TC se consideran de acuerdo con la supervivencia de los pacientes en varios períodos: en el primer año, > 75%; a los 5 años, > 60%, y a los 10 años, > 50%. De estos resultados se excluye a los pacientes con asistencia ventricular⁴⁻⁶. Teniendo en cuenta los resultados del Registro Nacional de TC, se tomaría como valores estándar los obtenidos en los últimos 10 años. Los resultados del primer año se ajustarían por el perfil de riesgo según el estudio multifactorial del Registro Nacional de TC³.

En cuanto al límite de la edad máxima del receptor, aunque los datos en la literatura son contradictorios⁷⁻¹²,

sería deseable llegar a un consenso entre todos los grupos para establecer concretamente una edad cronológica máxima para preservar la equidad, aunque esto es difícil, dada la frecuente discrepancia entre edad biológica y edad cronológica. Esta cifra sería revisable temporalmente y consensuada por todos los grupos de trasplante (la mayoría de los asistentes [58%] consideran 70 años como límite superior de edad).

Criterios de distribución

La Organización Nacional de Trasplantes (ONT), dependiente del Ministerio de Sanidad y Consumo, es la entidad encargada de la obtención y distribución de los órganos para el trasplante (informes y documentos de consenso promovidos por la ONT. Disponible en: www.msc.es/Diseno/informacionProfesional/profesional_trasplantes.htm).

La distribución de los órganos se realiza según zonas. Desde el punto de vista clínico, se considera dos situaciones: urgencia 0 y electivo. Las urgencias 0 tienen prioridad nacional. En los demás casos se aplican rigurosamente los criterios de distribución previamente establecidos. Estos criterios se pueden dividir en clínicos y geográficos. Los criterios clínicos son establecidos y revisados anualmente por todos los equipos de trasplante y representantes de la ONT, y los criterios de distribución geográficos se establecen en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Así, España queda dividida en 6 zonas. La ONT, como organismo independiente, debe velar por la equidad primando el beneficio de los pacientes sobre el interés de los centros.

Trasplante electivo: incluye a los pacientes en lista de espera que no cumplan los criterios necesarios para que se los considere urgencia 0. Los criterios de adjudicación tienen en cuenta la compatibilidad ABO y la superficie corporal (no superior al 25% a favor del donante), así como criterios territoriales. Existe un turno rotatorio entre los distintos centros hospitalarios que respeta la distribución por regiones geográficas, para disminuir así los tiempos de isquemia y facilitar los desplazamientos. Si el hospital generador es a la vez trasplantador, es decisión propia el implante isogrupal o compatible. Si el hospital no es trasplantador y en la ciudad existen varios hospitales trasplantadores, las ofertas se realizan aplicando los criterios de compatibilidad, y antes de pasar el nivel de la comunidad autónoma se agotarán las posibilidades de compatibilidad habitual.

Trasplante urgente (urgencia 0): con el fin de uniformizar los criterios requeridos para identificar qué receptores son subsidiarios de lista de espera de TC como urgencia 0, la Sección de IC, Trasplante y otras alternativas terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología, junto con la ONT, establece una serie de condiciones que debe cumplir un paciente para consi-

TABLA 1. Grados de urgencia 0 en el año 2007

Grado I	Pacientes con trasplante por fallo primario del injerto en el período inicial (dentro de las primeras 48 h)
Grado II	Pacientes en situación de shock cardiogénico y con asistencia ventricular o soporte cardiopulmonar con ECMO en caso de receptores infantiles
Grado III	Pacientes en situación de shock cardiogénico que requieren fármacos vasoactivos y ventilación mecánica con intubación invasiva
Grado IV	Pacientes en situación de shock cardiogénico con balón intraaórtico de contrapulsación

ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana.

derarlo trasplante urgente (tabla 1). Estas condiciones pueden modificarse anualmente en función de la evolución de estos trasplantes y la aparición de nuevas medidas de apoyo cardiaco.

Desde un punto de vista operativo y para garantizar una buena coordinación y la total transparencia con la ONT y los demás centros de TC, en caso de inclusión de un paciente en lista de espera como urgencia 0, se utiliza un protocolo específico, que se desarrolla en la tabla 2.

La categoría de trasplante urgente se considera necesaria para poder resolver situaciones críticas de pacientes en estado crítico, pero se recomienda la realización de auditorías externas en este grupo de pacientes para poder verificarlas.

ORGANIZACIÓN LOCAL

Unidades de insuficiencia cardíaca

Los pacientes candidatos a TC deben ser evaluados por un equipo multidisciplinario dentro de la unidad de IC. Esta unidad debe ser la encargada de realizar un tratamiento completo e integrado de los pacientes con esa afección. Los pacientes que deben ser atendidos en dicha unidad son:

- Pacientes en período de evaluación como candidato para TC.
- Pacientes en lista de espera de TC.
- Postoperatorio inmediato del TC. Colaboración con los médicos de reanimación mientras el paciente se encuentra en esta unidad.
- Pacientes del postrasplante tardío con ingresos programados: biopsias endomiocárdicas, revisión anual.
- Pacientes del postrasplante con complicaciones (rechazos, infecciones, otras).

Organigrama de un programa de trasplante cardíaco

Es recomendable que la dirección técnica de un programa de TC sea doble, integrada por un cardiólogo de la unidad de IC y un cirujano cardíaco del equipo de trasplantes.

Debe haber un coordinador por cada una de las siguientes unidades implicadas directa o indirectamente en el programa de trasplante: reanimación o unidad de

TABLA 2. Especificaciones para incluir a un paciente en trasplante urgente. Año 2007

1. Se deberá comunicar por escrito a la Organización Nacional de Trasplantes mediante fax la causa de la insuficiencia cardíaca, así como los datos necesarios habituales para incluir a un paciente en lista de espera. Se especificará si el paciente precisa de balón intraaórtico de contrapulsación, el tiempo que lleva colocado, asistencia ventricular, ECMO, ventilación mecánica con intubación y catecolaminas (tipo y dosis), y estará firmado por un responsable del equipo. Se especificará, si procede, las características del donante en cuanto a edad, peso, sexo, etc., que el equipo está dispuesto a aceptar

2. Las ofertas se realizarán:

Donante		Receptor
0	para	0 y B
B	para	B y AB
A	para	A y AB
AB	para	AB

3. En caso de que a un equipo le corresponda la oferta de un órgano, ya sea por donante propio, provincia, comunidad autónoma, zona o turno general para receptor electivo, y en ese momento tenga comunicada una urgencia 0, quedará a juicio del equipo establecer las priorizaciones internas que considere oportunas para los pacientes que se encuentren en urgencia

4. Correrá el turno al equipo que trasplante una urgencia cardíaca

5. En caso de coincidir varias urgencias cardíacas, la prioridad vendrá marcada según los grados descritos (I, II, III, IV), y en el caso de coincidir 2 o más del mismo grado, primará el orden de inclusión, salvo que el donante y el receptor sean del mismo hospital

6. En caso de coincidir dos urgencias en el mismo grado, una infantil y otra de receptor adulto, si precisan donante de las mismas características, se dará prioridad al receptor infantil

ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana.

cuidados intensivos, anatomía patológica, microbiología e inmunología y enfermería.

Definición del proceso de trasplante cardíaco

1. *Selección de pacientes candidatos a TC.* Consiste en una serie de medidas y actuaciones encaminadas a seleccionar a los pacientes que se considera adecuados para recibir este tratamiento. Este proceso idealmente se realizará por miembros de la unidad de IC. Inicialmente, los pacientes son evaluados por su cardiólogo (u otro especialista) correspondiente, perteneciente a dicho servicio o a cualquier centro de referencia, que tras considerarlo candidato a TC se pondrá en contacto con la unidad de IC o cardiología del centro trasplantador. Posteriormente se planteará si la evaluación del paciente se realiza de forma ambulatoria o ingresado, dependiendo de las características del enfermo, el grado de urgencia, el lugar de residencia, etc.

2. *Trasplante cardíaco.* Incluye los procesos:

- Evaluación y aceptación del órgano: llevada a cabo conjuntamente por cardiólogos y cirujanos cardíacos.
- La comunicación de que hay un órgano disponible se realizará a través del coordinador de trasplantes del hospital o directamente al equipo trasplantador.
- Selección del receptor más adecuado: realizado por el cardiólogo encargado de la selección de candidatos y los cirujanos cardíacos encargados de la extracción y el implante del injerto.
- Intervención quirúrgica. Según el protocolo correspondiente.
- Postoperatorio inmediato. En una unidad de reanimación cardíaca convencional. No se considera necesario que haya unidades especiales de TC.
- Postoperatorio tardío. En una unidad de hospitalización convencional que puede ser de cardiología o de cirugía cardíaca.

3. *Programa de seguimiento.* Paciente crónico. Seguimiento de por vida. Conjunto de medidas y actuaciones que se realizan en un paciente que ha recibido un trasplante de corazón y están encaminadas a prevenir complicaciones, mejorar la calidad de vida y alargar la supervivencia. Estas tareas deben ser realizadas en general por miembros del programa trasplante o unidad de IC. Las biopsias endomiocárdicas (BEM) pueden ser realizadas tanto por médicos del programa de trasplante como los integrantes habituales de las unidades de hemodinámica.

Después del primer año se considera necesario un mínimo de 2 revisiones anuales (semestrales) y al menos un ecocardiograma anual. Con respecto al estudio de la enfermedad vascular del injerto (EVI) (coronariografía y ecografía intravascular coronaria [IVUS]),

dadas las escasas evidencias en la literatura sobre su tratamiento y control, no se puede establecer recomendaciones sobre un protocolo o calendario de actuación fuera del ámbito de la investigación y ciñéndonos exclusivamente a la labor asistencial.

REQUISITOS PARA LA ACREDITACIÓN DE CENTRO DE TRASPLANTE

Normativa legal

Existe un marco legal en la normativa del Real Decreto 2070/1999 de 30 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos (Boletín Oficial del Estado del 4 de enero de 2000;[3]:179-90).

La acreditación de nuevos centros de TC se realizará según una política sanitaria adecuada de gestión y distribución de recursos, de acuerdo con las necesidades reales de la población. Actualmente esta función la desempeñan las autoridades sanitarias de las diferentes comunidades autónomas. Los requisitos que deben cumplir los centros de trasplantes de órganos están especificados en los artículos 15, 16, 17 y 18 y en el anexo II del Real Decreto 2070/1999. A modo de resumen, se dividen en requisitos generales mínimos y requisitos específicos mínimos.

En el artículo 15 se expresa que los trasplantes sólo pueden realizarse en centros acreditados y previo consentimiento del receptor por escrito. También se expresa la obligatoria confidencialidad de los datos del donante.

En el artículo 16 se define el procedimiento para la concesión, renovación y extinción de la autorización a los centros de trasplantes de órganos.

En el artículo 17 se definen los requisitos generales mínimos que deben reunir los centros trasplantadores de órganos para que se pueda autorizarlos, que son los siguientes:

- Estar autorizado como centro extractor de órganos de donantes fallecidos y acreditar una actividad suficiente para garantizar la factibilidad y la calidad del programa de trasplante.
- Disponer de una organización sanitaria y un régimen de funcionamiento adecuados para realizar la intervención que se solicita.
- Disponer de los servicios sanitarios necesarios para garantizar la realización, el seguimiento adecuado y el correcto tratamiento de las eventuales complicaciones que la práctica de ese trasplante precise.
- Disponer de la unidad médica y quirúrgica correspondiente, con el personal sanitario suficiente y demostrada experiencia en el tipo de trasplante del que se trate.

- Garantizar la disponibilidad de facultativos especialistas con experiencia probada en el diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones del trasplante que van desarrollando.

- Disponer de las instalaciones y el material necesarios para garantizar un adecuado proceso de trasplante, tanto en el preoperatorio como en la intervención en sí y el postoperatorio.

- Disponer de un servicio de anatomía patológica con los medios técnicos y humanos necesarios para el estudio de complicaciones relacionadas con el trasplante y poder realizar los posibles estudios postmórtem.

- Disponer de un laboratorio de microbiología donde se puedan efectuar los controles de las complicaciones infecciosas que presenten los pacientes.

- Disponer de una comisión de trasplantes y de los protocolos que aseguren la adecuada selección de los receptores, el proceso de trasplante y el seguimiento postoperatorio inmediato y a largo plazo que garanticen la calidad de todo el procedimiento terapéutico.

- Disponer de una unidad de coordinación hospitalaria de trasplantes.

- Disponer de un registro, de acceso restringido y confidencial, donde constarán los trasplantes realizados con los datos precisos para la identificación de los donantes, de tal forma que permita en caso necesario el adecuado seguimiento de los órganos trasplantados en el centro.

- Disponer de un registro adecuado que permita evaluar la actividad de los trasplantes realizados en el centro, así como los resultados obtenidos.

- Garantizar la disponibilidad de un laboratorio de inmunología y una unidad de histocompatibilidad con los medios técnicos y humanos necesarios para garantizar la correcta realización de los estudios inmunológicos necesarios para la monitorización antes y después del trasplante.

- Las unidades médicas y quirúrgicas implicadas en los diferentes tipos de trasplantes se adecuarán, en todo momento, a los progresos científicos existentes en la materia y seguirán protocolos diagnósticos y terapéuticos actualizados de acuerdo con la práctica médica generalmente aceptada.

En el anexo II se definen los requisitos específicos mínimos para la realización de trasplantes cardíacos:

- Disponer de una unidad de cardiología y cirugía cardíaca con personal suficiente y con demostrada experiencia en cirugía cardíaca que precise circulación extracorpórea.

- Disponibilidad de una unidad de hemodinámica con la experiencia necesaria en técnicas de cardiología invasiva.

- Todo ello con el objetivo de garantizar la correcta realización de estos trasplantes y el seguimiento y el

tratamiento adecuados de las eventuales complicaciones de estos pacientes.

Al margen de los requisitos legales, se considera necesario que un centro que aspire a acreditarse como centro trasplantador debe tener un proyecto para desarrollar e impulsar la asistencia mecánica circulatoria.

CAPÍTULO 2. ESTUDIO Y SELECCIÓN DEL RECEPTOR

Valoración de la gravedad y el pronóstico de la insuficiencia cardíaca

A pesar de los importantes avances logrados en los últimos años en el tratamiento de la IC severa, la mortalidad continúa siendo muy elevada y el TC es en muchos casos la única alternativa de tratamiento¹³⁻¹⁵, aunque no todos los pacientes con IC grave podrán beneficiarse de este tipo de tratamiento. Se debe tener en cuenta para la selección del receptor la limitación en el número de donantes, la significativa morbimortalidad relacionada con el trasplante y la posibilidad de otras alternativas terapéuticas¹².

Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca

La evolución clínica de los pacientes con IC es dispar desde el punto de vista pronóstico. Así, la mortalidad anual en poblaciones no seleccionadas de pacientes con IC alcanza cifras cercanas al 40%, pero en los pacientes incluidos en los ensayos clínicos con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) y bloqueadores beta, esta mortalidad se reduce y varía entre el 6 y el 25%¹⁵. Dado que la mortalidad durante el primer año tras el TC está en un 15-20%³, es necesario realizar una correcta estratificación pronóstica. El estudio COCPIT¹⁶ apreció que el TC únicamente aporta beneficio pronóstico al grupo de pacientes de teórico alto riesgo previo al trasplante; los autores emplearon el Heart Failure Survival Score (HFSS), un sistema de cálculo pronóstico¹⁷ basado en el análisis de 7 variables no invasivas de fácil obtención (etiología isquémica, trastornos de la conducción intraventricular, frecuencia cardíaca en reposo, presión arterial media, fracción de eyección de ventrículo izquierdo [FEVI], VO_{2máx} y sodio sérico) y con diferente peso para cada variable. Brevemente revisaremos los 4 grupos predictores de mortalidad en la IC más importantes que se debe considerar para establecer su gravedad y la indicación del TC.

Síntomas o capacidad funcional

La determinación de la clase funcional mediante la clasificación de la NYHA es poco precisa, pues se basa en la percepción subjetiva del paciente y la inter-

pretación del médico. Las pruebas ergométricas permiten evaluar la clase funcional de forma más objetiva y reproducible. Un $VO_{2\text{máx}}$ durante el esfuerzo > 14 ml/kg/min se asoció a una supervivencia al año del 94%, comparable a la obtenida con el TC, mientras que la supervivencia con un $VO_{2\text{máx}} < 10$ ml/kg/min se asocia a una elevada mortalidad¹⁸. Desde este estudio ha habido avances en el tratamiento médico, en especial el tratamiento con bloqueadores beta, y la interpretación de este test se ha modificado un poco. El punto de corte que en la actualidad se aconsejaría para que un paciente pudiese ser considerado para entrar en lista de espera es $VO_{2\text{máx}} \leq 14$ ml/kg/min en pacientes que no toleran el tratamiento con bloqueadores beta o un valor ≤ 12 ml/kg/min en pacientes en tratamiento con bloqueadores beta¹². Sin embargo, la decisión de incluir a un paciente para TC no debe basarse únicamente en el valor del VO_2 . En circunstancias intermedias (p.ej., $VO_2 > 12$ y < 14 ml/kg/min), el HFSS y/o la presencia de datos clínicos adicionales de mal pronóstico pueden ser de ayuda en la toma de decisiones, y probablemente ya aconsejen incluir al paciente para TC. Estos datos de mal pronóstico¹² incluyen: *a*) hospitalizaciones frecuentes por sobrecarga de volumen, angina o arritmias; *b*) un aumento persistente en la creatinina (Cr) o en las resistencias vasculares pulmonares; *c*) concentraciones de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP), troponina o ácido úrico elevadas, y *d*) ausencia de resincronización o de un desfibrilador implantable.

Fracción de eyección

Una FEVI muy disminuida ($< 20\%$) no debe ser el único criterio para indicar el TC; en estos pacientes debe valorarse su pronóstico por otros factores de ries-

go concomitantes^{19,20}. Entre los más importantes cabe mencionar una mayor dilatación ventricular izquierda (diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo [DTDVI] > 75 -80 mm), hipotensión arterial mantenida, presión capilar pulmonar elevada (> 25 mmHg) y un índice cardíaco bajo ($< 2,5$ l/min/m²).

Activación neurohormonal

En la IC avanzada se han evidenciado cifras plasmáticas de renina, angiotensina, aldosterona o noradrenalina elevadas. El valor plasmático de sodio < 130 mEq/l se asocia a peor supervivencia. Si bien se ha confirmado su valor pronóstico, está por definir el papel real que los péptidos natriuréticos puede desempeñar en la indicación del TC.

Arritmias ventriculares

Las arritmias ventriculares sostenidas, si bien implican un peor pronóstico, requieren una valoración y un manejo específicos que escapan a la pretensión de este documento.

Valoración del momento de inclusión en lista de espera

La decisión y definir el momento en que debe realizarse un TC no son tareas fáciles y han de basarse en el conocimiento de la historia natural de la cardiopatía y de todas sus alternativas de tratamiento. Es preciso seleccionar de forma cuidadosa a los potenciales receptores que posean las mayores probabilidades de éxito¹⁹. En la tabla 3 se recogen las indicaciones para TC propuestas en las últimas guías ACC/AHA para la evaluación y tratamiento de la IC²⁰ y en la tabla 4, los

TABLA 3. Indicaciones para trasplante cardíaco. ACC/AHA Practice Guidelines, 2005

I. Indicaciones absolutas	Por deterioro hemodinámico debido a insuficiencia cardíaca Shock cardiogénico rebelde al tratamiento Dependencia demostrada de soporte inotrópico intravenoso para mantener la perfusión adecuada de los órganos $VO_{2\text{máx}} < 10$ ml/kg/min habiendo alcanzado el umbral anaeróbico Isquemia miocárdica grave con limitación de la actividad normal y no susceptible de cirugía de revascularización o angioplastia percutánea
II. Indicaciones relativas	Arritmias ventriculares sintomáticas, recurrentes y resistentes a todas las modalidades terapéuticas $VO_{2\text{máx}}$ 11-14 ml/kg/min (o el 55% del previsto) y limitación importante de la actividad funcional Isquemia inestable y recurrente no susceptible de otra intervención Inestabilidad recurrente del equilibrio hídrico/función renal no atribuible a incumplimiento del régimen terapéutico
III. Indicaciones insuficientes	Baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo Historia de clase funcional previa III o IV de la NYHA Arritmias ventriculares previas $VO_{2\text{máx}} > 15$ ml/kg/min ($> 55\%$ del previsto) sin otras indicaciones

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; FE: fracción de eyección; NYHA: New York Heart Association; $VO_{2\text{máx}}$: consumo máximo de oxígeno obtenido en ergometría con análisis de intercambio de gases.
Tomado de Hunt SA et al²⁰.

TABLA 4. Estudios recomendados en la evaluación de los candidatos a trasplante cardíaco

Evaluación general

Historia clínica y exploración física
Hemograma, plaquetas y coagulación
Análisis básico de orina
Función renal: creatinina y urea séricas, aclaramiento de creatinina (si la creatinina sérica está elevada o diabetes) y proteinuria en orina de 24 h (si creatinina sérica elevada o diabetes)
Función hepática: transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina y proteinograma*
Otras determinaciones bioquímicas: glucemia, lípidos, ácido úrico, calcio y fósforo
Hormonas tiroideas
Grupo sanguíneo ABO
Panel de anticuerpos reactivos
Tipificación HLA*
Valoración estado infeccioso: Mantoux, serologías VIH, hepatitis B y C, citomegalovirus, toxoplasma, Epstein-Barr, herpes simplex, varicela-zoster y sífilis
Evaluación del estado de nutrición*
Suero para seroteca*
Antígeno prostático específico (varones mayores de 50 años o si está indicado)
Ecografía abdominal: hígado, vesícula y vía biliar, bazo, páncreas, riñones y aorta abdominal
Sangre oculta en heces*
Espirometría, gases arteriales* y gammagrafía de ventilación/perfusión*
Doppler carotídeo o vascular periférico* (si diabético y datos clínicos de vasculopatía periférica)
Mamografía y evaluación ginecológica*
Densitometría ósea*
Ortopantomografía y valoración dental*
Valoración socioeconómica y psicosocial del paciente y familia
Fondo de ojo (si diabético)

Evaluación cardiovascular

ECG
Radiografía de tórax (anteroposterior y lateral)
Ecocardiograma Doppler
Ventriculografía isotópica*
Prueba de esfuerzo (de elección, determinación del $VO_{2máx}$)
Estudios para isquemia/viabilidad (ecocardiograma con dobutamina, isótopos, resonancia magnética, etc.)*
Cateterismo derecho
Cateterismo izquierdo y coronariografía*
Biopsia endomiocárdica*
Holter para arritmias* (si cardiopatía isquémica)

*Si se considera indicado como alternativa diagnóstica o con finalidad científica.

estudios recomendados para la evaluación de los candidatos a TC.

El momento de inclusión en lista de espera conlleva una decisión compleja y multifactorial. El factor determinante es la grave limitación de la capacidad funcional pero, dada la subjetividad de la clasificación de la NYHA, deberemos utilizar para su valoración el test de los 6 min o la ergometría convencional, sola o con determinación del máximo consumo de oxígeno ($VO_{2máx}$), que es el mejor método para valorar la capacidad funcional. Si el paciente no es capaz de caminar más de 250 m en el test de los 6 min o el $VO_{2máx}$ es < 10 ml/kg/min, debe ser incluido en lista de espera sin más dilación. Si el $VO_{2máx}$ es > 14 ml/kg/min, el paciente puede esperar y seguir con tratamiento médico. Si el $VO_{2máx}$ está entre 10 y 14 ml/kg/min, serán otros determinantes pronósticos (clase funcional, etiología de la cardiopatía, FEVI < 20%, arritmias ventriculares,

hiponatremia, síncope, etc.) los que condicionarán la inclusión en lista de espera.

Valoración de la hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (HTP) se define como una presión pulmonar media > 25 mmHg. La HTP es un factor de riesgo de fracaso de ventrículo derecho y morbimortalidad tras el TC, por ello es un dato importante en el estudio previo al TC (tabla 5). Los datos hemodinámicos utilizados en su valoración son: a) gradiente transpulmonar (GTP) calculado como la diferencia entre la presión arterial pulmonar media y la presión capilar pulmonar ($GTP = PAPm - PCP$); b) resistencias vasculares pulmonares ($RVP = GTP / \text{gasto cardíaco}$) en unidades de Wood (UW), y c) índice de resistencias vasculares pulmonares ($IRVP = GTP / \text{índice cardíaco}$) en UW/m².

TABLA 5. Parámetros hemodinámicos importantes a estudiar en potenciales candidatos a trasplante cardíaco. Tomado de Mehra et al¹²

Se debería considerar que la hipertensión arterial pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares (RVP) elevadas son contraindicación relativa para el trasplante cardíaco cuando $RVP > 5 \text{ UW}$ o $IRVP > 6$ o $GTP > 16\text{-}20 \text{ mmHg}$

Si la PAPS $> 60 \text{ mmHg}$ en combinación con alguna de las 3 variables anteriores, el riesgo de fracaso de ventrículo derecho aumenta

Si las RVP pueden ser reducidas a $< 2,5 \text{ UW}$ con vasodilatadores pero la presión arterial sistólica cae por debajo de 85 mmHg , el paciente permanece en riesgo elevado de fracaso de ventrículo derecho

GTP: gradiente transpulmonar (presión media arteria pulmonar – presión capilar pulmonar); IRVP: índice de resistencias vasculares pulmonares (GTP / índice cardíaco); PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; RVP: resistencias vasculares pulmonares (GTP / gasto cardíaco).

Fisiopatología de la hipertensión pulmonar

En la IC crónica, con la disfunción del ventrículo izquierdo se eleva su presión telediastólica, ésta se transmite de forma retrógrada al lecho vascular pulmonar y aumenta la presión venosa pulmonar y además se produce una vasoconstricción reactiva del lecho pulmonar. Se considera que esta HTP es reactiva y, por lo general, disminuye cuando se «descarga» el ventrículo izquierdo, ya sea con medidas farmacológicas o mecánicas. Sin embargo, puede haber un remodelado patológico del lecho capilar pulmonar en el que predomina la proliferación celular con hipertrofia e hiperplasia de la media, muscularización de las arteriolas y vasos linfáticos y fibrosis de la íntima²¹, lo que puede llevar a HTP irreversible, evidenciable por elevación fija de las resistencias vasculares pulmonares (RVP). En la HTP secundaria a IC pueden concurrir ambos componentes y es importante estimar en qué medida es reversible. La HTP se considera reversible cuando responde rápidamente a fármacos vasodilatadores e inotrópicos, mientras que se considera fija cuando no responde a este tipo de maniobras farmacológicas. En el estudio de la HTP en el candidato a TC, debemos intentar distinguir estos dos componentes, ya que el primero permite un manejo farmacológico en el postrasplante, mientras que el segundo puede constituir un obstáculo insalvable que determine el fracaso del ventrículo derecho del corazón trasplantado e incremente la morbimortalidad²².

Valoración de la hipertensión pulmonar en los pacientes candidatos a trasplante cardíaco

La HTP y la disfunción del ventrículo derecho son factores independientes de mal pronóstico en el paciente con IC. La HTP es también un predictor independiente de mortalidad tras el TC, como se demuestra

en el registro internacional de TC (ISHLT Registry), en el que, de los 9.640 pacientes incluidos, los que presentan HTP severa tienen menor supervivencia^{23,24}. Las RVP se correlacionan de forma lineal con la mortalidad tras el trasplante. El riesgo se incrementa significativamente si el $GTP > 12 \text{ mmHg}$ y las RVP son $> 2,5 \text{ UW}$; se considera que un paciente está en alto riesgo si el $GTP > 15 \text{ mmHg}$ y las RVP son $> 5 \text{ UW}$ (valores considerados como contraindicación para TC en la mayoría de los programas de TC). En la tabla 5 se recogen los datos importantes para estudiar la HTP en el cateterismo derecho.

En el estudio de la HTP previo al TC, se acepta que la HTP es fundamentalmente reversible cuando se consigue la reducción de las presiones pulmonares (a $GTP < 12 \text{ mmHg}$ y $RVP < 2,5 \text{ UW}$) con fármacos. Si la HTP es reversible, la morbimortalidad postrasplante se reduce notablemente, aunque sigue siendo mayor que en el paciente sin HTP.

Los fármacos más utilizados en el test farmacológico son:

- Inotrópicos y/o vasodilatadores: dobutamina, milrinona y levosimendán, nitroglicerina y nitroprusiato.
- Vasodilatadores no selectivos: prostanoides intravenosos (prostaglandina E1 [PGE1] y epoprostenol).
- Vasodilatadores selectivos: NO, sildenafilo y análogos estables de la prostaciclina^{25,26}.

Si la HTP no responde a maniobras farmacológicas, la colocación de una asistencia ventricular izquierda para «descargar» el ventrículo izquierdo puede ser eficaz en algunos casos²⁰, aunque la casuística es aún muy reducida²⁷.

En la fase perioperatoria del TC, en el paciente con HTP es recomendable utilizar un protocolo perioperatorio agresivo que tenga un carácter profiláctico sobre la disfunción del ventrículo derecho del corazón trasplantado²⁸.

Los puntos fundamentales son:

- Optimizar el tratamiento de la IC antes de la cirugía utilizando fármacos que reducen la HTP.
- Instaurar de forma precoz tras la cirugía, si es posible antes de la salida de la circulación extracorpórea, el tratamiento vasodilatador (mantener la RVP en valores bajos). Han demostrado su utilidad el NO y los prostanoides sistémicos o inhalados.
- En el postoperatorio, es necesario vigilar la aparición de disfunción del ventrículo derecho: mantener el gasto cardíaco con soporte inotrópico, vigilancia del ritmo y manejo de la precarga ($PVC > 10 \text{ mmHg}$); disminuir las RVP con NO durante la ventilación mecánica y sildenafilo después, para mantener bajas las RVP; tras el TC se produce precozmente una disminución importante de la HTP, el ventrículo derecho del corazón trasplantado se adapta de forma progresiva a la

HTP residual y permite la retirada progresiva de los fármacos vasodilatadores.

Aún hay situaciones especiales de difícil manejo, como algunas cardiopatías congénitas del adulto y valvulopatías con disfunción del ventrículo derecho, en las que se puede subestimar el grado de HTP.

Valoración de las comorbilidades como factores de riesgo y las contraindicaciones absolutas

Las contraindicaciones absolutas para TC son cada vez más escasas y por ello se prefiere hablar de condiciones que aumentan la morbilidad o la mortalidad postrasplante y que solas o combinadas pueden hacerlos desestimar el trasplante. Lo ideal sería contar con una valoración del riesgo que nos permitiese una medición más objetiva, pero aún no disponemos de evidencia suficiente para poder establecer una escala de este tipo. Sin embargo, sí podría suponer un avance en este sentido diferenciar entre contraindicaciones absolutas (tabla 6), contraindicaciones relativas mayores (tabla 7) y contraindicaciones relativas menores (tabla 8).

El TC estaría desaconsejado en presencia de una contraindicación absoluta o dos contraindicaciones relativas mayores o una contraindicación relativa mayor y dos contraindicaciones relativas menores. En el caso de que concurran tres contraindicaciones relativas menores, habría que individualizar la indicación de TC.

A continuación se revisan algunos factores relacionados con mayor riesgo después del TC.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) afecta a la supervivencia a largo plazo y la calidad de vida del paciente trasplantado, pues se asocia a complicaciones orgánicas como neuropatía, nefropatía y vasculopatía. El diabético trasplantado suele tener descompensaciones por el tratamiento inmunosupresor del TC y, en ocasiones, puede acelerar la afección orgánica.

En el paciente diabético es obligado estudiar la afección de órganos diana mediante el estudio del fondo de ojo, determinación de proteinuria y microalbuminuria y la eco-Doppler de troncos supraaórticos y carotídeo. La retinopatía diabética, la neuropatía o la nefropatía severas y la vasculopatía periférica distal no revascularizable se consideran contraindicaciones absolutas para el TC en la mayor parte de los programas de TC^{29,30}.

Enfermedad aterosclerótica severa

La enfermedad aterosclerótica puede ser una contraindicación absoluta si es difusa o distal y no sus-

TABLA 6. Contraindicaciones absolutas

Enfermedades sistémicas concomitantes con mal pronóstico
Neoplasias malignas con posibilidades de recidiva
Diabetes mellitus con afección orgánica (retinopatía, nefropatía o neuropatía)
Enfermedad aterosclerótica severa cerebral o vascular periférica
Hipertensión arterial pulmonar severa e irreversible
Enfermedad pulmonar severa (FEV₁ < 40%, CVF < 50%)
Infección activa no controlada
Enfermedad ulcerosa y diverticular activas
Muy alto riesgo de incumplimiento terapéutico por motivos psiquiátricos, psicosociales o de abuso de drogas
Edad biológica avanzada con una expectativa de vida inferior a 5 años con independencia de su enfermedad cardíaca

CVF: capacidad vital forzada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

TABLA 7. Contraindicaciones relativas mayores para trasplante cardíaco

Peso > 150% del peso ideal
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Diabetes mellitus sin afección orgánica (retinopatía, nefropatía o neuropatía)
Enfermedad aterosclerótica ligera-moderada cerebral o vascular periférica
Virus de la hepatitis C de alto riesgo
Insuficiencia renal en hemodiálisis (posibilidad de trasplante combinado)
Cirrosis (posibilidad de trasplante combinado)
Edad biológica > 65 años

TABLA 8. Contraindicaciones relativas menores para trasplante cardíaco

Peso del 120 al 150% del peso ideal
Neoplasias con baja probabilidad de recidiva
Osteoporosis
Enfermedad pulmonar no grave (FEV₁ > 40% de lo predicho, CVF > 50% de lo normal)
VHC o VHB de bajo riesgo
Afección renal no grave sin hemodiálisis
Afección hepática no grave sin cirrosis
Riesgo de incumplimiento terapéutico por motivos psiquiátricos, psicosociales o de abuso de drogas previo
Abuso de tabaco y/o alcohol

CVF: capacidad vital forzada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

ceptible de revascularización. En caso de lesiones proximales y localizadas que son revascularizables, se incrementa el riesgo debido a la posibilidad de que se produzca un evento embólico o trombótico, pero no se las considera una contraindicación absoluta. Además, después del TC, el tratamiento inmunosu-

presor con esteroides puede acelerar la progresión de la enfermedad. Hay que tener en cuenta que un accidente cerebrovascular con secuelas puede afectar al cumplimiento terapéutico y la rehabilitación tras el trasplante^{31,32}.

Neoplasias

Si el paciente tiene antecedentes de neoplasias, se exige que no haya evidencia de enfermedad residual, recurrente o metastásica durante un tiempo suficiente para considerar que el proceso está curado. Según las recomendaciones de la International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)¹², es aconsejable estratificar, conjuntamente con el oncólogo, a cada paciente según riesgo de recurrencia tumoral. El TC puede indicarse cuando el riesgo de recurrencia es bajo según el tipo histológico, la respuesta al tratamiento y la ausencia de metástasis. El tiempo necesario para indicar un TC tras una neoplasia en remisión es variable, depende de los factores descritos anteriormente y no se aconseja establecer de forma arbitraria un intervalo determinado (p.ej., 5 o 10 años) como se hacía clásicamente^{33,34}.

Enfermedades ulcerosa y diverticular activas

Se debe considerarlas contraindicaciones relativas. En caso de úlcus, debe estar endoscópicamente curado antes del TC. Es recomendable el uso de anti-H2, inhibidores de la bomba de protones u otras medidas profilácticas en estos pacientes.

Factores psicosociales

Se considera contraindicaciones absolutas del TC el consumo abusivo y activo de tabaco, alcohol, cocaína u otras drogas. Para incluir a estos pacientes es preciso demostrar al menos 6 meses de abstinencia y que haya un informe favorable de un equipo especializado. Las psicopatías pertinaces, las conductas suicidas, las alteraciones importantes de la personalidad y las conductas previas documentadas de incumplimiento terapéutico se consideran también contraindicaciones absolutas³⁵.

Disfunción renal

La evaluación de la función renal debe realizarse cuando las condiciones hemodinámicas del paciente sean las mejores posibles para descartar que la disfunción renal sea secundaria a la disminución del gasto cardíaco y/o al tratamiento diurético agresivo. En general, un tamaño de los riñones normal, la ausencia de proteinuria y la mejoría de la función renal con tratamiento inotrópico indican que se trata de disfunción renal secundaria a la IC^{31,34}.

Cuando se evalúan las cifras de Cr como una variable continua, no se encuentra una concentración por encima de la cual el riesgo aumente de forma importante. En general, se considera contraindicación relativa para el TC un valor de Cr > 2,5 mg/dl o un aclaramiento de Cr < 50 ml/min, ya que se asocian con un mayor riesgo de diálisis postoperatoria y peor supervivencia al año³⁶. En pacientes con afección renal, se debe valorar el trasplante renal combinado o el uso de inmunosupresión no nefrotóxica.

Disfunción hepática

La disfunción hepática puede deberse a congestión hepática por disfunción del ventrículo derecho secundaria a HTP. Una alteración de la biología hepática persistente a pesar de la mejoría de las presiones de la aurícula derecha a valores aceptables (< 14 mmHg) indica enfermedad hepática intrínseca. Si hay sospecha de enfermedad hepática, hay que valorar los antecedentes del paciente, determinar hepatopatía por técnicas de imagen y la bioquímica hepática con elevación al doble de las transaminasas o si hay una coagulopatía secundaria^{31,32}. Puede ser necesaria una biopsia hepática para descartar una afección orgánica. La cirrosis hepática se considera una contraindicación absoluta para el TC. En casos seleccionados, puede considerarse la realización de trasplante combinado de corazón e hígado.

Enfermedad pulmonar crónica

La enfermedad pulmonar puede dificultar la extubación y aumentar el riesgo de infección en el postoperatorio inmediato. Por ello, se considera contraindicaciones absolutas para el TC un valor de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) < 40% de lo predicho, una capacidad vital forzada (CVF) < 50% de lo normal y una capacidad de difusión del oxígeno (DLCO) < 40% de lo predicho en presencia de enfisema o fibrosis pulmonar a pesar de un tratamiento óptimo^{31,32}.

La embolia pulmonar reciente aumenta el riesgo de formación de abscesos en pacientes inmunodeprimidos³⁷, y debe esperarse de 1 a 3 meses para que esté estabilizado según tamaño y localización.

Enfermedades infecciosas

Una infección activa es una contraindicación temporal hasta que se haya resuelto favorablemente³¹. Son contraindicaciones absolutas las infecciones que amenazan la vida y no puedan resolverse con tratamiento. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una contraindicación relativa, y se debe valorar cada caso individualmente según la afección orgánica y el estadio de la enfermedad³⁸.

No se ha demostrado reducción de la supervivencia en pacientes con antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (VHB)³⁹. De todas formas, se debe descartar, incluso con biopsia si fuera necesario, que no hay cirrosis hepática e intentar negativizar la carga viral con antivirales, puesto que existe riesgo de reactivación de la enfermedad con la inmunosupresión tras el trasplante.

La positividad para el virus de la hepatitis C (VHC) no parece tener un riesgo adicional significativo⁴⁰. En estos pacientes se debe determinar la carga viral cuantitativa. En caso de que no se detecte el virus, la función hepática sea normal y la biopsia hepática revele que no hay inflamación o es mínima, la supervivencia tras el TC parece ser similar a la de cualquier otro paciente sin serología positiva al VHC. Si se detecta VHC circulante ($> 10^6$ /ml), la enfermedad está activa y debe realizarse tratamiento para disminuir e incluso negativizarlo. En estos casos, si la función hepática es normal y en la biopsia hepática no hay cirrosis, la supervivencia a 5 años es similar a la de otros pacientes sin hepatitis; por lo tanto, pueden ser candidatos a TC. Sin embargo, si la función hepática está alterada y no se justifica por la IC o si en la biopsia hepática hay evidencia de cirrosis, se debe considerarlo una contraindicación absoluta.

Miocarditis

La miocarditis activa se considera una contraindicación relativa para el TC, ya que se asocia a una mayor tasa de rechazo agudo y mortalidad precoz postrasplante⁴¹. La recomendación es posponer el TC el mayor tiempo posible tras el episodio agudo, aunque no hay datos que permitan establecer el período a partir del cual la mejoría espontánea se hace improbable. En ese caso estaría indicada la colocación de una asistencia ventricular, y sólo si no hay mejoría debe plantearse el TC⁴².

Osteoporosis

Se la considera una contraindicación relativa pues, si bien no aumenta la mortalidad tras el TC, sí aumenta la morbilidad a largo plazo, sobre todo debido a los efectos secundarios del tratamiento esteroideo crónico³¹.

Obesidad

Aunque no se ha demostrado que la obesidad tenga relación con mayor riesgo de mortalidad, rechazo agudo o enfermedad vascular del injerto⁴³, sí aumenta el riesgo de HTA, DM, hiperlipidemia, infección y complicaciones de la osteoporosis. Aunque el peso es una variable continua y es difícil establecer un punto de corte, en general se considera contraindicación relativa un peso $> 120\%$ del peso ideal.

Edad

Según datos del registro español de TC y otras series, una edad > 65 años se relaciona con un aumento de la mortalidad precoz y tardía^{3,44}. Sin embargo, se ha comunicado experiencias de trasplantes realizados en receptores mayores de 65 años, cuidadosamente seleccionados, en los que los resultados son semejantes a los de los receptores de edad inferior^{7,45}. Aunque con mayor edad se ha observado menos rechazo agudo⁴⁶, hay más riesgo de vasculopatía del injerto. Por ello consideramos que a partir de los 65 años debería valorarse la inclusión en lista de forma individualizada teniendo en cuenta la edad biológica y las comorbilidades.

Indicaciones poco frecuentes de trasplante cardíaco

Aunque la cardiopatía isquémica, las valvulopatías evolucionadas y la miocardiopatía dilatada son las etiologías más frecuentes del TC (alrededor del 90% de los casos)^{3,23}, existen otras indicaciones menos frecuentes.

Las arritmias ventriculares sintomáticas fueron hasta hace pocos años una indicación de TC muy controvertida; hoy día se las considera una indicación, siempre y cuando sean rebeldes al tratamiento médico, para implantación de desfibrilador implantable (DAI) o tratamiento quirúrgico¹⁴.

En la miocardiopatía restrictiva secundaria a amiloidosis hereditaria familiar, se puede realizar el TC combinado con el hepático, simultáneamente o no. En otros tipos de amiloidosis como la primaria, el TC ofrece resultados pobres debido a la progresión de la enfermedad de base en otros órganos o la recurrencia en el corazón trasplantado³⁶; a pesar de ello, en pacientes jóvenes cuidadosamente seleccionados se puede combinarlo con el trasplante de médula ósea. En algunos casos de amiloidosis cardíaca senil, se ha demostrado buena supervivencia a largo plazo, por lo que podría valorarse su inclusión en lista para TC⁴⁷.

En pacientes con miocardiopatía restrictiva secundaria a hemocromatosis, también en casos seleccionados, se ha realizado la combinación de trasplante hepático y cardíaco, con resultados aceptables.

Las enfermedades neuromusculares constituyen una contraindicación relativa para el TC, aunque éste puede realizarse una vez que el rehabilitador y el neurólogo hayan valorado la situación funcional del paciente y el pronóstico de la enfermedad.

Indicaciones de retrasplante cardíaco

El retrasplante cardíaco (reTC) es la causa del 2% de todos los casos de trasplantes que se producen en la actualidad⁴⁸. La causa más frecuente de retrasplante es la enfermedad vascular del injerto, con una incidencia es-

timada del 68% de todos los retrasplantes. Se debe considerar para reTC (independientemente de las indicaciones por IC similares al TC primario) a los pacientes que tienen enfermedad severa de 3 vasos con FEVI disminuida y síntomas. Antes del reTC debe intentarse, siempre que sea posible, la revascularización coronaria.

El rechazo inicial agudo y grave y el rechazo grave que no responde a tratamiento médico son la segunda causa de reTC. Las indicaciones deben ser muy estrictas, pues son pacientes muy graves, con estancias prolongadas en unidad de cuidados intensivos (UCI) y con una altísima mortalidad que prácticamente contraindica el reTC.

Los pacientes considerados para reTC deben ser estudiados igual que los candidatos a un primer TC, haciendo especial hincapié en la búsqueda de anticuerpos citotóxicos. Si el panel de anticuerpos reactivos es positivo, se requieren pruebas cruzadas específicas antes del retrasplante. Aunque antes de la década de los cincuenta estos pacientes presentaban un peor pronóstico, en la actualidad se considera que la supervivencia general es similar en ambos grupos de pacientes^{23,48,49}. Sin embargo, cuando se plantea la posibilidad de un reTC, siempre se debe hacer valoraciones éticas según la filosofía del programa. Las indicaciones de reTC urgente y electivo son:

- Retrasplante urgente: fallo agudo del injerto; rechazo cardíaco agudo, grave e intratable.
- Retrasplante electivo: enfermedad vascular del injerto; disfunción crónica del injerto; enfermedad restrictiva del injerto u otras.

Criterios de aceptación y manejo de candidatos a trasplante cardíaco urgente

Se puede plantear el TC urgente (urgencia 0 en la lista de espera de la ONT) en todo paciente con shock cardiogénico o con IC crónica agudizada (a la espera de TC electivo), con menos de 65 años de edad y alto riesgo de muerte a pesar del tratamiento optimizado y sin otras opciones quirúrgicas razonables⁴⁹.

Indicaciones establecidas

1. Retrasplante por fallo primario del injerto de menos de 48 h de evolución.
2. Shock cardiogénico susceptible de TC con asistencia ventricular o balón de contrapulsación intraaórtico, con fármacos vasoactivos en altas dosis y ventilación mecánica.

Criterios para incluir a un paciente en lista urgente

Para elegir a un candidato se precisa una adecuada estratificación y la exclusión de los pacientes con ries-

gos inaceptables para conseguir una optimización de recursos. Se debe valorar las causas del shock y los componentes potencialmente reversibles, la gravedad del deterioro hemodinámico, el tiempo de evolución y la presencia de fallo multiorgánico⁵⁰⁻⁵².

Evaluación y manejo básico

Historia clínica y exploración física. Peso y talla. Grupo sanguíneo. Bioquímica básica, enzimas hepáticas, hemograma y estudio de coagulación. Serología básica: VIH; VHC; antígeno de superficie del VHB y citomegalovirus (CMV). Anticuerpos citotóxicos (hay que esperar los resultados rápidos, si es posible). Radiología de tórax. Electrocardiograma. Ecocardiografía.

Valoración hemodinámica

Catéter de Swan-Ganz. Catéter arterial. Coronariografía (sólo si se considera indicado para estudiar su cardiopatía, para descartar posibles afecciones reversibles).

Evaluación de posibles contraindicaciones o factores de riesgo de mal pronóstico

En general, las contraindicaciones para el trasplante urgente son las mismas que para el trasplante electivo y por ello, a pesar de la situación crítica del paciente, debemos reconocer las condiciones que aumentan la morbilidad o la mortalidad tras el trasplante y que, aisladas o combinadas, puedan hacernos desistir del trasplante.

Para ello es necesario valorar posibles enfermedades sistémicas o disfunciones de otros órganos en el contexto de la IC terminal que independientemente limitan y reducen la calidad de vida. Por otra parte, hay que plantear el trasplante antes de que se establezca una disfunción multiorgánica grave e irreversible.

Cuando el paciente está en otro centro y se plantea el traslado a un centro para posibilitar la realización de TC, algunos aspectos hacen que dicho traslado sea arriesgado o innecesario:

- Sangrado activo importante.
- Hipoxia grave: $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg a FiO_2 del 100%.
- Dependencia de diálisis prolongada.
- Soporte hemodinámico inadecuado (presión arterial media < 50 mmHg o acidosis metabólica pertinaz).
- Sospecha de lesión neurológica grave e irreversible.
- Pacientes en situación crítica que requieran traslados superiores a 5-6 h.

La determinación de incluir a un paciente en lista de TC urgente es un acto multidisciplinario (en el que participan intensivistas, cirujanos cardiovasculares,

TABLA 9. Variables asociadas a mortalidad tardía del receptor. Registro Español de Trasplante Cardíaco 1984-2004

Variable	HR	IC del 95%	p
Edad	1.012	1.004-1.020	0,002
Disfunción renal	1,4	1,2-2,0	0,004
Diabetes mellitus (ID)	1,6	1,2-2	0,001
Asistencia circulatoria	1,5	1,1-1,9	0,006
CMV (R-/D+)	1,5	1,1-1,8	0,005

CMV (R-/D+): receptor no infectado por citomegalovirus y donante infectado. HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; ID: dependiente de insulina.

cardiólogos, anestesiólogos, etc.) del centro de referencia, por lo que debemos obviar todo comentario relacionado con el trasplante al paciente y su familia de forma anticipada, es decir, antes de que el equipo médico haya evaluado la factibilidad de esa decisión terapéutica. Además, el momento del trasplante ha de ser continuamente redefinido según la evolución del paciente^{19,52-54}.

Exclusión del paciente de la lista urgente por empeoramiento

La IC puede desembocar en disfunción multiorgánica, que disminuye drásticamente el pronóstico de estos pacientes, aun a pesar de que el TC tenga éxito (tabla 9). Por ello, la prevención y el manejo de dicha disfunción son parte del tratamiento de estos pacientes. Entre las medidas particularmente útiles en este contexto, están los dispositivos de asistencia ventricular que ayudan a mantener el soporte vital, evitar y/o recuperar el daño multiorgánico y disminuir así el riesgo quirúrgico.

Aunque existen factores predictores de recuperación de órganos específicos, es difícil establecer unas normas estrictas en la selección. Es razonable asumir que los pacientes con fracaso multiorgánico (definido como 2 o más órganos afectados simultáneamente además del cardiovascular con deterioro progresivo a pesar de tratamiento intensivo de soporte) no se benefician del TC, en especial en los casos en que haya sospecha de sepsis.

CAPÍTULO 3. DONANTE CARDIACO

Problema; expansión de donantes; donante subóptimo

Hay consenso en que la escasez de donantes es un problema pendiente de resolver. El número de pacientes esperando un TC ha aumentado progresivamente en los últimos 10 años; sin embargo, el número de TC realizados está disminuyendo debido a que el número de donantes no ha aumentado⁴. En España, un 10% de los receptores en lista de espera se mueren, y un alto

porcentaje de la lista de espera nunca recibirá el trasplante³. Por tanto, es necesario aumentar el número de donantes cardíacos y para ello una posible estrategia es optimizar el uso de donantes «subóptimos», para lo cual se propone actuar en 3 ámbitos:

1. Liberalizar los criterios de selección del donante cardíaco.
2. Optimizar el manejo de donantes.
3. Racionalizar el proceso de donación.

Se define como donante «subóptimo» al que carece de alguna de las siguientes características: a) edad < 40 años; b) sin antecedentes de parada cardíaca; c) sin neoplasia ni infección activa; d) sin cardiopatía ni trauma cardíaco; e) FEVI normal; f) ausencia de dosis bajas de inotrópicos (dopamina < 10 µg/kg/min); g) compatibilidad AB0; h) cociente de peso donante/receptor < 25% e i) isquemia < 4 h.

Criterios de selección del donante cardíaco

Edad

La edad es un factor de riesgo continuo.

Evolución de la edad del donante en España. Situación en 2004

En nuestro país, en 10 años se ha incrementado 11 años la media de edad de los donantes y se ha reducido 23 puntos el porcentaje de donantes menores de 45 años (<http://www.ont.msc.es/donacion/estadisticas/home.htm>).

Impacto del incremento de la edad del donante en los resultados del trasplante cardíaco. Consideraciones

– Como único criterio de valoración no se puede establecer una edad límite en la aceptación del donante cardíaco.

– Es un predictor independiente de mortalidad tras el TC.

– Incrementa la incidencia de la EVI.

– En experiencias individuales, no hay impacto en la mortalidad precoz ni en la tardía con el uso seleccionado de donantes mayores de 40 años.

– La mortalidad en lista de espera es superior al incremento de mortalidad hospitalaria por el uso de donantes mayores de 40 años.

– En la evaluación del donante mayor de 40 años debe ser obligatorio disponer de un ecocardiograma reciente.

– Se debe incrementar el *pool* de donantes consensuando el uso «obligado», mediante la creación de listas alternativas o complementarias, de corazones procedentes de donantes mayores de 55 años que cumplan: a) ecocardiograma sin afección estructural ni anomalías segmentarias de la contractilidad; b) tiempo

de isquemia previsto < 3 h, y c) dosis moderadas de inotrópicos.

Función cardíaca

Para una correcta evaluación de la función cardíaca, es requisito un manejo cuidadoso del donante que optimice la situación hemodinámica (estado euvoléxico, con poscarga normal y presión arterial media ≥ 60 mmHg) y corrija los desequilibrios respiratorios y endocrinometabólicos, con los menores requerimientos posibles de fármacos simpaticomiméticos (catéter pulmonar si hay requerimientos elevados).

Ningún determinante clínico por sí solo debe determinar la exclusión de un donante cardíaco potencial (mayor de 55 años, DM, HTA, tabaquismo, consumo de alcohol y/o cocaína inhalada, hemorragia cerebral, intoxicación por monóxido de carbono)^{55,56}.

El ECG es necesario siempre (descartar hipertrofia ventricular izquierda, ondas de necrosis y arritmias). Las enzimas cardíacas no son obligadas y se debe interpretarlas junto con el resto de las variables.

Los requerimientos de fármacos inotrópicos (dopamina y dobutamina, $> 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, o noradrenalina) suponen un mayor riesgo de disfunción del injerto, pero nunca deben excluir la donación por sí solas. En presencia de una función contráctil normal (FEVI $> 50\%$), debe considerarse la donación.

La ecocardiografía es recomendable en todos los donantes y disponer de un ecocardiograma en las últimas 24 horas es obligatorio en el donante subóptimo (edad > 40 años, altas dosis de inotrópicos, hipertrofia ventricular izquierda en el ECG o traumatismo torácico). Se debe estudiar la función biventricular. Las anomalías de la contractilidad pueden ser reversibles, especialmente en donantes jóvenes, y dependen de la situación hemodinámica^{18,19}. La hipertrofia ventricular izquierda leve (< 13 mm) no contraindica el trasplante (máxime si la isquemia es de menos de 160 min, sin HTA y sin criterios en el ECG). Anomalías valvulares leves o pequeños ostia secundaria no son criterios de exclusión.

Ante la presencia de disfunción ventricular (FEVI $< 50\%$):

- Realizar una nueva evaluación tras optimizar el manejo hemodinámico y metabólico del donante (protocolos de recuperación), especialmente en jóvenes y/o disfunción leve⁵⁷.

- El tratamiento con insulina, corticoides, tirotrona y arginina o vasopresina-arginina ha demostrado mejorar la función cardíaca y disminuir las necesidades de inotrópicos^{57,58}.

- Considerar el uso de donantes con disfunción sistólica moderada (FEVI 40-50%), atendiendo a una menor edad del donante, las características del receptor favorables y el tiempo de isquemia corto.

Se hace hincapié en que hay que practicar coronariografía en presencia de 2 de las 3 características siguientes: DM, edad > 45 años en varones o > 50 en mujeres, y otro factor de riesgo coronario clásico.

Para completar de forma correcta la valoración de la función cardíaca antes del trasplante, es precisa una adecuada inspección del corazón.

Compatibilidad inmunitaria

La compatibilidad ABO es un requisito, mientras que la compatibilidad Rh no lo es.

La ausencia de anticuerpos linfocitotóxicos en el suero del receptor es un requisito en la evaluación previa al trasplante. Una reactividad mayor del 10% en un panel de al menos 30 células obliga a realizar pruebas cruzadas de forma prospectiva frente a linfocitos del donante.

Una mayor discordancia del HLA entre donante y receptor (2 DR o 4 en total) se ha asociado a un mayor riesgo de rechazo y a una menor supervivencia^{59,60}. Sin embargo, en la práctica no es posible la preselección por el HLA.

Tiempo de isquemia

Se considera isquemia óptima la de menos de 180 min. Se considera isquemia prolongada a la de más de 240 min. La supervivencia a 1 año es similar para isquemia óptima y prolongada, si bien los datos a largo plazo (10 años) son insuficientes⁶¹. Se considera isquemia límite los 300 min; a partir de ésta no se dispone de suficientes datos clínicos, por lo que no se debe superar ese tiempo, sobre todo si concurren otros factores de riesgo como la edad avanzada^{61,62}.

Los estudios disponibles que comparan distintas soluciones de preservación evidencian diferencias entre ellas, así como la falta de un consenso sobre su composición básica⁶³. Aunque las extracelulares parecen ser más eficaces, no existe un total acuerdo sobre ello.

Los trasplantes con isquemia prolongada deben considerarse de riesgo y la protección miocárdica debe optimizarse al máximo. Debe evitarse añadir otros factores de riesgo en el donante (p. ej., edad del donante > 40 años, factores de riesgo cardiovascular, dosis altas de inotrópicos, etc.). Es en este tipo de trasplantes en los que las nuevas soluciones de preservación deben mostrar beneficios clínicos a corto y largo plazo^{64,65}.

Otras variables^{23,66-68}

El peso del donante $< 25\%$ del receptor supone un factor de riesgo añadido. Es necesario individualizar atendiendo a otras variables (tiempo de isquemia, situación clínica e HTP en el receptor). Se debe considerar el índice de masa corporal (IMC) en pesos extremos.

TABLA 10. Perspectivas futuras. Nuevos criterios de distribución de corazones donantes

La situación actual es controvertida y obliga a un análisis

Tres posibles modelos generales excluyentes:

- Mantener modelo actual
- Propuesta 1: «Oferta al receptor»
- Propuesta 2: «Modificación de zonas»

Creación de «Listas complementarias»:

- Donante añoso/receptor añoso
- Donante subóptimo/receptor límite

Modificación de Urgencia 0 (trasplante pediátrico)

Propuesta 1: «Oferta al receptor»:

- Lista única nacional por grupo sanguíneo
- Se respeta las urgencias y el hospital generador
- Se asigna por peso y antigüedad en lista
- Ventaja: más igualitario y equitativo
- Problemas: más desplazamientos, más isquemia, más caro, no respeta la organización autonómica de nuestra sanidad

Propuesta 2: «Modificación de zonas de distribución»:

- Mantener criterios de urgencia, donación local y comunitaria como en la actualidad
- Las zonas se establecen como círculos concéntricos de 100 km alrededor del punto de donación
- Se prima la proximidad geográfica, ahorro de tiempo y dinero y se facilita la isquemia corta

Propuesta 2: Ejemplo de «zonas de distribución»:

	Zona I	Zona II	Zona III	Zona IV	Zona V
A Coruña	—	Asturias	—	Cantabria, Valladolid	Navarra, Madrid
Albacete	—	Valencia, Murcia	Madrid, Córdoba	Zaragoza, Valladolid, Sevilla	Barcelona, Navarra
La Rioja	Navarra	Zaragoza, Valladolid, Cantabria	Asturias, Madrid	Barcelona, Valencia	Murcia, A Coruña

Creación de listas complementarias:

- Listas nacionales
- No se considera Urgencia 0:
 1. Donante añoso (de 55 años o más) con prioridad para receptor añoso (de 65 años o más)
 2. Donante subóptimo no aceptado en el turno general, para receptor límite (al menos 3 contraindicaciones relativas)

Modificación urgencia 0 (trasplante pediátrico):

- Grado I: retrasplante urgente (sin modificar)
- Grado II: asistencia ventricular (sin modificar)
- Grado III:
 - Pediátrico con BIACP, hipotermia inducida (< 34 °C) intubación o aminas
 - Adulto con BIACP (sin modificar)
- Grado IV: adulto intubado con aminas (sin modificar)

BIACP: balón intraaórtico de contrapulsación.

El sexo femenino se asocia a una mayor mortalidad precoz, por lo que es recomendable individualizar y considerar el resto de las variables (peso, tiempo de isquemia, dosis de inotrópicos).

El abuso de alcohol y cocaína inhalada se asocia a mayor riesgo de disfunción del injerto y coronariopatía en el caso de la cocaína. Obliga al estudio de la función cardíaca y a individualizar cada caso.

La intoxicación por monóxido de carbono con la carboxihemoglobina en más del 20% es una contraindicación absoluta. Cifras inferiores son aceptables si la función cardíaca es normal.

La evaluación de la enfermedad neoplásica e infecciosa del donante debe hacerse utilizando el documento de consenso al que nos remitimos (disponible en: <http://www.ont.msc.es/donacion/consenso/pdf/coninfecciones.pdf>).

Selección del donante teniendo en cuenta al receptor

La selección del donante debe integrarse a la del receptor. El mayor deterioro clínico y el aumento de las resistencias pulmonares en el receptor determinan la

1. Incrementar el uso del donante subóptimo:

- Ninguna variable clínica por sí sola debe determinar la exclusión de un donante cardíaco potencial
- El ecocardiograma previo y la inspección en el momento de la extracción son los métodos más eficaces en su valoración
- Es obligatorio un ecocardiograma reciente cuando: edad > 40 años, altas dosis de inotrópicos, hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma, abuso de cocaína no intravenosa, gran traumatismo torácico, intoxicación por cianuro o CO con carboxihemoglobina < 20%
- Favorecer la optimización hemodinámica y hormonal del donante (con objetivo de disminuir aminas)
- Reducción del tiempo de isquemia modificando la distribución de donantes según la Propuesta 2
- Superar los 240 min de isquemia si el donante es óptimo y priorizar la preservación miocárdica
- Uso del donante con peso < 25% o sexo femenino en situaciones de baja isquemia o receptor sin hipertensión pulmonar

2. Redistribución *pool* donante/receptor:

- Uso reglado del donante añoso (edad > 55 años)
- Uso racional de donantes para receptor límite



Creación lista complementaria nacional:

- Receptor añoso (edad ≥ 65 años) o límite (al menos 3 criterios)
- Sin posibilidad de urgencia 0
- Uso exclusivo para donante añoso (edad > 55 años)
- Donante no aceptado en el turno general
- Asignación al receptor por antigüedad en la lista
- Sin aceptación, no corre el turno

Fig. 1. Resumen de las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Donantes.

exigencia de una mayor reserva funcional en el corazón donante.

El riesgo de fracaso primario del injerto se incrementa con el uso de donantes subóptimos que muestran una reserva funcional disminuida (elevados requerimientos de inotrópicos o anomalías de la contractilidad en la ecocardiografía). En esta situación cobran importancia la edad del donante y el tiempo de isquemia.

Perspectivas futuras

La situación actual de la donación en España es controvertida y obliga a un análisis profundo. Se realizó un amplio debate en cuanto a distribución de órganos, y se generaron varias propuestas de mejora que en el futuro se deberá perfilar. En la tabla 10 se recogen algunas de las ideas discutidas. En la figura 1 aparece el resumen de las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Donantes.

CAPÍTULO 4. RECHAZO DEL INJERTO CARDÍACO

Podemos entender el rechazo como el resultado de la respuesta inmunitaria del receptor contra el injerto implantado. Las células diana del corazón trasplantado incluyen fundamentalmente los miocitos y las células endoteliales de los vasos coronarios, que forman la interfaz entre el sistema inmunitario del receptor y el corazón trasplantado.

Patología del rechazo. Biopsia endomiocárdica

Obtención de las muestras y proceso

En la realización de la BEM es aconsejable obtener con el biotomo al menos 4 piezas de miocardio, de 3-4 mm cada una^{69,70}. Todos los fragmentos deben ser remitidos al laboratorio para su estudio, incluso los que parecen grasa y coágulos.

Cada una de las piezas debe tener al menos un 50% de miocardio, de lo contrario la muestra se considera inadecuada⁶⁹⁻⁷¹. No es apropiado sumergir el tejido en suero fisiológico, que produce artefactos en las células, ni dejar el tejido sobre gasa o papel de filtro. El método habitual de elección para el diagnóstico es la microscopía óptica (MO). No obstante, también pueden ser de ayuda métodos especiales, como la inmunofluorescencia.

Microscopía óptica

Inmediatamente después de su obtención, se sumerge el tejido en formol al 10% tamponado (tampón fosfato) a temperatura ambiente y se lleva al laboratorio. En éste se procesan los tejidos como habitualmente y se incluyen en un bloque de parafina.

Del bloque de parafina se hacen secciones múltiples de 4 µm. Se cortan varias secciones al menos a 3 profundidades y se colocan sobre 3 portaobjetos que se tiñen con hematoxilina-eosina y uno con tricrómico de Masson⁶⁹⁻⁷¹. Con el tejido sobre parafina, en caso nece-

TABLA 11. Clasificación de rechazo agudo celular

	1990	2004
Grado 0	Sin rechazo. Miocardio sin lesiones	Sin rechazo. Grado 0R
Grado 1A	Rechazo leve focal. Infiltrado linfocitario focal (perivascular o intersticial) sin miocitólisis, en una o más piezas	Rechazo ligero. Grado 1R
Grado 1B	Rechazo leve multifocal. Leve. Infiltrado linfocitario disperso difuso sin miocitólisis, en una o más piezas	
Grado 2	Rechazo moderado focal. Infiltrado agresivo focal con miocitólisis o distorsión de miocardio. Infiltrado compuesto por linfocitos, linfocitos grandes y a veces eosinófilos	
Grado 3A	Rechazo moderado multifocal. Infiltrados agresivos con miocitólisis multifocal en una o más piezas. Puede haber eosinófilos. Miocardio normal entre los infiltrados.	Rechazo moderado. Grado 2R
Grado 3B	Rechazo moderado-grave. Inflamación agresiva difusa con miocitólisis. Puede haber polimorfonucleares neutrófilos, eosinófilos y hemorragia	Rechazo severo. Grado 3R
Grado 4	Rechazo grave. Inflamación difusa agresiva con miocitólisis, endotelitis y vasculitis, hemorragia, polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos	

sario, se pueden hacer técnicas de inmunoperoxidasa con anticuerpos específicos, y PCR para detección de infecciones oportunistas.

Inmunofluorescencia

Se reserva una pieza en fresco y se remite inmediatamente al laboratorio en una gasa humedecida con suero fisiológico y rodeada de hielo. Se congela en OCT o en isopentano a -20°C . La cápsula de congelación se sumerge en nitrógeno líquido y se puede almacenar a -70°C durante mucho tiempo. Esta técnica no es de uso habitual, pero a veces se incluye en algunos protocolos. En la mayor parte de los centros, la inmunofluorescencia se hace sólo cuando lo requiere la sospecha clínica de rechazo mediado por anticuerpos y la BEM muestra un grado bajo de rechazo celular. Se determinan IgG, IgM, IgA, C4 y C3. Actualmente es posible hacer C4d y C3d en inmunofluorescencia e inmunoperoxidasa⁷²⁻⁷⁴.

La Working Formulation (WF) de la ISHLT en 1990, con intención de clasificar y simplificar los cambios anatomopatológicos que se debe valorar en la BEM, trazó unas directrices que han dado luz a la comunidad científica mundial durante muchos años⁶⁹. Recientemente, en 2004, se han revisado las normas

de la WF de 1990 con algunos cambios importantes, fundamentalmente en la nomenclatura de los grados de rechazo (tabla 11). El espíritu de esa reunión fue simplificar algunas dificultades diagnósticas con trascendencia clínica, sobre todo la interpretación del rechazo de grado 2, la diferenciación entre efecto Quilty B y síndrome linfoproliferativo e infección con rechazo y síndrome linfoproliferativo. También se intentó clasificar de forma práctica el rechazo mediado por anticuerpos (antes llamado humoral)^{75,76} (tabla 12).

Interpretación de la biopsia y problemas de interpretación

Según la WF, 3 fragmentos de miocardio son una muestra representativa para detectar el rechazo⁷⁵. Aun así, en un 2-15% de los episodios de rechazo clínico, la BEM es menos expresiva de lo esperado.

Algunos cambios morfológicos pueden interferir y son un obstáculo para la interpretación correcta. Se deben al procedimiento (bandas de contracción en los miocitos, distorsión por las pinzas del biotomo, invaginación de vasos y hemorragias), errores en el muestreo (cicatriz y sitio de biopsia previa, grasa, tejido de pericardio y mesotelio —lo que indica perforación— y

TABLA 12. Clasificación del rechazo mediado por anticuerpos

	1990	2004
Grado 0	Sin signos de rechazo humoral	– Negativo para rechazo mediado por anticuerpos – Ausencia de alteraciones histológicas o inmunitarias características
Grado 1	Ausencia de infiltrado celular con inmunofluorescencia positiva, vasculitis o edema importante	– Positiva para rechazo mediado por anticuerpos – Alteraciones histológicas características – Inmunofluorescencia o inmunoperoxidasas positivas (CD68, C4d)

cuerdas tendinosas) o de naturaleza incierta (isquemia, necrosis por vasopresores, edema, alteraciones internas de los miocitos, infecciones, procesos linfoproliferativos, calcificaciones de miocitos, etc.)⁷⁷.

Rechazo hiperagudo

El rechazo hiperagudo no suele diagnosticarse en la BEM, ya que su gravedad y su curso clínico fulminante impiden que ésta se pueda realizar. Su patología se conoce sobre todo por los modelos experimentales y en los raros casos de autopsia. El corazón puede estar hemorrágico o pálido y edematoso, junto con hemorragias. La histología revela hemorragia masiva, marginación de polimorfonucleares intravasculares y microtrombos en los vasos.

Rechazo agudo celular

Se manifiesta en la MO por infiltrado inflamatorio, ya sea focal o difuso, de células mononucleadas (predominantemente linfocitos), acompañado o no de daño o necrosis miocárdica. La clasificación de la severidad histológica del rechazo según la ISHLT se recoge en la tabla 11.

Rechazo agudo mediado por anticuerpos o humoral

El diagnóstico del rechazo agudo mediado por anticuerpos (RMA) es controvertido, y no hay consenso sobre su definición o diagnóstico histológico⁷⁶; por lo tanto, su incidencia es difícil de estimar. En general, el diagnóstico se basa en rasgos histológicos de daño en los capilares miocárdicos y la detección de inmunoglobulinas y/o activación del complemento en la pared de los vasos pequeños mediante técnicas de inmunofluorescencia en tejido en fresco congelado o mediante técnicas de inmunohistoquímica.

Su traducción morfológica es poco expresiva en las fases iniciales y se caracteriza por escasos cambios celulares intersticiales y de miocitos. Son importantes la hemorragia y el edema, pero éste es difícil de valorar, puesto que varios artefactos pueden producirlo. Cuando el proceso inflamatorio ya es evidente, en MO se observa vasculitis con polimorfonucleares y macrófagos. Los criterios consensuados por la ISHLT para el diagnóstico de RMA se recogen en la tabla 12.

El diagnóstico de sospecha es clínico por disfunción del injerto sin evidencia de rechazo celular significativo en la biopsia^{69-71,75}.

Otros hallazgos biopsicos

El sistema WF de la ISHLT de 2004 recomienda especial atención a determinados hallazgos de la biopsia

no relacionados con rechazo: alteraciones isquémicas, efecto Quilty, infecciones y procesos linfoproliferativos.

Alteraciones isquémicas

Las de aparición precoz se caracterizan por bandas de necrosis con coagulación, vacuolización y necrosis grasa de miocitos. Frecuentemente se extienden a la superficie del endocardio. Pueden confundirse con un rechazo, pero en éste el infiltrado inflamatorio es proporcionalmente más grande que el grado de daño de los miocitos⁷⁵.

Las de aparición tardía se relacionan con la enfermedad vascular del injerto. Afectan a la microvascularización con vacuolización de miocitos que causa microinfartos. Este hecho debe considerarse el prelude de la afección de vasos de mayor tamaño y puede ayudar a explicar la etiología del fallo tardío del injerto⁷⁵.

Efecto Quilty

Se caracteriza por un infiltrado de linfocitos en el endocardio. Se compone de linfocitos T y B. También puede haber células plasmáticas y macrófagos.

El infiltrado puede estar circunscrito al endocardio (Quilty A) o extenderse al subendocardio (Quilty B), aunque sin significado clínico. A veces puede semejar-se a un foco de infiltrado agresivo, debido a una sección tangencial, y se confunde con un rechazo agudo. En estos casos, la pauta histológica es hacer una sucesión de secciones hasta ver la relación con el endocardio. Puede ser útil demostrar linfocitos B y T mediante inmunoperoxidasa, puesto que en el rechazo son T y en el efecto Quilty hay una proporción significativa de B. No se ha demostrado su relación con virus, linfomas, rechazo o el tipo de tratamiento. Aunque se lo ha considerado una forma ambigua de rechazo, actualmente esta asociación sigue sin aclararse. Suele desaparecer solo, aunque a veces persiste durante semanas^{75,78}.

Miocarditis infecciosa

El miocardio puede mostrar inflamación por infecciones que se puede diagnosticar en la BEM. En las miocarditis infecciosas, el infiltrado inflamatorio puede ser difícil de distinguir de un rechazo agudo. El infiltrado por miocarditis suele ser más polimorfo, con células plasmáticas y eosinófilos, a diferencia del rechazo, que tiende a ser monomorfo. Si en un rechazo hay más necrosis de lo esperado y el infiltrado es polimorfo, hay que descartar una miocarditis.

La infección por CMV produce cambios citopáticos y las inclusiones intranucleares características. Aunque se puede encontrarlas, son raras en el miocardio y es más fácil descubrirlas en otros tejidos (gastrointestinal, pulmón).

Se puede apreciar quistes de *Toxoplasma gondii*. Pueden ser quistes íntegros, más infrecuentes, o quistes

TABLA 13. Tratamiento del rechazo agudo

	< 3 meses tras el TC (grados 3A, 3B y 4; grados 2R y 3R)	> 3 meses tras el TC (grados 3A, 3B y 4; grados 2R y 3R)
Rechazo agudo celular		
Sin deterioro hemodinámico	Esteroides iv, 250-500 mg/día durante 3 días	Esteroides iv, 250-500 mg/día durante 3 días o esteroides orales, 1 mg/kg de peso durante 3 días, con pauta descendente
Con deterioro hemodinámico	Esteroides iv, 500-1.000 mg/día durante 3 días, solo o con anticuerpos antilinfocitarios 7-14 días	
Rechazo agudo humoral (rechazo mediado por anticuerpos)*	Esteroides iv, 500-1.000 mg/día durante 3 días, generalmente con plasmaféresis, 6-10 sesiones	

Los grupos españoles de trasplante siguen esquemas similares en el tratamiento del rechazo agudo.

Deterioro hemodinámico: fracción de eyección < 25% del valor basal o necesidad de tratamiento inotrópico.

Las variaciones en las dosis de corticoides dependen de la «agresividad» anatomopatológica y del contexto clínico.

El grado 2 de rechazo no suele tratarse. No obstante, en los primeros meses depende de las características de la biopsia.

Los grados de rechazo 1A, 1B y 2 (grado 1R) se tratan siempre cuando hay deterioro hemodinámico según la misma pauta.

Cualquier rechazo, sobre todo si es recurrente, obliga a revisar la pauta de inmunosupresión basal.

*Modificaciones de la inmunosupresión basal: p.ej., ciclofosfamida, rituximab, IVIG, etc.

tes rotos con inflamación. De todos modos es infrecuente observar un infiltrado junto con un quiste. Los quistes íntegros de toxoplasma sin inflamación pueden proceder del corazón donante en zonas endémicas. Otra infección que se puede diagnosticar en la BEM es la enfermedad de Chagas, que puede recidivar en los pacientes que reciben trasplante por miocardiopatía chagásica o cuando ésta se adquiere con el órgano donante.

Hay otras miocardiopatías que pueden recidivar tras el trasplante y se puede encontrar en la biopsia: miocarditis de células gigantes, sarcoidosis y amiloidosis^{79,80}.

Tumores malignos y procesos linfoproliferativos tras el trasplante

Los procesos linfoproliferativos tras el trasplante comprenden un conjunto de diferentes infiltrados linfoides que suelen ser de linfocitos B y muchos se asocian al virus de Epstein-Barr. Los linfocitos varían desde linfocitos pequeños, diferenciados y policlonales a células grandes atípicas, monoclonales y muy agresivas, idénticos a los linfomas ganglionares⁸¹.

Diagnóstico del rechazo agudo

Manifestaciones clínicas

Con las pautas de inmunosupresión actuales, la mayor parte de los rechazos son asintomáticos, por lo que el diagnóstico suele ser en la BEM habitual.

En algunos casos, pueden asociarse signos inespecíficos de IC como disnea, astenia o edemas. Si estos síntomas aparecen precozmente, pueden ser difi-

ciles de distinguir de los síntomas propios del postoperatorio, la anemia, los efectos secundarios de la medicación inmunosupresora o una combinación de estos factores. En cualquier caso, la aparición de estos síntomas, se acompañen o no de signos clínicos de IC, obligan a la realización de un ecocardiograma y/o una biopsia para descartar el posible rechazo. (Grado de recomendación de clase I. Nivel de evidencia: C.)

El pronóstico y la gravedad del rechazo tienen una correlación directa con la intensidad de los síntomas y con el grado de la IC y la disfunción del injerto. Es fundamental distinguir el concepto «rechazo anatomopatológico», descubierto casualmente en una biopsia habitual, del «rechazo clínico», con signos y/o síntomas de disfunción del injerto (sea o no confirmado por la biopsia), pues se trata de dos entidades diferentes, con una evolución y un pronóstico radicalmente distintos. Desafortunadamente, la intensidad (grado) del rechazo en la BEM se correlaciona muy poco con la gravedad clínica del rechazo. No es en absoluto infrecuente encontrar a pacientes con deterioro hemodinámico grave secundario a rechazo en los que la biopsia indica únicamente rechazo de grado 1-2, o incluso ausencia de rechazo anatomopatológico. Tampoco es excepcional encontrar rechazos de grado 4 en el contexto de pacientes asintomáticos y con funcionalidad normal del injerto.

Por lo tanto, las decisiones clínicas en cuanto a la intensidad y la rapidez del tratamiento se deben basar en la situación clínica del paciente, los datos hemodinámicos y la función sistólica del injerto. (Grado de recomendación de clase I. Nivel de evidencia: C.) En la tabla 13 se detalla el tratamiento del rechazo.

Aunque se haya iniciado el tratamiento empírico del rechazo con deterioro hemodinámico grave, sigue siendo recomendable realizar biopsia de control. (Grado de recomendación de clase I. Nivel de evidencia: C.)

Biopsia endomiocárdica

De forma tradicional se ha considerado que la biopsia es el único método fiable para la detección precoz del rechazo tras TC, y ha sido universalmente aceptada casi desde la descripción de la técnica transvenosa en 1974⁸². La estrategia que se ha mantenido casi de forma universal es la realización de BEM de protocolo a intervalos predeterminados, independientemente de la situación clínica del paciente, con la idea de que el diagnóstico precoz de rechazo en la BEM permite adelantar el tratamiento antes de que ocasione disfunción del injerto. Teniendo en cuenta que la incidencia del rechazo disminuye con el tiempo, pues suele aparecer en los primeros meses tras el trasplante y es poco frecuente a partir del primer año, se ha diseñado unos protocolos de BEM acordes con esa distribución temporal del rechazo.

Aunque el concepto del seguimiento del rechazo tras el TC mediante BEM de protocolo parece claro, la sensibilidad y especificidad de la BEM no se conoce de forma precisa. Hay episodios de rechazo histológico que se resuelven espontáneamente⁸³ y episodios de rechazo clínico, es decir, disfunción del injerto y deterioro hemodinámico con biopsia normal o de bajo grado. Además, los pacientes con rechazo grave y deterioro hemodinámico que tienen una biopsia de bajo grado parecen tener una peor evolución que aquellos con grados más severos de rechazo en la biopsia⁸⁴. Por último, la práctica de biopsias seriadas no parece conseguir del todo el objetivo por el que supuestamente se realizan (evitar la aparición de rechazos avanzados), puesto que la incidencia de rechazo severo con deterioro hemodinámico es del 5% del total de los rechazos y del 10 al 15% del total de los pacientes^{85,86}.

En cualquier caso, y aunque no se conoce con exactitud su sensibilidad y su especificidad, la BEM es la técnica de referencia para el diagnóstico y tratamiento del rechazo. (Grado de recomendación de clase I. Nivel de evidencia: C.)

Técnicas biópsicas

Las biopsias se realizan habitualmente a través de la vena yugular interna derecha o femoral profunda. Un biotomo específico se avanza hasta el ápex y septo del ventrículo derecho. Aunque la fluoroscopia suele ser suficiente para orientar el biotomo, se puede utilizar también la ecocardiografía.

Complicaciones de la biopsia endomiocárdica

La incidencia de complicaciones es relativamente baja, pero en muchas ocasiones son graves. En una se-

rie de 3.331 biopsias, la proporción de complicaciones fue del 0,5%⁸⁷. Las complicaciones precoces suelen ser: hemorragias pelvianas (vía femoral), disección de la vena cava superior (vía yugular), perforación del ventrículo derecho con taponamiento, reacciones vagales, arritmias y trombosis venosa profunda con posibilidad de tromboembolia pulmonar. Una complicación significativa es la aparición tardía de insuficiencia tricuspídea severa por rotura de cuerdas durante el procedimiento. La prevalencia de rotura se ha estimado en casi un 12%⁸⁸ y con indicación quirúrgica en un 7%⁸⁹.

Ecocardiografía

La ecocardiografía ocupa un lugar importante en la monitorización, el diagnóstico y el tratamiento del rechazo. Al igual que ocurre con la BEM, su sensibilidad y especificidad son desconocidas. Sin embargo, desde el punto de vista práctico, se puede asumir con bastante certeza que un paciente asintomático y con una buena función sistólica del injerto por ecocardiografía no tiene en ese momento un rechazo clínicamente significativo. Por el contrario, un paciente que desarrolla de forma aguda clínica de IC y disfunción general del injerto con alta probabilidad tiene un rechazo severo. La rapidez y la asequibilidad de la ecocardiografía resultan de gran utilidad en estos casos.

Además, la ecocardiografía cuenta con una serie de características (disponibilidad, sencillez, técnica no invasiva, información general del injerto), que la hacen imprescindible en el seguimiento de la función del injerto en el paciente trasplantado. (Grado de recomendación de clase I. Nivel de evidencia: C.)

Se ha comunicado rechazo con deterioro hemodinámico en el que la biopsia ha resultado negativa o ha detectado únicamente rechazo anatomopatológico «ligero» en hasta un 35% de los casos⁸⁶. En estos casos, la detección de disfunción sistólica con ecocardiografía permite establecer la gravedad del rechazo, y lo correcto es iniciar sin demora el tratamiento del rechazo, sin esperar al resultado de la biopsia. Y aunque la BEM no mostrase rechazo se debe tratar al paciente, dada la posibilidad de que se trate de un falso negativo.

Por ello, la ecocardiografía es imprescindible en el diagnóstico y el tratamiento del rechazo con deterioro hemodinámico. (Grado de recomendación de clase I. Nivel de evidencia: C.)

Una posible aplicación de la ecocardiografía en la monitorización del rechazo es la de sustituir las BEM de protocolo por estudios ecocardiográficos seriados, y hay alguna experiencia al respecto. En los casos «extremos» comentados (disfunción aguda general del injerto o normalidad absoluta de la función sistólica), las decisiones clínicas se podrían tomar sin necesidad de realizar una biopsia, y en los casos intermedios o «dudosos», se llevaría a cabo la BEM⁹⁰.

Así pues, la ecocardiografía ofrece información fiable sobre la función sistólica y diastólica, y permite, en un contexto clínico adecuado, disminuir el número de biopsias. (Grado de recomendación de clase IIa. Nivel de evidencia: C.)

Otros métodos no invasivos

Con el fin de evitar los inconvenientes y los costes de la biopsia, se ha estudiado innumerables técnicas no invasivas para detectar el rechazo⁹⁰. La monitorización de electrogramas intramiocárdicos tras implantación de marcapasos, la monitorización citoinmunológica, las técnicas de radionúclidos y la resonancia magnética se han empleado con diversos resultados, aunque en general no han servido para sustituir ni reducir el número de biopsias en la práctica clínica diaria. Las técnicas ecocardiográficas basadas en Doppler se han evaluado en prácticamente todas sus modalidades⁹¹⁻⁹³. Aunque se ha conseguido diversos grados de correlación con los resultados obtenidos en biopsias simultáneas, en la práctica clínica diaria no se utilizan de forma habitual. La impresión general es que estas técnicas son demasiado sensibles en la detección de los diversos parámetros de función diastólica y se pueden modificar fácilmente por los variados cambios hemodinámicos que ocurren con frecuencia en el paciente trasplantado (retención de líquidos, HTA, patrón restrictivo, etc.), por lo que en la práctica no permiten discriminar entre éstos y el rechazo.

Por lo tanto, existen múltiples métodos para el diagnóstico del rechazo. Suelen ser laboriosos, poco prácticos y con sensibilidades y/o especificidades más bien bajas. (Grado de recomendación de clase III. Nivel de evidencia: B.)

Perspectivas futuras

Desde hace poco se está trabajando en estudios de la expresión génica para el diagnóstico del rechazo. En este sentido, se ha desarrollado ya un método no invasivo de monitorización de la respuesta inmunitaria para el diagnóstico de rechazo cardíaco basado en la expresión génica de células mononucleadas de sangre periférica (AlloMAP[®] testing XDx South San Francisco Inc., Estados Unidos). La gran ventaja es que en una muestra de sangre periférica se podría identificar el riesgo de rechazo y daño tisular antes de que sucediera, lo que permitiría reducir las BEM y ajustar mejor la medicación inmunosupresora, con las evidentes ventajas de reducción del riesgo motivado por estos fármacos, con menor coste económico y mejora de la calidad de vida al poder reducir el número de biopsias^{94,95}. El Cardiac Allograft Rejection Gene Expression Observational Study (CARGO)⁹⁶ diseñó y validó el test AlloMAP[®] en un estudio a gran escala, multicéntrico y prospectivo, y apreció que su principal utili-

dad es el alto valor predictivo negativo para descartar rechazo en pacientes después de 6 meses del TC. Están en marcha más estudios que permitirán conocer la utilidad real de estos métodos en el seguimiento de los pacientes con TC.

Factores de riesgo e historia natural relacionada con el tiempo de rechazo

Tiempo hasta el primer rechazo

El riesgo de rechazo celular agudo disminuye con el tiempo tras el TC⁹⁷. Así, el riesgo es alto en el primer mes tras el trasplante y disminuye en los siguientes meses, de manera que es poco frecuente pasados 6 meses. (Grado de recomendación de clase I. Nivel de evidencia: B.)

Pasado el año es excepcional y muchas veces se debe a cambios tardíos de la inmunosupresión³¹. (Grado de recomendación de clase I. Nivel de evidencia: C.)

Podemos asumir que la mitad de los rechazos clínicamente significativos, los que suscitan una actuación terapéutica, ocurren durante el primer mes y casi todos los rechazos restantes se producen en los 6 meses siguientes.

Esta secuencia temporal está bien establecida y es el motivo de que el tratamiento inmunosupresor sea más intenso inicialmente y se vaya disminuyendo luego. De igual manera, la realización de la BEM debe ser más frecuente conforme más cerca nos encontramos del momento del trasplante, y no está tan justificada más allá del año si no es por una razonable sospecha clínica de rechazo o cambios sustanciales en el régimen inmunosupresor.

Es discutible la utilidad de la BEM en la primera semana postrasplante de no haber datos clínicos que indiquen su realización. Inmediatamente después del trasplante puede haber alteraciones histológicas no atribuibles al rechazo, sino a daño de/por preservación, que se caracterizan por una necrosis desproporcionada para el proceso celular inflamatorio. Estas alteraciones son máximas en la primera semana tras el trasplante⁹⁸. A ello debe añadirse las especiales dificultades estratégicas que para la realización de una BEM puede haber aún en este período si el paciente continúa multiinstrumentalizado. A continuación se describe el calendario de BEM que cuenta con consenso en nuestro país.

Calendario orientativo de BEM electivas

Primer mes: 2-3. Segundo y tercer mes: quincenal. Tercer a sexto mes: mensual. Sexto a décimo segundo mes: trimestral.

Diversas circunstancias pueden modificar el calendario propuesto, fundamentalmente la frecuencia y la severidad de los rechazos, cambios en la inmunosupresión o las comorbilidades.

Guías para la realización de biopsias endomiocárdicas en el trasplante cardíaco

Por lo dicho, se proponen las siguientes guías para la realización de biopsias tras el TC:

- Realización de biopsias programadas en los primeros 12 meses postrasplante.
- Sospecha clínica de rechazo.
- Control de efectividad del tratamiento tras un rechazo agudo.

(Grado de recomendación de clase I. Nivel de evidencia: C.)

- Control tras retirada de corticoides.
- Control tras tratamiento concomitante que haya podido modificar la farmacocinética de los fármacos inmunosupresores y, por lo tanto, el grado de inmunosupresión del paciente.

(Grado de recomendación de clase IIa. Nivel de evidencia: C.)

- Control sistemático en pacientes asintomáticos pasado el año del trasplante.

(Grado de recomendación de clase III. Nivel de evidencia: C.)

Rechazo recurrente

Un método útil de evaluar los rechazos repetidos es la probabilidad de un nuevo episodio de rechazo cuando ya se ha tenido uno en función del tiempo. Durante el primer año tras el trasplante, aproximadamente el 25% de los pacientes tendrá un nuevo episodio de rechazo durante el mes que sigue al episodio previo. El riesgo de un nuevo episodio de rechazo es máximo a las 2 semanas del episodio previo y disminuye rápidamente después del primer mes. A partir del primer año tras el trasplante, el riesgo de rechazo recurrente es mucho menor⁹⁷.

Factores de riesgo de rechazo inicial y recurrente

Mediante análisis multivariable, se ha identificado una serie de factores de riesgo de rechazo inicial y de rechazo recurrente después del trasplante. Estos son^{97,99-103}:

- Anticuerpos preformados anti-HLA contra el injerto.
- Grado de discordancias en HLA-DR, aunque con discrepancias en la literatura.
- Multiparidad de las mujeres.
- Donante mujer.
- Receptores de raza negra.
- Infección previa por CMV.
- En el trasplante entre adultos, mayor riesgo cuanto menor es la edad del receptor.
- Incumplimiento del tratamiento inmunosupresor.

- Antecedente de rechazo previo.
(Nivel de evidencia C para todos ellos.)

Formas de rechazo de alto riesgo

Rechazo hiperagudo

Es la forma de rechazo de mayor riesgo. Sucede en los primeros minutos u horas tras el restablecimiento del flujo sanguíneo tras el trasplante. Se debe a anticuerpos preformados contra antígenos del sistema HLA del donante, ABO (por incompatibilidad de grupo sanguíneo) o contra antígenos endoteliales¹⁰⁴. Esta forma de rechazo es infrecuente pero grave (a menudo fatal), ya que los anticuerpos preformados se unen a los antígenos endoteliales en el corazón trasplantado, con los consecuentes activación del complemento, infiltrado inflamatorio agudo y finalmente necrosis fibrinoide de los vasos del órgano trasplantado¹⁰⁴. (Nivel de evidencia C.)

Rechazo grado 3R en la biopsia

Este grado histológico de rechazo (antiguos grados ISHLT 3-B y 4) es muy agresivo. Afortunadamente, se observa con muy poca frecuencia en la clínica. Su incidencia, incluidos los rechazos 3A, oscila alrededor del 3% de todas las biopsias¹⁰⁵. En los casos en que la resolución no es rápida, el pronóstico empeora en gran medida. (Nivel de evidencia C.)

Vasculitis y evidencia de rechazo mediado por anticuerpos en la biopsia

El rechazo microvascular típico incluye el hallazgo de vasculitis (infiltración transmural arterial de linfocitos y monocitos, con o sin neutrófilos) en la BEM, que a menudo muestra también elementos de rechazo celular. El rechazo agudo mediado por anticuerpos (humoral) puede ocurrir desde días a semanas después del TC, aunque también puede aparecer a largo plazo⁷² y se inicia por anticuerpos anti-HLA del donante o contra antígenos de las células endoteliales¹⁰⁶. Este rechazo es menos frecuente que el celular y aparece en un 10-20% de los pacientes¹⁰⁷. Su importancia radica en su frecuente asociación con severa depresión de la función sistólica ventricular, probablemente originada por isquemia difusa secundaria a la pérdida de reserva vasodilatadora coronaria. Además, así como la incidencia del rechazo celular parece que va disminuyendo con los años debido a los nuevos inmunosupresores, el rechazo humoral se mantiene en la misma proporción¹⁰⁸. Los pacientes con mayor riesgo de RMA son: mujeres, pacientes sometidos a reTC, pacientes con elevada reactividad al panel de anticuerpos o *cross-match* positivo, receptores con serología de CMV positiva y receptores con sensibilización a

OKT3¹⁰⁹. El tratamiento de este tipo de rechazo incluye, además de esteroides intravenosos, terapias encaminadas a reducir la concentración de anticuerpos, como plasmaféresis seriadas^{72,110}. Recientemente se han propuesto otros fármacos como el rituximab^{111,112}, aunque la experiencia es escasa. (Nivel de evidencia C.)

Rechazo con deterioro hemodinámico

En aproximadamente el 5% de los episodios de rechazo, se observa deterioro hemodinámico (signos clínicos de poco gasto cardíaco, disminución de la fracción de eyección y necesidad de agentes inotrópicos). La incidencia no parece variar de forma significativa en el tiempo desde el trasplante⁸⁴.

El mecanismo por el que se produce la depresión de la función sistólica no está claramente definido, aunque estudios experimentales indican que la interleucina (IL) 1, la IL-2 y el factor de necrosis tumoral pueden participar en la producción de disfunción del injerto durante el rechazo^{50,54,113,114}.

Este tipo de rechazo se ha asociado al sexo femenino, la raza negra, la DM en el receptor, los donantes de mayor edad, los donantes de raza negra y los donantes con DM⁸⁴. (Nivel de evidencia C.)

La mortalidad tras un rechazo con deterioro grave es alta (el 30% al mes y el 50% a los 12 meses del episodio)⁸⁴. El 50% de estos rechazos agudos son de origen celular (biopsia \geq 3A); en estos casos, la mortalidad precoz es importante pero, en caso de que no ocurra, el pronóstico es bueno y la recuperación de la función ventricular, completa. El otro 50% es de origen humoral (biopsia \leq 2), con empeoramiento del pronóstico sobre todo a medio plazo y recuperación incompleta o más tardía de la función ventricular^{84,115}. (Nivel de evidencia C.)

CAPÍTULO 5. INMUNOSUPRESIÓN

Tratamiento de inducción en el trasplante cardíaco

A pesar de la amplia experiencia con el tratamiento de inducción (TI) en el TC, la aplicación preventiva y precoz de este tratamiento citolítico sigue siendo controvertida. Se calcula que más de un tercio de los TC reciben tratamiento de inducción y que se tiende a un empleo menos frecuente debido al riesgo potencial de aumento de infecciones, tumores y síndrome citolítico^{4,116-119}. No existen grandes ensayos clínicos controlados y prospectivos que permitan inferir resultados definitivos acerca del empleo de TI. Todas las conclusiones se han extraído de análisis retrospectivos de bases de datos. Según el último registro de la ISHLT, un 47% de los centros de TC no realizan ningún tipo de inducción¹²⁰.

Inducción o no inducción en el trasplante cardíaco

Se han utilizado los siguientes tratamientos: mromunab-CD3 (OKT3), globulina antitimocítica (ATG), globulina antilinfocítica (ALG), suero antitimocítico (ATS) y más recientemente inhibidores de los receptores de la IL-2.

La valoración de su eficacia se realiza por la incidencia de rechazo miocárdico agudo, infecciones y tumores y la supervivencia total. El rechazo miocárdico agudo continúa siendo una causa importante de muerte precoz tras el TC. El empleo de TI disminuye la incidencia de rechazo miocárdico agudo, por lo que las muertes por esta causa disminuyen, y es más acusado en poblaciones jóvenes. Se ha indicado que el TI influye negativamente en la supervivencia general en poblaciones con escaso riesgo de rechazo, posiblemente por aumento de fallecimientos debidos a infecciones¹²¹.

La decisión de los centros para utilizar tratamiento de inducción se suele basar en preferencias clínicas o protocolos establecidos. Cuando no existen, se indica por cuadros de insuficiencia renal, con objeto de retrasar la administración de los inhibidores de la calcineurina (ICN). En líneas generales, y según la reunión del consenso, un 90% de los participantes considerarían que la terapia de inducción tiene que ser individualizada según las características del paciente. (Recomendación de clase IIa. Nivel de evidencia C para el uso del tratamiento de inducción.)

Análisis comparativo de los diferentes tratamientos de inducción

El empleo de inhibidores de los receptores de IL-2 añade un nuevo concepto en el TI. No poseen efecto citolítico directo, lo que añade ventajas indiscutibles en el manejo clínico perioperatorio. En esta línea, se están empleando dos anticuerpos dirigidos contra el receptor CD25 de la IL-2: el daclizumab y el basiliximab.

El daclizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que, añadido a triple terapia convencional con ciclosporina A (CsA), micofenolato mofetilo (MMF) y prednisona, ha mostrado ser eficaz en disminuir el rechazo agudo en un seguimiento de 3 meses en series cortas¹²²⁻¹²⁴. (Recomendación de clase IIa. Nivel de evidencia B sobre la terapia de inducción con daclizumab.)

El basiliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano/murino) que se liga específicamente a la cadena alfa (CD25) de la IL-2¹²⁵⁻¹²⁷. Se administra en 2 dosis de 20 mg, en los días 0 y 4 tras el TC. En un estudio controlado de los grupos españoles, ha mostrado su eficacia en el rechazo agudo¹²⁸. Fue seguro y mejor tolerado que OKT3 en combinación con CsA, MMF y prednisona. La administración de basiliximab no mostró síndrome de liberación de linfocinas en compara-

ción con OKT3. La tasa de infecciones fue baja. La supervivencia al año de la rama de basiliximab fue del 94%, aunque el tamaño poblacional no estuvo diseñado al efecto. (Recomendación de clase IIa. Nivel de evidencia B sobre la terapia de inducción con basiliximab.)

A pesar de los últimos estudios, el TI continúa siendo empírico, pero es marcada la tendencia a abandonar la terapia citolítica clásica, a favor del empleo de los inhibidores de los receptores de la IL-2 (anticuerpos anti-CD25), por su mejor perfil de tolerabilidad. Ello se basa en su seguridad, eficacia y ausencia de síndrome de liberación de citocinas. La terapia de inducción con anticuerpos anti-CD25 podría ser de ayuda en el manejo de los nuevos inmunosupresores como sirolimus y everolimus, en un intento de conseguir regímenes menos nefrotóxicos y, por lo tanto, con dosis bajas de fármacos ICN¹²⁹.

Inhibidores de la calcineurina en el trasplante cardíaco

Se ha estado utilizando los ICN, tanto la CsA como el tacrolimus (Tac), en combinación con agentes antiproliferativos y esteroides tras el TC. Los ICN inhiben de forma específica e irreversible la fase precoz de activación de la célula T¹²⁹⁻¹³¹. Su mayor limitación son sus efectos adversos, que dependen de la concentración del fármaco en sangre¹³². La CsA ha sido un fármaco de referencia tras el TC^{133,134} cuya fórmula original oleosa (estándar) fue sustituida posteriormente por una nueva fórmula para microemulsión (Neoral)^{135,136}.

La monitorización de la CsA se ha realizado clásicamente analizando los valores valle (C0); sin embargo, en la actualidad parece que el mejor predictor de la exposición total es la medición de las concentraciones 2 h después de la administración de dosis (C2). Existen varios métodos de determinación de concentraciones farmacológicas y es recomendable utilizar un único método (TDx). Está pendiente la publicación del estudio MOTOWN que estudió 3 intervalos de C2 diferentes en los primeros 6 meses tras el TC¹³⁷. En el momento actual, la mayoría de los grupos de trasplante españoles (80%) no realiza sistemáticamente la determinación de C2, sobre todo por problemas de logística hospitalaria.

El Tac fue introducido en el TC al final de la década de los noventa y progresivamente se ha ido incorporando como ICN en vez de la CsA, especialmente en casos de intolerancia a ella o como rescate de rechazo pertinaz. (Recomendación de clase I. Nivel de evidencia B.)

Dos estudios multicéntricos aleatorizados, uno en Europa¹³⁸ y otro en Estados Unidos¹³⁹, compararon la fórmula de CsA estándar oleosa con Tac en asociación con azatioprina y esteroides. Los dos ICN mostraron ser igual de eficaces en la prevención del rechazo y la

muerte en el primer año tras el trasplante. (Recomendación de clase I. Nivel de evidencia A para el uso indistinto de CsA o Tac en pacientes con TC de novo.)

No obstante, con el Tac se ha observado menor incidencia de HTA e hiperlipidemia que con la CsA¹⁴⁰. El resultado a 18 meses de seguimiento del estudio multicéntrico Tac contra CsA en microemulsión (Neoral) combinada con azatioprina y esteroides¹⁴¹ mostró que el Tac fue superior en cuanto a la prevención de rechazos (valoración centralizada), sin diferencia en la supervivencia. La incidencia de HTA y dislipidemia fue menor en el grupo asignado a Tac y la incidencia de DM fue menor en el grupo asignado a CsA. Actualmente está en marcha el estudio europeo multicéntrico (PANEUHTX) que compara CsA Neoral y Tac en combinación con MMF y esteroides, en el que se valora, además de la eficacia en la prevención del rechazo agudo, la eficacia en prevenir la enfermedad vascular del injerto (valoración con IVUS). Sus resultados ayudarán a clarificar cuál de estos 2 ICN es mejor en regímenes con MMF.

Recientemente se han abierto nuevas expectativas en la inmunosupresión del TC con la combinación de ICN e inhibidores de la señal de proliferación (ISP) (sirolimus y everolimus). Un largo estudio multicéntrico aleatorizado de CsA en combinación con everolimus y esteroides ha mostrado mayor eficacia en reducir el rechazo celular que la combinación con azatioprina y esteroides, así como en la incidencia y progresión de la EVI¹⁴². No obstante, la combinación de everolimus y CsA se acompañó de una mayor incidencia de disfunción renal, posiblemente debido a una falta de conocimiento sobre la verdadera exposición a la CsA cuando se administra junto con estos fármacos. Un beneficio similar fue observado en otro estudio multicéntrico que comparó CsA + sirolimus y esteroides con CsA, azatioprina y esteroides respecto al rechazo y la EVI, junto a un empeoramiento del perfil renal¹⁴³. (Recomendación de clase IIa. Nivel de evidencia A para el uso combinado de Inh-mTOR o de la señal de proliferación con CsA frente a la combinación de CsA con azatioprina.)

Agentes antiproliferativos: micofenolato mofetilo, micofenolato sódico y azatioprina

La azatioprina (AZA) fue el primer inmunosupresor antiproliferativo utilizado en trasplante de órganos sólidos y su uso permitió disminuir la tasa de rechazos en combinación con corticoides y después en triple terapia junto con la CsA hasta la aparición del MMF¹⁴⁴. El uso de MMF, que es un potente agente antiproliferativo¹⁴⁵, se ha extendido tras la publicación del primer ensayo multicéntrico, a doble ciego y aleatorizado con MMF o AZA¹⁴⁶. Se observó que el grupo tratado con MMF tenía una reducción significativa de la mortalidad al primer año, menor necesidad de tratamiento por

rechazo y mayor incidencia de infecciones oportunistas. (Recomendación de clase I. Nivel de evidencia B para el uso de MMF con ICN y esteroides en pacientes con TC de novo frente a uso de ICN más azatioprina y esteroides.)

En la fase de mantenimiento del TC, la sustitución de AZA por MMF también demostró su superioridad en relación con el número de rechazos que precisaron tratamiento. La mayor potencia inmunosupresora del MMF respecto a la AZA ha permitido reducir las dosis de ICN en pacientes con TC e insuficiencia renal, con lo que se consigue una mejoría de los parámetros de la función renal (Cr y aclaramiento de Cr)¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. (Recomendación de clase I. Nivel de evidencia B.)

En cuanto a la monitorización del ácido micofenólico como método de control de la eficacia y de los efectos adversos del MMF, sigue habiendo controversia respecto a su utilidad¹⁵⁰. (Recomendación de clase IIb. Nivel de evidencia C.)

A raíz de los estudios iniciales con MMF¹⁴⁶, se ha observado un papel protector del MMF respecto a AZA contra la EVI diagnosticada por IVUS¹⁵¹. (Recomendación de clase IIa. Nivel de evidencia C.)

Recientemente se han presentado nuevos estudios con un nuevo antiproliferativo, el micofenolato sódico, que ha mostrado un perfil de eficacia y seguridad similar al del MMF¹⁵².

Evidencias del uso de corticoides en el trasplante cardíaco

Los corticoides tienen múltiples efectos secundarios que pueden implicar efectos perjudiciales en la calidad de vida, morbilidad y progresión de la EVI. En la actualidad continúan formando parte de todos los regímenes de inmunosupresión en el TC de novo, aunque con tendencia a retirarlos lo más precozmente posible¹⁵³, si bien hay pocas publicaciones sobre la seguridad y la eficacia de esta estrategia. Existen trabajos que demuestran que en la fase aguda del TC la triple terapia (CsA, AZA y corticoides) es más eficaz que la doble terapia (CsA y AZA) para prevenir el rechazo fatal^{154,155}. Keogh et al¹⁵⁶ aleatorizaron a 112 pacientes con TC a doble o triple terapia, y encontraron que la supervivencia actuarial y la función sistólica eran similares en ambos grupos, así como la proporción de efectos secundarios, mientras que la incidencia de rechazo a los 3 meses fue inferior en el grupo con triple terapia. El 47% de los pacientes con doble terapia fueron convertidos a triple terapia por rechazo persistente o disfunción renal. (Recomendación de clase I. Nivel de evidencia B sobre uso de esteroides en pacientes con TC de novo.)

Tras la aparición de potentes fármacos inmunosupresores como la CsA y con el objetivo de minimizar los efectos secundarios de los corticoides, se ha promovido su reducción progresiva y/o retirada en la fase

de mantenimiento del TC, con resultados discordantes¹⁵⁷⁻¹⁶⁰. Los beneficios clínicos de la retirada de esteroides son especialmente importantes en los pacientes con bajo riesgo de rechazo y al menos una de las siguientes afecciones: DM, osteoporosis, obesidad e infecciones de repetición. Sin embargo, hay un potencial riesgo de rechazo, por lo que el riesgo/beneficio de esta estrategia no es bien conocido y de hecho, según el registro de la ISHLT, más del 60% de los pacientes a largo plazo reciben esteroides⁴. (Recomendación de clase IIb. Nivel de evidencia C para la reducción progresiva y/o retirada de esteroides en la fase de mantenimiento.)

Inhibidores de la mTOR en el trasplante cardíaco

Los Inh-mTOR, también denominados inhibidores de las señales de proliferación (ISP), como everolimus y sirolimus, actúan sobre la proliferación de los linfocitos T y B y de las células musculares lisas a nivel vascular en una fase tardía del ciclo celular. Ambos fármacos han mostrado una reducción de los episodios de rechazo agudo en los pacientes de novo tratados con CsA y esteroides frente a AZA^{142,143} a expensas de un empeoramiento de la función renal y sin diferencias en la supervivencia. (Recomendación de clase IIa. Nivel de evidencia A.) Hasta la actualidad, no existen estudios que comparen la combinación de Inh-mTOR + ICN e Inh-mTOR + MMF.

El everolimus y el sirolimus han demostrado un efecto protector en el desarrollo de la EVI valorado por IVUS al año^{142,143} y en el caso del everolimus, también a los 2 años del TC¹⁶¹. (Recomendación de clase IIa. Nivel de evidencia A.)

Tanto en humanos como en modelos de experimentación animal, el uso de estos fármacos ha mostrado un efecto beneficioso en la EVI^{142,143,162-164}. La evidencia presentada en esta línea ha facilitado la actual autorización del uso de everolimus en el TC. No obstante, se tiene menos conocimiento sobre el efecto de estos fármacos en la EVI ya establecida. En un estudio¹⁶⁵, la introducción a largo plazo del sirolimus parece que ayuda a frenar la progresión de la EVI establecida. El estudio español RAPASTAT, que analiza a pacientes crónicos con EVI diagnosticada por IVUS, observó que, tras el cambio a sirolimus con dosis bajas de CsA y esteroides frente a CsA con AZA o MMF y esteroides, hubo una reducción significativa del tamaño de las lesiones coronarias¹⁶⁶. (Recomendación de clase IIa. Nivel de evidencia C sobre la conversión a fármacos Inh-mTOR en pacientes con EVI establecida.)

El manejo de los efectos secundarios de los Inh-mTOR no está bien definido. Una complicación grave es la afección pulmonar en forma de neumonitis intersticial¹⁶⁷. Entre los menos graves destacan la hipertrigliceridemia, con buena respuesta al uso de estati-

nas, trastornos hematopoyéticos (especialmente trombocitopenia), edemas, infecciones bacterianas, alteraciones dérmicas, retraso en la cicatrización de las heridas, aftas bucales y diarrea^{142,143}.

Debido a su mejor perfil nefrológico, los Inh-mTOR se erigen como una alternativa a los ICN, ya sea en sustitución o asociados a dosis muy bajas en pacientes con insuficiencia renal. Los estudios de conversión han mostrado su mayor beneficio cuando ésta se realiza en estados no avanzados de los parámetros de insuficiencia renal¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. (Recomendación de clase IIa. Nivel de evidencia B.)

Los Inh-mTOR como sirolimus y everolimus han mostrado en varios trabajos experimentales un efecto antineoplásico¹⁷¹⁻¹⁷⁷. Con estas evidencias clínicas y experimentales, diversos centros de TC convierten a pacientes con determinadas neoplasias, ante la adversidad de su pronóstico, a Inh-mTOR. (Recomendación de clase IIa. Nivel de evidencia C.)

Estrategias de inmunosupresión ante complicaciones después del trasplante cardíaco

En este apartado, pretendemos revisar sintéticamente las combinaciones farmacológicas inmunosupresoras idóneas al problema planteado.

Dislipidemia. Varios de los fármacos utilizados son hiperlipidemiantes por diversos mecanismos (esteroides, ICN¹⁷⁸, Inh-mTOR^{142,179}). Respecto a los ICN, estudios comparativos indican un perfil más favorable para Tac que para CsA, aunque no hay evidencia científica firme para la realización de cambios de inmunosupresión.

Hipertensión arterial. En los estudios comparativos de CsA (formulación oleosa) y Tac, tanto en el estudio europeo¹⁸⁰ como en el estadounidense¹³⁹, la aparición de HTA fue superior en el grupo de CsA. En casos de HTA de difícil control puede ser útil la sustitución de CsA por Tac, así como la retirada o disminución de la dosis de esteroides.

Diabetes mellitus. Los corticoides, inductores de resistencia a la insulina, son altamente predictores de aparición de DM tras el trasplante¹⁸¹, de ahí una de las ventajas de retirarlos. Respecto a los ICN, en trasplante renal se ha cifrado un riesgo de desarrollo de DM 5 veces mayor en el grupo Tac respecto al de CsA. En TC, probablemente por las muestras de tamaño insuficiente, las diferencias entre Tac y CsA no alcanzan la significación, aunque se entrevé que es más diabetógeno el primero^{180,182,183}. De lo expuesto anteriormente se deduce que las combinaciones libres de esteroides y posiblemente con CsA como ICN sean las menos diabetógenas. (Recomendación de clase IIa. Nivel de evidencia B.)

Hiperuricemia. Se conoce el efecto hiperuricemiantes de la CsA, hecho muy observado sobre todo en los

trasplantados de riñón. Existen algunos estudios de mejoría de las crisis de gota al cambiar a Tac. Sin embargo, para algunos autores, la hiperuricemia observada se relaciona más con la disfunción renal y el frecuente uso de diuréticos que con el efecto de la CsA en sí.

Enfermedad vascular del injerto. Junto con los tumores, es la principal causa de mortalidad más allá del primer año de trasplante. Recientemente, los Inh-mTOR asociados a ICN parecen útiles tanto en la prevención de la EVI como frenando su progresión (estudios comparativos con AZA)^{142,143,165}. No obstante, en dichos estudios no se ha observado una mejoría de la supervivencia, pero sí un aumento de la nefrotoxicidad por ICN. No existen, hasta la fecha, datos comparativos con MMF.

Insuficiencia renal. No queda claro si hay diferencias importantes en el perfil nefrotóxico de los dos ICN de que disponemos. La utilización del MMF permite la asociación con cantidades menores de ICN respecto a AZA¹⁴⁸. Otra estrategia en pacientes con insuficiencia renal es retirar los ICN y la conversión a Inh-mTOR¹⁸⁴.

Neoplasias. Son un problema creciente en la evolución a largo plazo del paciente con TC. Recientemente han surgido esperanzas sobre los Inh-mTOR, dado que es un receptor que media en la señalización intracelular de diversas células tumorales¹⁸⁴.

Neurotoxicidad. Se ha descrito múltiples manifestaciones neurológicas y psiquiátricas adversas con el uso de los ICN, con más frecuencia en el caso de Tac. En muchas ocasiones mejoran al bajar la dosis del ICN, aunque se ha descrito efectos permanentes a pesar de la suspensión. Ante ello, la combinación de MMF y un Inh-mTOR podría ser una alternativa que considerar en pacientes con neurotoxicidad importante¹⁸⁵.

Mielotoxicidad. Diversos inmunosupresores son mielotóxicos, como AZA, MMF e Inh-mTOR. En el caso de AZA, la mielotoxicidad es más importante si se asocia a alopurinol.

CAPÍTULO 6. ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO

Definición y situación actual

La EVI es la principal causa de fallo del injerto y muerte tras el primer año del TC. Es una forma de aterosclerosis acelerada que se caracteriza por engrosamiento difuso y concéntrico de la íntima de las arterias epicárdicas e intramurales. A los 5 años del TC, el 42% de los pacientes presentan algún dato de EVI angiográfica¹⁸⁶, pero si empleamos IVUS, ya en el primer año tras el TC se detecta engrosamiento intimal significativo en el 58% de los pacientes. La expresión clínica incluye angina, infarto de miocardio o muerte súbita, pero lo habitual en fases avanzadas es la IC.

Tras su diagnóstico, la incidencia de muerte o reTC a 1 y 3 años es del 36 y el 80%¹⁸⁷. Sin embargo, en la última década la supervivencia media tras el diagnóstico ha pasado de 2 a 4,2 años¹⁸⁸. La patogenia no es conocida, pero parece que la EVI es la manifestación de una respuesta inmunitaria crónica en la que inciden factores no inmunitarios¹⁸⁹⁻¹⁹⁹. El número de rechazos agudos, su gravedad y su aparición tardía se han asociado con el desarrollo de EVI. Incluso rechazos ligeros recurrentes en los 3 meses tras el TC incrementan el engrosamiento intimal medido por IVUS²⁰⁰⁻²⁰².

Entre los factores de riesgo no inmunitarios dependientes del receptor se incluyen la DM, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia y la etiología isquémica de la cardiopatía por la que se indicó el trasplante^{186,203-205}. El colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y los triglicéridos son variables independientes relacionadas con EVI evaluada por IVUS²⁰⁶. Sin embargo, el parámetro más relacionado con su progresión es las LDL^{207,208}. La infección por CMV se ha asociado en estudios experimentales y clínicos con la EVI^{209,210}, aunque su implicación en ésta no ha sido definitivamente demostrada.

La enfermedad aterosclerótica transmitida por el donante sigue un proceso patológico distinto del de la EVI. Se detecta algún grado de aterosclerosis en el 50% de los donantes mayores de 40 años²¹¹. Si se realiza IVUS, el 36% de los corazones implantados presentan lesiones transmitidas por el donante. Éstas progresan en el 50% de los receptores, y lo hacen durante el primer año de seguimiento, pero raramente son causa de eventos clínicos isquémicos²¹².

Utilidad de los procedimientos diagnósticos no invasivos

Las técnicas no invasivas para la detección de EVI tienen menor sensibilidad que las invasivas y el grado de aceptación varía según centros. La ecocardiografía de estrés con dobutamina es la de mayor sensibilidad (79-95%) en la detección de EVI^{213,214}. Su especificidad es menor (55%), pero aumenta hasta el 95% si consideramos sólo las formas avanzadas (grados III y IV de Stanford)²¹⁵. Es útil en la identificación de riesgo de la aparición de eventos cardiológicos. Sin embargo, es una técnica que depende del operador y las alteraciones de la contractilidad del TC pueden ser interpretadas como isquemia.

Las distintas modalidades de estudios de perfusión miocárdica muestran una sensibilidad del 22 al 100% y una especificidad de un 55-100%²¹⁶⁻²²¹.

La tomografía computarizada con haz de electrones ha demostrado que la calcificación de la pared arterial se correlaciona con el desarrollo de eventos cardíacos²²². La sensibilidad del *score* de calcio para predecir estenosis coronarias y el grado de proliferación intimal en el TC es buena²²³; sin embargo, en un porcentaje de

pacientes con EVI grave no se desarrolla calcificación detectable²²⁴.

El estudio de la perfusión mediante resonancia magnética (RM), en fase de desarrollo clínico, permite cuantificar la reserva de perfusión miocárdica (RPM) tras adenosina²²⁵. El razón de perfusión endomiocárdica/epicárdica está disminuida en caso de EVI²²⁶. Una razón > 1,3, en ausencia de hipertrofia o rechazo previo, no requeriría otros estudios invasivos o tests hipérmicos para excluir EVI.

Recomendaciones para procedimientos no invasivos

– Ecocardiografía de estrés con dobutamina: seguimiento anual en pacientes asintomáticos. (Grado de recomendación IIb. Nivel de evidencia C.)

– Estudios de perfusión, tomografía computarizada con haz de electrones y RM: en el momento actual son procedimientos no recomendados en el estudio diagnóstico de EVI en el paciente trasplantado.

Diagnóstico invasivo de la enfermedad vascular del injerto: cuándo y cómo

La coronariografía convencional es el método más empleado en la evaluación de la EVI^{186,227-229}. Su principal limitación es su incapacidad para detectar formas difusas que no alteran el luminograma^{230,231}.

La IVUS permite estudiar múltiples parámetros del vaso coronario, pero el más usado es el máximo engrosamiento intimal. Su progresión se produce sobre todo durante el primer año tras el TC^{232,233}. El parámetro pronóstico más aceptado (marcador subrogado) es un engrosamiento intimal $\geq 0,5$ mm en el primer año tras el trasplante como predictor de EVI grave, eventos clínicos y mortalidad a los 5 años tras el TC^{183,234}. En la valoración fisiológica del flujo coronario, una respuesta anormal a acetilcolina se relaciona con el desarrollo de engrosamiento intimal, progresión acelerada de EVI y mal pronóstico²³⁵⁻²³⁹.

Recomendaciones para la realización de estudios invasivos

Coronariografía

– Basal (primeros meses tras el trasplante) para descartar aterosclerosis transmitida por el donante. (Grado de recomendación IIa. Nivel de evidencia C.)

– Ante la sospecha clínica de EVI. (Grado de recomendación I. Nivel de evidencia C.)

– Ante el resultado positivo de un test no invasivo. (Grado IIa. Nivel C.)

– Aunque no hay consenso sobre la utilidad ni la periodicidad, se recomienda realizar alguna coronariografía durante el seguimiento del paciente trasplantado asintomático. (Grado IIa. Nivel C.)

Ecografía intravascular coronaria

– Al final del primer año de seguimiento como evaluación pronóstica. (Grado de recomendación IIb. Nivel de evidencia B.)

– Ante sospecha de EVI, si la coronariografía es normal. (Grado IIa. Nivel B.)

Estudio fisiológico del flujo coronario

Se desconoce la utilidad y, por ello, no se recomienda realizarlo en el seguimiento del paciente con TC.

Medidas farmacológicas no inmunosupresoras útiles en la prevención de la enfermedad vascular del injerto

Los factores de riesgo de aterosclerosis, presentes en la población trasplantada en mayor proporción que en la general, se han relacionado con mayor riesgo de EVI²⁰⁶. Aunque el adecuado control de estos factores de riesgo (HTA, tabaquismo, DM y obesidad) es razonable, no hay datos que demuestren la eficacia de estas medidas en la prevención de la EVI^{240,241}. Los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) son fármacos de elección en el tratamiento de la HTA, ya que además parecen reducir la proliferación intimal²⁴²⁻²⁴⁴. Los antagonistas del calcio (sobre todo diltiazem) podrían tener un efecto beneficioso en el desarrollo de EVI, aunque este efecto protector no ha sido definitivamente demostrado^{242,245-247}. No ha sido demostrado que una pauta específica anti-CMV influya en el desarrollo y la progresión de la EVI²⁴⁸⁻²⁵³. Tampoco hay datos concluyentes respecto a la utilidad de los antiagregantes (ácido acetilsalicílico, ticlopidina o clopidogrel)^{254,255}. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (pravastatina, simvastatina, lovastatina y atorvastatina) son eficaces para reducir el colesterol y la proliferación intimal (independiente del efecto hipolipidemiante), mejoran la supervivencia y reducen los episodios de deterioro hemodinámico en el primer año tras el trasplante^{86,256,257}.

Recomendaciones en la prevención de la enfermedad vascular del injerto

Se recomienda, como medida general, disuadir del tabaquismo, optimizar el control metabólico de la DM y un adecuado control de la HTA mediante el empleo de un IECA, ARA-II o antagonista del calcio. (Grado I. Nivel C.)

Se recomienda el empleo precoz de una estatina, independientemente de la colesterolemia. (Grado de recomendación I. Nivel de evidencia B.)

Aunque no se dispone de evidencia científica para recomendar el empleo de antiagregantes en la EVI establecida, se podría asumir para ésta los mismos beneficios que ofrece la antiagregación en la arteriosclerosis en los pacientes no trasplantados de corazón. (Grado de recomendación IIa. Nivel C.)

Inmunosupresión de inicio y enfermedad vascular del injerto

Usar o no TI con anticuerpos (policlonales, monoclonales o anti-CD25) no ha tenido impacto en el desarrollo de EVI. Tampoco los inhibidores de la calcineurina (ICN) han demostrado una acción significativa sobre la EVI y no hay diferencia entre CsA y Tac en cuanto a prevención de EVI^{180,258}, si bien algún estudio reciente observa un beneficio del Tac en la función endotelial microvascular²⁵⁹.

El MMF posee una discreta capacidad antiproliferativa, reduce los episodios de rechazo agudo con deterioro hemodinámico, mejora la supervivencia y reduce la progresión del engrosamiento intimal, comparado con AZA^{146,260,261}. Los nuevos fármacos antiproliferativos everolimus y sirolimus reducen de forma clara la progresión de la proliferación intimal, y este efecto beneficioso se mantiene a los 2 años del trasplante. Sin embargo, comparados con AZA, el everolimus y el sirolimus potencian la nefrotoxicidad de la CsA y no mejoran la supervivencia^{142,143}.

Recomendaciones en la inmunosupresión de inicio en relación con la enfermedad vascular del injerto

No hay evidencia para recomendar una terapia específica de inducción con el fin de prevenir la EVI. No hay evidencia para recomendar un ICN en concreto en la prevención de EVI.

Una inmunosupresión de inicio basada en el empleo de Inh-mTOR (sirolimus y everolimus) junto con CsA y prednisona es eficaz en reducir y retrasar formas iniciales de EVI en comparación con AZA, pero se desconoce si hay beneficio en comparación con MMF. (Grado IIa. Nivel de evidencia B.)

Tratamiento farmacológico y no farmacológico de la enfermedad vascular del injerto establecida

La denervación del injerto, que hace que la enfermedad curse asintomática hasta su fase terminal, y su etiopatogenia multifactorial hacen improbable que medidas terapéuticas aisladas controlen su desarrollo. Su carácter difuso y rápidamente progresivo hace poco eficaces los métodos clásicos de revascularización²⁶².

Tratamiento farmacológico de la enfermedad vascular del injerto establecida

– Prevención secundaria: el control de los factores de riesgo inmunitarios y no inmunitarios implicados en el desarrollo de la EVI puede ser de utilidad.

– Inmunosupresores: sirolimus y everolimus son más eficaces que AZA en la prevención de la fase ini-

cial de la EVI^{142,143}. Ante formas de EVI establecida, y aunque hay datos que muestran resultados favorables^{165,263}, la eficacia de estos fármacos está menos probada.

Tratamiento no farmacológico

La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) se ha utilizado para el tratamiento de la EVI con anatomía favorable²⁶⁴⁻²⁶⁸. Los resultados muestran un 90% de éxito inicial, mortalidad del 1-2% y tasa de reestenosis del 25-55%. La implantación de *stents*, sobre todo recubiertos, se asocia a una reducción de la reestenosis²⁶⁹⁻²⁷⁴. La revascularización quirúrgica tiene una alta mortalidad operatoria (25-33%)^{275,276}, y con lechos distales favorables la medición de la reserva de flujo coronario podría ayudar en la selección de candidatos^{277,278}. El tratamiento definitivo en su fase terminal es el reTC^{49,279,280}, pero la tasa de recidiva de la EVI (a los 30 meses, el 50%) y la carestía de donantes hacen que la indicación sea controvertida³.

Recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad vascular del injerto establecida

– Control estricto de factores de riesgo cardiovascular. (Grado I. Nivel de evidencia C.)

– El cambio en el tratamiento inmunosupresor que podría aportar beneficio en presencia EVI establecida es la introducción de sirolimus o everolimus. Sin embargo, dado su perfil de efectos adversos y hasta tener evidencias más sólidas, debe individualizarse la decisión. (Grado IIa. Nivel C.)

– Se recomienda revascularización mediante ACTP:

1. En casos anatómicamente favorables, con síntomas/signos de isquemia, mediante el empleo de *stents* recubiertos. (Grado I. Nivel de evidencia C.)

2. En casos anatómicamente favorables con elevado riesgo (lesiones de tronco o múltiples vasos que incluyen DAP o disfunción ventricular izquierda), con uso de *stents* recubiertos. (Grado IIa. Nivel de evidencia C.)

3. En lesiones no relacionables con síntomas/signos de isquemia, sin alto riesgo o anatómicamente no favorables. (Grado IIb. Nivel de evidencia C.)

– Se recomienda revascularización quirúrgica:

1. En casos muy seleccionados, como lesiones de alto riesgo (tronco o multivaso con enfermedad en DAP) relacionables con síntomas/signos de isquemia o disfunción ventricular, no abordables mediante técnicas percutáneas y sin afectación de lechos distales. (Grado IIa. Nivel C.)

2. En los demás casos se desaconseja. (Grado III. Nivel de evidencia C.)

Retrasplante

Debido a sus resultados subóptimos y el problema ético que comporta, debe consensuarse en cada momento. En nuestra situación actual, debe indicarse en pacientes con EVI terminal (en general, definida por IC y disfunción sistólica del injerto) en los que las medidas anteriores no sean aplicables o no hayan obtenido resultados favorables más de 1 año después del TC inicial, con edad < 65 años y sin comorbilidades importantes. (Grado de recomendación IIa. Nivel de evidencia C.)

CAPÍTULO 7. COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

Insuficiencia renal tras el trasplante

La insuficiencia renal es una complicación muy frecuente tras el trasplante cardíaco, y su incidencia aumenta conforme lo hace la supervivencia de estos pacientes^{281,282} con grave repercusión pronóstica^{283,284}. La disfunción renal tras el trasplante tiene relación con el uso de ICN, si bien hay cierto grado de susceptibilidad individual y pueden influir otros factores como la edad del receptor, el grado de deterioro de la función renal previo al trasplante, la etiología isquémica de la cardiopatía subyacente o el desarrollo de factores de riesgo como HTA, dislipidemia o DM.

No existe tratamiento efectivo para la insuficiencia renal tras el trasplante, por lo que es fundamental prevenir su progresión hacia estadios terminales mediante:

– Identificación de los pacientes en alto riesgo de insuficiencia renal terminal^{285,286}: mayor edad, función renal previa al trasplante y factores de riesgo de aterosclerosis.

– Control estricto de los factores de riesgo cardiovascular (HTA, dislipidemia y DM)¹⁴⁸. Los fármacos de elección para el control de la HTA son los antagonistas del calcio, los IECA y los ARA-II.

– Evitar el uso de fármacos nefrotóxicos (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos [AINE] y contrastes radiológicos).

– Ajuste de la dosis de ICN, especialmente en los primeros meses tras el TC¹⁴⁸, acompañado de la intensificación de la inmunosupresión no nefrotóxica (MMF como inmunosupresor acompañante). En este sentido, el uso de dosis relativamente bajas de ICN junto con Inh-mTOR (sirolimus, everolimus) no ha demostrado ser eficaz para la protección renal respecto a protocolos más convencionales^{142,143}.

– En pacientes crónicos, la conversión a sirolimus ha demostrado ser eficaz en la mejoría de la insuficiencia renal crónica tras el TC¹⁴⁹, si bien dicha mejo-

ría parece limitarse a pacientes con disfunción moderada (Cr plasmática < 2,5 mg/dl). En pacientes con insuficiencia renal más severa, la conversión podría evitar la progresión hacia estadios terminales, si bien son necesarios más datos para confirmar esta hipótesis; aunque hay alguna experiencia publicada²⁸⁷ en TC de novo con una inmunosupresión sin ICN, basada en sirolimus, lo que indica un posible beneficio en prevenir el rechazo y preservar la función renal, la seguridad y la eficacia de esta pauta no han sido probadas.

Hipertensión arterial tras el trasplante

Tras la introducción de la CsA, la HTA probablemente sea la complicación más frecuente tras el TC⁴ y, aunque los factores de riesgo tradicionales de HTA tienen su papel, el uso de ICN está directamente relacionado con el desarrollo de HTA tras el trasplante^{288,289}. El Tac tiene unos efectos similares a los de la CsA, si bien la prevalencia de HTA en regímenes basados en Tac es menor que con CsA²⁹⁰.

Al igual que en la HTA esencial, uno de los objetivos del tratamiento es la regresión de la hipertrofia ventricular y evitar el deterioro de la función renal. Una normalización de la HTA en un paciente previamente hipertenso (y sin cambios en el tratamiento) debe indicarnos una disfunción ventricular por isquemia o rechazo agudo.

El tratamiento incluye medidas no farmacológicas (p. ej., restricción de sal) y farmacológicas. Sería deseable la reducción en la dosis de esteroides y/o su retirada precoz y reducción de los ICN, aunque estas medidas generalmente no son factibles (en cuanto a seguridad) por el riesgo de rechazo. Suele ser necesario más de un fármaco hipotensor en más del 50% de los casos, y los más utilizados son los antagonistas del calcio, los IECA y los ARA-II. Los antagonistas del calcio (p. ej., diltiazem), que han sido muy utilizados, alteran la farmacocinética de la CsA (reducen la dosis necesaria de CsA, ya que aumentan su concentración en sangre) y, por lo tanto, exigen monitorización estrecha de la concentración de CsA en sangre tanto al inicio como si se los suspende²⁹¹. Los IECA también han demostrado su eficacia en el control de la HTA y son, junto con los antagonistas del calcio, los fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA; no se ha demostrado diferencia en un estudio comparativo entre ellos²⁹². Entre las combinaciones de fármacos, con frecuencia se emplea la de antagonistas del calcio e IECA; también son de utilidad, aunque haya menos experiencia clínica, los ARA-II, los bloqueadores alfa y los fármacos vasodilatadores de acción central. Se ha evitado siempre los bloqueadores beta en el paciente trasplantado por su efecto cronotrópico negativo; sin embargo, hay cada vez más experiencia en su utilización, en particular con carvedilol.

Neoplasias tras el trasplante cardíaco

Las neoplasias son, junto con la EVI, la causa que más frecuentemente limita la supervivencia a largo plazo tras un trasplante de órganos sólidos²⁹³.

La incidencia es variable según las series consultadas. En España, los datos del Registro Nacional señalan a los tumores como causa de mortalidad tardía en el 15-20% de los casos³.

El origen de la neoplasia tras el TC puede ser la recidiva de una neoplasia preexistente^{294,295}, la transmisión desde el donante o una neoplasia de novo^{296,297}. Para prevenir los primeros 2 casos, es necesario un estudio exhaustivo, tanto del donante como del receptor, y un seguimiento estricto de las guías en cuanto a contraindicaciones por neoplasia previa, tanto en donantes como receptores, pues incluso en enfermos con tumores supuestamente curados, sin evidencia de recidiva tras 5 años, la probabilidad de una nueva neoplasia es mayor.

La incidencia de neoplasias de novo en pacientes trasplantados es 3-4 veces superior a la de la población general. Los más frecuentes son los tumores cutáneos. Clásicamente, el segundo tipo de tumor más frecuente ha sido los síndromes linfoproliferativos (SLP) y con menor frecuencia los demás tumores de órganos sólidos, en especial el cáncer de pulmón. La aparición de los dos primeros es más precoz, habitualmente antes de los 18 meses de evolución, mientras que el cáncer de pulmón u otros órganos sólidos es más tardía²⁹⁸. Sin embargo, el tipo de neoplasias parece estar cambiando. Según los datos del Registro Español de tumores tras el TC, los tumores más frecuentes son los cutáneos y en segundo lugar las neoplasias de origen no linfóide. La incidencia aumenta con la edad del receptor y es mayor en varones que en mujeres. El pronóstico de los tumores no cutáneos es malo, con casi un 50% de mortalidad al año del diagnóstico²⁹⁹.

La fisiopatología del cáncer en los pacientes con TC es, al igual que en la población no trasplantada, multifactorial, si bien hay algunos aspectos diferentes como la estimulación antigénica crónica, las alteraciones de la inmunorregulación y los virus oncogénicos.

Cáncer de piel

En más de la mitad de los casos hay antecedentes de lesiones neoplásicas o premalignas previas al trasplante. A diferencia del enfermo no trasplantado, el carcinoma espinocelular es más frecuente que el basocelular. En el TC hay más incidencia de melanomas que en pacientes trasplantados de otros órganos. Son factores de riesgo: la exposición a la luz del sol, edad, sexo masculino, ojos azules y piel blanca. Como medidas preventivas hay que mantener la mínima inmunosupresión posible y evitar el uso de AZA²⁹⁸.

*Síndromes linfoproliferativos*³⁰⁰

Se relacionan con infecciones por el virus de Epstein-Barr (VEB)³⁰¹, enfermedad por CMV y uso de OKT-3 en dosis > 70 mg durante la evolución¹¹⁷. Su presentación clínica puede ser muy variable, con afectación de casi cualquier órgano o sistema. Como medida terapéutica, hay que reducir la inmunosupresión además del tratamiento convencional oncológico.

Sarcoma de Kaposi

Casi 500 veces más frecuente en inmunodeprimidos que en personas sin inmunodepresión. Se ha asociado a infecciones por el Herpesvirus 8^{302,303}.

Cáncer de pulmón

Es el más frecuente de los cánceres de órganos sólidos y está muy relacionado con antecedentes de tabaquismo. Su evolución es muy acelerada, tanto que, a pesar de ser enfermos con revisiones periódicas frecuentes, cuando se diagnostica ya suele ser en estadios avanzados que impiden la resección quirúrgica³⁰⁴.

Tratamiento

Como norma general, es necesario reducir la inmunosupresión; el problema es cómo y cuánto. Se recomienda reducir la dosis de ICN a la mitad y suspender la AZA. La aparición de inmunosupresores con efecto antiproliferativo (sirolimus y everolimus) abre nuevas expectativas al tratamiento de las neoplasias, sobre todo cutáneas, en el enfermo trasplantado, pero hay que esperar resultados a largo plazo para confirmar las prometedoras expectativas³⁰⁵.

Prevención

Mientras tanto, la mejor actitud es evitar los factores de riesgo (tabaco, exposición al sol), tratar las infecciones virales, monitorizar la carga viral del VEB y detectar precozmente posibles neoplasias mediante una exploración física exhaustiva y estudios complementarios durante el seguimiento.

Arritmias: bradiarritmias, taquiarritmias, muerte súbita

Bradiarritmias precoces

En el postoperatorio del TC son frecuentes las bradiarritmias, con una incidencia aproximada del 20%^{306,307}. Se manifiestan como bradicardia sinusal o ausencia de actividad sinusal con ritmo de la unión auriculoventricular (AV), y es más raro el bloqueo

AV. La evolución suele ser favorable, de tal manera que a los 3 meses se ha normalizado en el 50-75% de los casos, y en el 90% al cabo de un año³⁰⁸. El tratamiento en la fase inicial se realiza con isoproterenol o estimulación auricular. El tratamiento con teofilina facilita la recuperación del ritmo sinusal normal^{309,310}.

La incidencia de necesidad de implantar marcapasos definitivo ha oscilado en general entre el 2 y el 20%, y en la actualidad está alrededor del 2%, probablemente por el mayor uso de la técnica bicava. Está indicada la implantación de marcapasos definitivo en la bradicardia persistente sintomática. Probablemente también en pacientes asintomáticos con ritmo de la unión persistente y en aquellos que 2-3 semanas después del trasplante tienen bradicardia menor de 50 lat/min, ya que son los pacientes que con más probabilidad van a requerir estimulación permanente³¹¹. La estimulación ideal debería ser bicameral o auricular si la conducción AV es normal³¹².

Bradiarritmias tardías

Las bradiarritmias tardías (más allá de 5 meses) son raras en el TC, con una incidencia aproximada del 1,5%³⁰⁸. Aproximadamente la mitad de los casos podrían ser secundarios a rechazo agudo y cederían con el tratamiento. Cuando aparece bradicardia sintomática o episodio de bloqueo AV hay que descartar rechazo agudo o EVI. Si no se evidencia causa reversible, está indicada la implantación de marcapasos definitivo y seguimiento estrecho del paciente.

Taquiarritmias

Arritmias auriculares. Las taquiarritmias auriculares transitorias y asintomáticas son frecuentes después del TC, con una incidencia entre el 25 y el 50%^{313,314}, y no requieren tratamiento. La taquiarritmia auricular sostenida más frecuente durante el seguimiento en el paciente trasplantado es el aleteo auricular. Cuando se detecta, está indicado realizar una biopsia para descartar el rechazo agudo, ya que la arritmia puede revertirse con el tratamiento. Descartado el rechazo, se puede tratar con sobrestimulación o cardioversión eléctrica, si bien, actualmente y dado que frecuentemente recidivan, el tratamiento de elección sería el estudio electrofisiológico de la arritmia y la ablación³¹⁵. La incidencia descrita de aleteo auricular o fibrilación auricular tras el TC ha sido muy variable, desde un 9-15% en algunas series³¹⁶ hasta menos del 3% en otras³¹⁷.

Arritmias ventriculares. En el postoperatorio se ha descrito extrasistolia ventricular aislada hasta en un 65% de los casos³¹³. A largo plazo, las taquicardias ventriculares no sostenidas (TVNS) son muy raras³¹⁸ y su presencia obliga a pensar en rechazo o EVI.

Muerte súbita

La muerte súbita es una forma frecuente en los pacientes con TC³¹³, de tal manera que en la serie de Patel et al^{43,44,319}, que analizaron 257 muertes, supone un 10% de ellas. Suele tener relación con enfermedad coronaria y, en el primer año, también con rechazo agudo. La isquemia puede inducir bradicardia, asistolia, taquiarritmias y disociación electromecánica.

Diabetes: incidencia y manejo

La DM de nueva aparición y la intolerancia a hidratos de carbono (IGT) son unas de las complicaciones del TC más frecuentes a largo plazo y la incidencia estimada a los 5 años es del 32%^{320,321}.

Las características de la DM en el paciente con TC son similares a las de la DM2 de la población general y el objetivo final de su manejo es idéntico: el control intensivo de la glucemia mediante la dieta, el ejercicio y los fármacos.

El tratamiento médico es similar al de los pacientes con DM2 y debe ser escalonado³²⁰⁻³²². Se inicia con medidas no farmacológicas que incluyen, obviamente, las generales de prevención de riesgo cardiovascular (como control del peso, el ejercicio aeróbico ligero y la abstención tabáquica). Posteriormente se pasa a monoterapia con antidiabético oral, luego a terapia oral combinada y, finalmente, a insulina con o sin fármacos orales. El antidiabético oral se debe elegir en función de su seguridad. Se debe considerar la posibilidad de hipoxia tisular y acidosis láctica con la metformina y de hipoglucemia con las sulfonilureas, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. Las meglitinidas son fármacos seguros en caso de insuficiencia renal, útiles con aclaramientos de Cr > 15 ml/min y de elección en los ancianos en los que se debe reducir la dosis. No obstante, no hay estudios aleatorizados que comparen la acción de los distintos fármacos en los trasplantados.

En la DM tras el TC hay que considerar una serie de medidas específicas: regímenes inmunosupresores poco o menos diabetógenos (disminución de dosis o retirada de esteroides, CsA en lugar de Tac o protocolos libres de ICN), si bien esto no siempre es posible por el riesgo de rechazo.

Profilaxis de infecciones en pacientes crónicos. Impacto de los nuevos inmunosupresores

En el TC las profilaxis habituales son la perioperatoria para la infección de la herida quirúrgica de la estereotomía y contra *Pneumocystis jirovecii*³²³, CMV y *Mycobacterium tuberculosis*.

La profilaxis con cotrimoxazol, para la que se utilizan varias dosificaciones, todas ellas eficaces (1 comprimido diario o a días alternos o 2 comprimidos 3 ve-

ces por semana, o 2 comprimidos los sábados y domingos), se realiza en todos los receptores de TC. Es muy eficaz en la prevención de la neumonía por *P. jirovecii*, reduce el riesgo de infección por *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes* y *Nocardia asteroides* y es segura y bien tolerada. La profilaxis se indica durante los primeros 6-12 meses tras el trasplante. En pacientes crónicos podría ser razonable prolongar la profilaxis con cotrimoxazol si reciben dosis extra de inmunosupresión.

La profilaxis contra CMV es aconsejable en pacientes de alto riesgo, receptores seronegativos con donantes seropositivos para CMV. El valganciclovir oral durante los primeros 100 días tras el TC es eficaz en la prevención de la enfermedad precoz por CMV, pero puede incrementar el riesgo de enfermedad tardía que puede deberse a CMV resistentes a ganciclovir^{324,325}. El tratamiento del rechazo grave o corticorresistente con OKT3 o ATG es un factor de riesgo de enfermedad por CMV; por ello la profilaxis con ganciclovir es una recomendación establecida³²⁶. No hay datos para recomendar la profilaxis fuera de estas indicaciones. La estrategia de terapia anticipada (*preemptive therapy*), que consiste en el tratamiento con antivirales (ganciclovir, valganciclovir) en situaciones de riesgo, definidas por datos de laboratorio (antígenos anti-CMV, PCR), epidemiológicos (estado serológico contra CMV del receptor y el donante) o situaciones clínicas (p.ej., tratamiento de rechazo), ha mostrado en algunas series reducir la incidencia de enfermedad por CMV³²⁷.

La profilaxis de la infección tuberculosa se realiza con isoniacida (300 mg/día) durante 6-12 meses en los pacientes que en el estudio previo al trasplante presentan una prueba de la tuberculina positiva (induración \geq 5 mm) y se ha descartado enfermedad³²⁸.

La profilaxis antifúngica con nistatina, itraconazol o anfotericina y la profilaxis contra el virus herpes simple con aciclovir se administran en algunos programas de TC, pero su eficacia no se ha demostrado.

¿Es necesaria la profilaxis de la endocarditis?

Aparentemente, el riesgo de endocarditis en los receptores de TC no parece elevado, a juzgar por la escasa frecuencia de datos sobre esta complicación. Aunque las directrices internacionales vigentes no recomiendan específicamente la profilaxis antibacteriana de la endocarditis infecciosa en los receptores de TC³²⁹, es conocido que muchos centros la recomiendan dado que se ha publicado algunos casos³³⁰.

Complicaciones óseas: osteoporosis

La incidencia de osteopenia u osteoporosis es de hasta el 50% en los pacientes con IC severa³³¹ y un 5% presenta fracturas vertebrales³³².

Después del trasplante hay una mayor aceleración en la pérdida ósea, pues se produce un aumento de la resorción (generada fundamentalmente por los ICN) y una formación ósea inadecuada por la inhibición osteoblástica que los esteroides inducen. Se puede llegar a perder hasta un 20% de la masa ósea en el primer año³³³, con una incidencia de fracturas vertebrales de hasta un 35%³³⁴.

Prevención

Antes del trasplante se realiza estudio del metabolismo óseo. Y si se demuestra osteopenia, se debe iniciar tratamiento con calcio y vitamina D, salvo que esté contraindicado. Cuando haya osteoporosis o fracturas vertebrales, probablemente sea útil añadir bisfosfonatos para inhibir la resorción ósea³³⁵. Después del trasplante se debe mantener el tratamiento al menos durante el primer año; y después se valora según la clínica y la densitometría ósea. Hay diversos estudios del uso de bisfosfonatos en pacientes con TC que reflejan un claro aumento de la densidad ósea, aunque hay menos evidencia de la reducción de fracturas^{334,336-338}. El calcitriol (1,25-hidroxitamina D) también reduce la pérdida ósea, con un beneficio similar al del alendronato³³⁹, pero su uso es más complejo. La calcitonina puede ser útil si hay intolerancia a bisfosfonatos, y el raloxifeno lo es en las mujeres posmenopáusicas. Es importante el ejercicio físico³⁴⁰ y se puede considerar retirar los esteroides de su protocolo de inmunosupresión en los pacientes con problemas óseos, siempre que no haya riesgo de rechazo.

CAPÍTULO 8. TRASPLANTE CARDÍACO PEDIÁTRICO

Indicaciones

La indicación general para TC pediátrico es la IC terminal de cualquier origen y en la que no hay ninguna opción terapéutica posible, médica, intervencionista o quirúrgica. Las indicaciones más frecuentes son las miocardiopatías y cardiopatías congénitas, generalmente intervenidas previamente, y raramente las arritmias intratables y los tumores irsecables.

Entre las miocardiopatías, la que más frecuentemente precisa de trasplante es la miocardiopatía dilatada (MCD)^{341,342}. En la MCD que se inicia con IC severa y aguda, se recomienda cuando, tras 2 semanas de tratamiento médico óptimo, el paciente precisa soporte inotrópico intravenoso, ventilación mecánica, hipotermia o asistencia circulatoria o está en una clase funcional inaceptable^{341,343}. En la MCD crónica, con tratamiento médico optimizado, los criterios de inclusión abarcan: empeoramiento agudo con necesidad de soporte inotrópico intravenoso, ventilación mecánica, hipotermia o asistencia ventricular; empeoramiento de la clase

funcional inaceptable para una actividad social/escolar adecuada; evolución de más de 2 años con fracción de acortamiento < 15% o presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo > 20 mmHg con congestión pulmonar; falta de crecimiento; incapacidad de caminar 300 m en la ergometría de 6 min o consumo de oxígeno < 10 ml/kg/min^{343,344}. En la miocardiopatía hipertrófica, se reserva a pacientes sintomáticos o cuando aparece disfunción sistólica³⁴⁵. En la miocardiopatía restrictiva en pacientes con IC rebelde a tratamiento médico^{341,343}, antes de que se les desarrolle una HTP que contraíndique el TC aislado.

En el postoperatorio inmediato de la cirugía cardíaca por cardiopatías congénitas, se indica cuando no hay posibilidad de desconectar el circuito de extracorpórea o cuando tras la desconexión aparece shock cardiogénico pertinaz que precisa de la colocación de una asistencia mecánica. Se considera imprescindible para la inclusión que no haya lesiones residuales susceptibles de tratamiento y que pasen al menos 5 días de asistencia mecánica³⁴⁶. Las cardiopatías congénitas operadas con lesiones residuales superado el período postoperatorio inmediato son un grupo cada vez más numeroso en las series de trasplantes. Incluyen correcciones anatómicas o fisiológicas biventriculares (Mustard, Senning, Rastelli) o corrección univentricular (vía Norwood, Glenn, Fontan) con lesiones estructurales o funcionales (fracaso del ventrículo sistémico) no susceptibles de tratamiento médico, intervencionista o quirúrgico convencional^{347,348}. Quedan pocos centros que recomienden el TC como opción inicial de tratamiento en cardiopatías congénitas. Actualmente la gran mayoría de las cardiopatías más complejas (incluidas variantes de hipoplasia de cavidades izquierdas u otros corazones univentriculares) se abordan de forma convencional. El análisis caso a caso puede llevar a indicar puntualmente el trasplante.

Contraindicaciones

En el momento actual sólo puede hablarse de contraindicaciones absolutas cuando las condiciones anatómicas lo impidan técnicamente (venas o arterias pulmonares extremadamente hipoplásicas) o fisiológicas como la HTP irreversible cuando las RVP sean > 6 UW/m² y no reactivas a pruebas de vasodilatación pulmonar. No se debe indicar tampoco en caso de algunas anomalías genéticas o bioquímicas de ácidos grasos, aminoácidos, cadena respiratoria mitocondrial, glucógeno o polisacáridos por la afección de otros órganos o enfermedad irreversible pulmonar, hepática, renal (no susceptible de trasplante combinado) o neurológica, así como la prematuridad de menos de 32 semanas de gestación^{341,349,350}.

Como contraindicaciones relativas (o factores que aumentan la morbimortalidad), se encuentran las infecciones agudas o crónicas, la infección crónica por

VIH u otras inmunodeficiencias, hepatitis B o C, alto panel de anticuerpos antilinfocitarios, neoplasias, IRVP > 4 UW/m² y GTP > 15 mmHg tras estudio de reversibilidad, larga evolución de las secuelas clínicas y fisiológicas de las cardiopatías operadas, heterotaxias y factores psicosociales^{350,351}. Las anomalías cromosómicas requieren análisis individualizado y dependen de su pronóstico funcional evolutivo.

Evaluación del donante

Comienza por la obtención de datos generales (grupo ABO, causa y duración de la muerte cerebral, eventual parada cardíaca e historia clínica relacionada), condiciones hemodinámicas (dosis de inotrópicos, débito urinario) y cálculo aproximado de tiempos de isquemia³⁵². Las pruebas complementarias indispensables son las relativas a infecciones (serología para VIH, TORCH, hepatitis B y C, cultivos) y son recomendables el ECG y fundamentalmente la ecocardiografía (realizada por expertos) y eventualmente la práctica de coronariografía si supera los 40-45 años de edad.

Criterios de selección del donante

Se acepta el límite de 4 h de isquemia fría como adecuado y hasta 5 h si el donante es pediátrico y recibe dosis inotrópicas bajas. Los donantes pueden ser adultos, pero los órganos procedentes de mayores de 50 años aumentan la coronariopatía transmitida y la mortalidad³⁵³. Se admite hasta un tamaño con relación de peso 4 veces mayor en el neonato y la primera infancia, pero en general no se recomienda aceptar corazones de donantes de menor peso (máximo, un 20% menor), sobre todo si el receptor presenta RVP elevadas.

El estado de la función cardíaca (FE < 40%) y las dosis de inotrópicos no son contraindicaciones, como tampoco lo son los defectos cardíacos menores (comunicación interauricular [CIA], comunicación interventricular restrictiva [CIV] o válvula aórtica bicúspide).

Donantes marginales y situaciones especiales

Se ha aceptado a donantes con incompatibilidad ABO³⁵⁴, pero actualmente la ONT no lo considera; una tasa de anticuerpos citotóxicos elevada precisa protocolos de inmunosupresión modificados que incluyen plasmaféresis previa, exanguinotransfusiones y antiproliferativos, así como confrontar los sueros de donante y receptor (lo que alarga el tiempo de isquemia).

Preservación

El donante debe mantenerse hemodinámicamente estable con tratamiento médico adecuado, evitando las

dosis altas de catecolaminas antes de la extracción. La protección miocárdica se efectúa con diferentes soluciones ricas en potasio, comercializadas o elaboradas por cada centro; su objetivo será conseguir una parada electromecánica eficaz y mantener adecuadas condiciones para el almacenamiento en frío; puede minimizarse el tiempo de isquemia fría realizando una reperfusión continua templada con sangre y cardioplejía durante el implante.

Técnica de extracción

La técnica debe individualizarse teniendo en cuenta la enfermedad de base del receptor. Las situaciones más complejas son: situs inversus que precisa corazones sobredimensionados, con todo el eje de cavas hasta venas yugulares y longitud máxima de vena cava inferior; en las cirugías cavopulmonares previas, ambas venas cavas deben ser preservadas, así como la máxima longitud de ramas pulmonares; y en la hipoplasia de cavidades izquierdas/reparación de arco aórtico, se necesita en la extracción la máxima extensión de arco aórtico para reparar el receptor hasta aorta descendente. Los pasos para la extracción no difieren del trasplante en adultos (heparinización, vaciamiento previo al pinzamiento y pinzamiento; hay que evitar la distensión ventricular y asegurar un enfriamiento homogéneo). El último paso, la sección de estructuras especiales según sea necesario, precisa de la coordinación con otros grupos extractores³⁵⁵.

Técnica quirúrgica

No hay acuerdo en cuanto a la mejor técnica quirúrgica para las anastomosis venosas: anastomosis auricular o anastomosis bicava³⁵⁶, aunque se prefiere ésta, ya que permite subsanar con gran facilidad la desproporción casi constante entre el corazón del donante y el del receptor; también hay que destacar las ventajas hemodinámicas y en relación con el ritmo descritas^{341,349,356}. La antelación con que el paciente entra al quirófano está en función del estado previo del receptor. Cuando está en lista en régimen ambulatorio, se debe recomendarle que viva a una distancia menor de 150 km o 2 h. Con el fin de minimizar el tiempo de isquemia, el receptor debe estar preparado antes de la llegada del corazón del donante. No se debe extraer el corazón hasta que el órgano del donante no haya llegado al quirófano³⁵⁷. Para la técnica bicava, la circulación extracorpórea (CEC) se establece mediante canulación alta de la aorta ascendente y el retorno venoso se consigue canulando ambas cavas en forma independiente, con la superior a nivel del tronco innominado; como alternativa, en reoperaciones se puede utilizar la canulación cervical o inguinal. Se coloca un drenaje en el ventrículo izquierdo canulando la vena pulmonar derecha superior, que una vez finalizada la intervención sirve para moni-

torizar la presión de llenado ventricular izquierdo. Se entra en CEC y comienza el enfriamiento sistémico hasta los 28 °C de temperatura esofágica. El descenso de la temperatura se adapta a las necesidades técnicas y llega a 16 °C de temperatura timpánica y parada cardiocirculatoria en casos de reconstrucción concomitante del arco aórtico³⁵⁸. Se disecan las reflexiones del pericardio a nivel de ambas cavas y con bisturí eléctrico se movilizan ampliamente la aorta y el tronco de la arteria pulmonar. En condiciones de extrema asepsia, el órgano se extrae de la nevera de transporte y se coloca en el campo operatorio en un recipiente con hielo *pilé*, evitando que entren en contacto directo. Se inspecciona el corazón para descartar foramen oval permeable y se administra una nueva dosis de cardioplejía. Se disecan las grandes arterias, se abre la pared posterior de la aurícula izquierda y se conecta todas las venas pulmonares entre sí. Es necesario suturar el apéndice auricular izquierdo si ha habido extracción pulmonar simultánea con neumoplejía anterógrada. Se realiza el pinzamiento aórtico y se inicia la atriotomía a nivel de la base del apéndice auricular derecho manteniendo la proximidad al surco AV; se levanta el corazón y se abre la pared de la aurícula izquierda a nivel del surco AV y después se secciona el tabique interauricular; las grandes arterias se seccionan a nivel de las válvulas sigmoideas. Se seccionan ambas venas cavas a nivel de la unión con la aurícula derecha, dejando un puente de tejido posterior para facilitar la anastomosis³⁵⁶. La aurícula izquierda se reseca hasta 3 mm de la desembocadura de las venas pulmonares. El implante se inicia en la aurícula izquierda, alineando la vena pulmonar superior izquierda con el origen del apéndice auricular izquierdo con sutura continua de polipropileno hasta completar la anastomosis. Se determina la longitud de la arteria pulmonar y se procede a anastomosarla comenzando por la pared posterior, y a continuación se anastomosa la aorta. Este orden se puede invertir para acortar el tiempo de isquemia; el procedimiento continúa con la anastomosis de la vena cava inferior (es importante el control hemostático de las venas de Tebesio) y, finalmente, se determina la longitud de la vena cava superior y se realiza la anastomosis terminoterminal alejada de su unión con la aurícula derecha (habitualmente con la aorta despinzada). Antes de despinzar, se debe reperfundir entre 5 y 10 min en función del tiempo de isquemia del injerto, se mantiene la asistolia, se recalienta suavemente el miocardio y se mantiene la presión controlada y baja y el corazón, descargado. Se retira la CEC, se colocan electrodos de marcapasos temporales auriculares y ventriculares y se cierra el esternón.

Manejo perioperatorio

Todos los pacientes deben tener optimizado antes del trasplante el tratamiento médico, antiarrítmico, anti-HTP, intervencionista, quirúrgico y, en algunos

casos, soporte cardiorrespiratorio avanzado^{359,360}. El mantenimiento en pacientes críticos requiere enfatizar la necesidad de conservar la estabilidad hemodinámica, asegurar el soporte nutricional adecuado y una exquisita política de mantenimiento de accesos vasculares. En el postoperatorio inmediato debe asegurarse la estabilidad hemodinámica, el intercambio gaseoso óptimo, la evaluación de infección y el inicio de profilaxis infecciosa y vigilancia de la toxicidad de los fármacos a dosis adecuadas, tras iniciar el protocolo inmunosupresor específico y la monitorización de signos de rechazo y disfunción del órgano. Los pacientes pediátricos se distinguen de los adultos por las complicaciones perioperatorias específicas que requieren previsión³⁴¹. En los casos de mayor tamaño del donante, puede ser necesario mantener el esternón abierto y los corazones pequeños presentan con frecuencia derrame pericárdico³⁵⁰. Hay que descartar la obstrucción del retorno venoso sistémico por persistencia de material protésico (Fontan)³⁴⁸, necesidad de interponer material-conductos (situs inversus)³⁵⁵ o, en neonatos con técnica bicava, obstrucción de la salida sistémica (cirugía del arco aórtico previa) o la persistencia de colaterales venovenosas o bronquiales. Las arritmias supraventriculares se asocian a la técnica de implante clásico. La HTA por corazones grandes se puede controlar con bloqueadores beta, IECA y antagonistas del calcio (habitualmente con amlodipino).

Se debe iniciar terapia con NO inhalado e isoproterenol en la sala de operaciones sistemáticamente, por la habitual asociación de HTP y la dificultad en el diagnóstico de la disfunción ventricular derecha. Las complicaciones respiratorias también son más frecuentes con donantes de mayor tamaño que producen compresión bronquial, con atelectasias y derrame pleural. Es posible que aparezcan quilotórax o lesión del recurrente en cardiopatías complejas con cirugías previas. Otras complicaciones que descartar son la hipomagnesemia (asociada a tacrolimus) o el hipotiroidismo subclínico. La desnutrición grave previa hace necesarios aportes nutricionales mayores, con restricción hídrica y suplementos calóricos, polivitamínicos y minerales. Las complicaciones por sangrado son más severas en los poliintervenidos, anticoagulados, antiagregados, cianóticos o con vasos colaterales; asimismo tienen más riesgo de trombosis los cianóticos o los que tienen déficit de proteínas C y S (Fontan). Hay que anticiparse en el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones, especialmente en previamente inmunodeficientes (asplenia, Di George) y tener en cuenta las enfermedades virales habituales en pediatría.

Inmunosupresión

La terapia inmunosupresora debe prevenir el rechazo agudo minimizando los riesgos infecciosos y de malignidad y la toxicidad^{341,350,361}. Los fármacos en el

TC infantil son similares a los de adultos tanto en la TI como en la de mantenimiento (corticoides, ICN, anti-metabolitos, antiproliferativos). Los protocolos han variado en el tiempo y entre distintas instituciones, y ninguno de ellos ha probado ser más eficaz que los demás. El Tac parece prevenir el rechazo recurrente y pertinaz mejor que la CsA. El MMF sí que ha demostrado mayor eficacia que la AZA. Los nuevos fármacos antiproliferativos Inh-mTOR (sirolimus, everolimus) han demostrado con respecto a AZA más eficacia en prevenir la EVI, disminuir la infección por CMV y ser asimismo eficaces para prevenir el rechazo agudo. La TI se utiliza para retrasar el inicio de los ICN y evitar la disfunción renal en el postoperatorio inmediato. Los anticuerpos monoclonales anti-CD25 (basiliximab, daclizumab) prácticamente han sustituido a los clásicos como timoglobulina, ATGAM y OKT3 por su mejor tolerabilidad. Como terapia de mantenimiento se utilizan y aceptan en el TC infantil diversas combinaciones^{341,350}: inicialmente, triple terapia con un ICN asociado a AZA o MMF y corticoides. Tras 6 meses sin evidencia de rechazo, se recomienda retirar los corticoides y mantener doble terapia, generalmente con MMF de segundo fármaco. En algunos casos se puede llegar a la monoterapia, con mayor experiencia con tacrolimus solo. Sirolimus o everolimus se usan en insuficiencia renal por nefrotoxicidad, malignidad y/o EVI (junto con disminución o incluso retirada de ICN). Las perspectivas futuras se encaminan a la utilización de everolimus o sirolimus desde el momento del trasplante asociados a ICN. Hay varios estudios multicéntricos en marcha para demostrar que previenen el rechazo agudo y la EVI y disminuyen la incidencia de infección por CMV. La búsqueda de nuevas estrategias de tolerancia inmunitaria para retirar la inmunosupresión crónica están en fase experimental.

Rechazo agudo

La fisiopatología del rechazo cardíaco solamente difiere de la de los adultos en la evidencia indirecta de que la respuesta inmunitaria al injerto es menor en neonatos y lactantes. Hay menor necesidad de inmunosupresión en los menores de 1 año. La mayor frecuencia de rechazo agudo ocurre en el primer año tras el trasplante. Sin embargo, después también hay un 25% de rechazos agudos tardíos, cuyo principal factor de riesgo es el rechazo durante el primer año. Esta situación aumenta la mortalidad a largo plazo (un 25% de los pacientes que experimentan rechazo tardío fallecen)³⁶¹.

El diagnóstico de rechazo³⁶² basado en la BEM sigue la misma clasificación que en adultos. El procedimiento se realiza vía venosa femoral o yugular, con pocas complicaciones en centros con experiencia³⁶³. Se realizan con menor frecuencia en niños pequeños por la necesidad de anestesia general, hospitalización y la pérdi-

da potencial del acceso venoso. No se realizan sistemáticamente el primer año a receptores menores de 1 año, a excepción de alta sospecha de rechazo. En niños mayores, aunque hay controversia, el calendario de BEM incluye la realización más frecuente durante los primeros 3 meses y posteriormente a los 6 meses y al año, con realización posterior de BEM anual junto con coronariografía³⁶⁴. Se recomienda realizar una BEM a los 7-15 días de un episodio de rechazo para confirmar su resolución y tras retirar definitivamente los corticoides. La clínica asociada al rechazo es inespecífica: irritabilidad, malestar, pérdida de apetito y fiebre, así como alteraciones del ritmo inespecíficas o disminución de voltajes en ECG. Aunque es infrecuente, el rechazo con repercusión hemodinámica severa con signos de bajo gasto o alteración severa de la contractilidad en ecocardiografía requiere tratamiento contra el rechazo incluso sin BEM. La ecocardiografía realizada seriadamente tiene gran utilidad para detectar el rechazo³⁶⁵, y se ha descrito parámetros que vigilar, como el incremento en la masa ventricular izquierda, el empeoramiento de las funciones sistólica y diastólica, el derrame pericárdico de nueva aparición y la insuficiencia mitral mayor o de nueva aparición. Los criterios clínicos y ecocardiográficos pueden ayudar tanto a limitar como a indicar la biopsia. Otros métodos en investigación son los registros electromiográficos y los test de expresión génica de linfocitos (Genzyme).

Los corticoides a dosis elevadas son los agentes de primera línea para el tratamiento del rechazo³⁶⁶. En el rechazo que ocurre en los primeros 3 meses del trasplante, el rechazo de grado 3B o mayor y el rechazo con deterioro hemodinámico, se utiliza metilprednisolona intravenosa a dosis de 10-15 mg/kg/día, en dosis única, durante 3-5 días. Se continúa con prednisona a 1 mg/kg/día y reducción paulatina hasta la dosis previa al rechazo. En el resto de los casos se puede realizar tratamiento oral ambulatorio con 2-3 mg/kg/día, en dosis única, durante 3 días, seguido de reducción gradual de corticoides o restitución directa de la dosis de corticoides previa. En caso de rechazo recurrente o persistente con deterioro hemodinámico, se puede añadir anticuerpos policlonales (ATGAM, timoglobulina) o monoclonales (OKT3) al tratamiento con corticoides. En caso de rechazo persistente, recurrente o con deterioro hemodinámico, se debe considerar un cambio en la inmunosupresión de base: ajuste de dosis de los ICN, cambio de CsA a Tac o viceversa, cambio de AZA a MMF y/o asociación de sirolimus o everolimus, así como no retirar o reintroducir los corticoides. Otras terapias alternativas en el rechazo agudo resistente o recurrente son la irradiación total linfóide³⁶⁷ y la plasmaféresis asociada a inmunoglobulina intravenosa o ciclofosfamida¹¹⁰. Esta combinación también se ha usado para el tratamiento del rechazo humoral¹¹⁰. En la tabla 14 se recogen las dosis y concentraciones de los fármacos inmunosupresores utilizados en pediatría^{110,367-371}.

TABLA 14. Dosificación de inmunosupresores en pediatría

Fármaco	Dosis	Concentraciones	Comentario
Ciclosporina A (Sandimum Neoral comprimidos y suspensión)	Momento del TC: 10-20 mg/kg/día cada 12 h Mantenimiento: 4-10 mg/kg/día cada 12 h	0-3 meses: 250-300 ng/ml Concentración: 100-150 ng/ml	Determinación C2 (2 h tras la administración): mejor ajuste dosis
Tacrolimus suspensión (0,5 mg/ml) y comprimidos 0,5 mg, 1 mg y 5 mg	Momento del TC: 0,3 mg/kg/día cada 12 h Mantenimiento: 0,05-0,3 mg/kg/día cada 12 h	0-1 mes: monoterapia: 15-30 ng/ml; doble terapia: 10-15 ng/ml Concentración: 5-10 ng/ml	Uso cada vez mayor Preparación hospitalaria (suspensión)
Azatioprina (comprimidos 50 mg)	Momento del TC: 2-3 mg/kg/día cada 24 h Mantenimiento: 1-2 mg/kg/día cada 24 h	Sin determinaciones	
Micofenolato mofetilo (suspensión y comprimidos de 250/500 mg)	Dosis: 600 mg/m ² /día cada 12 h o 25-50 mg/kg/día cada 12 h	Concentración: 2-5 ng/ml (difíciles de conseguir en lactantes y niños pequeños)	Absorción variable. Mayor eficacia que la azatioprina
Sirolimus (suspensión y comprimidos 1 y 2 mg)	Dosis: 1-3 mg/m ² /día cada 24 h	Concentración: 5-10 ng/ml	Dispensación hospitalaria. Uso compasivo
Everolimus (comprimidos y tabletas)	Dosis: 0,8 mg/m ² /dosis (máximo 0,75 mg) cada 12 h	Concentración: 3-8 ng/ml	Iguals indicaciones que para sirolimus
Basiliximab	Dosis: 12 mg/m ² , (máximo 20 mg) iv, días 0 y 4. ^o post-TC	No	Uso creciente. Preferido a daclizumab (mayor comodidad y más económico)
Daclizumab	1 mg/kg/dosis iv semanal (5 dosis)	No	
Timoglobulina	1,5 mg/kg/dosis infusión iv 5-7 días		Tratamiento del rechazo
ATGAM	15 mg/kg/día infusión iv 5-7 días		Tratamiento del rechazo

TC: trasplante cardíaco.

Complicaciones a largo plazo

Enfermedad vascular del injerto

La EVI se caracteriza por un engrosamiento progresivo y difuso de la íntima arterial, tanto de arterias coronarias epicárdicas como intramiocárdicas^{186,372}. Es la causa principal de morbilidad y mortalidad tanto en niños como adultos después del primer año del trasplante. Causa el 19,1% de la mortalidad entre 1 y 3 años del trasplante, el 36,7% entre 3 y 5 años y el 28,1% después de los 5 años³⁴².

El método de diagnóstico estándar es la coronariografía. Ésta se recomienda con carácter anual especialmente en niños mayores y en los primeros años de seguimiento. La incidencia de EVI angiográfica en adultos es del 10% y el 50% al año y a los 5 años del trasplante¹⁸⁶. La incidencia en niños es del 7,5-23%³⁷³⁻³⁷⁵. El registro pediátrico de la ISHLT muestra una incidencia del 10,9% a los 5 años y del 12,8% a los 8 años³⁴².

La IVUS se ha convertido en el método diagnóstico más sensible y más fiable. La experiencia en niños es muy limitada por motivos técnicos; al igual que en adultos, es mucho más frecuente si se usa la IVUS como método diagnóstico en vez de la angiografía: un 38-74% a los 3 y a los 5 años³⁷³ frente al 11-23%^{342,374}. La incidencia en trasplantados en el primer año de la vida parece menor que en edades posteriores³⁷⁶. Los factores de riesgo que se han relacionado con la EVI son: tiempo transcurrido desde el trasplante³⁷³, historia de rechazo en el primer año tras el trasplante, aparición de rechazos tardíos, infección por CMV e hipercolesterolemia^{201,373}. La utilización de estatinas se ha relacionado con disminución de la EVI también en niños³⁷⁷ y muchos grupos las utilizan por sistema.

La mortalidad de los pacientes con enfermedad vascular del injerto es alta¹⁸⁶ tanto por disfunción ventricular progresiva como por muerte súbita. En la actualidad no es uniforme la actitud ante lesiones coronarias severas: algunos grupos recomiendan retrasplante si las le-

siones son severas, por la alta incidencia de muerte súbita en ese grupo, y otros únicamente si se asocian con datos de disfunción del injerto o isquemia inducible³⁷⁸.

La técnica más prometedora de estudio no invasivo para detectar isquemia es la ecocardiografía de esfuerzo con dobutamina³⁷⁹. En los estudios iniciales se ha demostrado también en niños³⁷⁹ que un estudio positivo es predictivo de mala evolución (aparición de eventos severos durante el seguimiento). La detección precoz de EVI con pruebas no invasivas permitiría establecer cambios en el tratamiento que podrían contribuir a mejorar el pronóstico de estos pacientes³⁸⁰.

Aunque el único tratamiento eficaz de la EVI establecida es el trasplante, es posible que la utilización de regímenes inmunosupresores alternativos retrase su evolución. Por otra parte, el papel de los procedimientos intervencionistas es limitado debido al carácter difuso de las lesiones. Se ha descrito una menor incidencia de EVI en series de adultos tratados con combinaciones de calcineurínicos con MMF²³⁴ o con sirolimus o everolimus¹⁴² en vez de AZA. Están en curso estudios comparativos entre Tac/CsA y MMF o everolimus.

Insuficiencia renal

Los datos del registro de la ISHLT³⁴² muestran una alteración de la FR del 9,9% a los 5 años y del 10,3% a los 8 años y una afección grave ($Cr > 2,5$ mg/dl) del 0,8 y del 0,6%, respectivamente. El 1,5% requiere diálisis y el 0,6% ha precisado trasplante renal a los 8 años de seguimiento. En estudios de seguimiento a más de 10 años del trasplante, se ha referido un riesgo de tener una cifra $Cr > 2,5$ mg/dl de un 6,8-11%^{381,382}.

La alteración de la FR tiene relación con la utilización de calcineurínicos. Se ha relacionado la alteración tardía de la FR con la concentración de CsA en los primeros meses tras el trasplante³⁸¹. La determinación de Cr no es un buen marcador de insuficiencia renal y se debe determinar el aclaramiento de Cr si hay sospecha de insuficiencia renal. Probablemente, el mejor indicador de probabilidad de insuficiencia renal tardía sea el aclaramiento de Cr al año del trasplante³⁸². Las estrategias de tratamiento de los niños con insuficiencia renal van encaminados a reducir las dosis de calcineurínicos y asociar MMF o sirolimus/everolimus^{383,384}.

Diabetes

La incidencia de DM en general es baja si se utilizan regímenes inmunosupresores con CsA^{342,385}. Su incidencia es mayor con tratamientos con tacrolimus³⁸⁶, especialmente si se asocian a corticoides.

Tumores y síndrome linfoproliferativo

Los datos de la ISHLT muestran una ausencia de enfermedad tumoral $> 90\%$ a los 7 años del trasplan-

te³⁴². Los tumores más frecuentes son los SLP relacionados con primoinfección por virus de Epstein-Barr, por lo que la incidencia es mayor en niños que en adultos³⁵⁰. Hasta un 63% de las primoinfecciones pueden desembocar en un SLP, frente a un 5% en pacientes previamente seropositivos³⁸⁷. En la mitad de los pacientes tiene una localización otorrinolaríngea e histológicamente corresponden a hiperplasias de células plasmáticas con curso benigno y buena respuesta terapéutica en la mayoría de las ocasiones. Otras formas más graves de SLP son los linfomas de células B polimorfos o monomorfos, generalmente con afección sistémica. El tratamiento recomendado es la reducción de la inmunosupresión y tratamiento antiviral con ganciclovir o aciclovir. Tanto el everolimus como el rituximab pueden ser de utilidad en estos casos³⁸⁸.

El papel de la infección por virus de Epstein-Barr en el desarrollo de SLP hace necesario un protocolo de diagnóstico, especialmente en receptores seronegativos. En los pacientes con seroconversión se debe buscar infección activa por medio de PCR y realizar estudios de cribado de tumores que incluyan valoración otorrinolaringológica y pruebas de imagen: ecografía abdominal y tomografía computarizada toracoabdominal.

Crecimiento y complicaciones óseas

Hay pocos datos en niños con TC sobre crecimiento lineal, estatura adulta y masa ósea máxima³⁸⁹. En niños con trasplante de órganos sólidos, existen predictores de retraso del crecimiento como la estatura en el momento del trasplante o enfermedad crónica con desnutrición grave o disfunción renal tras el trasplante. Pocas veces hay alteraciones óseas graves como fracturas o necrosis avascular. Es difícil evaluar la osteopenia y se debe realizar densitometrías (DEXA), cuya interpretación tiene limitaciones en pediatría, así como estudios seriados de la FR y el metabolismo del calcio, el fósforo, el magnesio, la vitamina D y la paratirina. Como medidas profilácticas más importantes se recomienda incentivar la actividad física, reducir o retirar los esteroides, evitar la insuficiencia renal por calcineurínicos tras el trasplante y dar suplementos de calcio y vitamina D (según estudios analíticos y en caso de mantener los corticoides). La utilización de bisfosfonatos requiere investigación.

Vacunación

La vacunación previa al trasplante es fundamental debido a las limitaciones que existen tras el TC. Se debe extender esta estrategia a toda la familia y los convivientes habituales, revisando el calendario vacunal de éstos y actualizándolo si es necesario.

CALENDARIO VACUNAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2005 Comité Asesor de Vacunas										
VACUNAS	EDAD									
	0 mes	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses	15-18 meses	24 meses	3-6 años	11-12 años	13-16 años
Hepatitis B ¹ (madres HBsAg[-])	HB ²	HB ^{2,3}	HB ³	HB ^{2,3}					HB ⁴	
Difteria, tétanos, tos ferina ⁵		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa		dTpa ¹²
Poliomielitis ⁶		VPI	VPI	VPI		VPI				
<i>H. influenzae</i> b ⁷		Hib	Hib	Hib		Hib				
Meningococo C ⁸		MC	MC	MC ⁸	MC ⁸					
Sarampión, rubéola, parotiditis ⁹					TV			TV		
Varicela ¹⁰					Var				Var ¹⁰	
Neumococo ¹¹		Pn7v	Pn7v	Pn7v	Pn7v					

Fig. 2. Vacunaciones. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2005³⁹⁰.

- Se pueden emplear 2 pautas de vacunación: a) con inicio al nacimiento y continuación a los 2 y 6 meses de edad; b) con inicio a los 2 meses y continuación a los 4 y 6 meses. Los hijos de madres con antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) deben recibir una dosis de vacuna junto con 0,5 ml de gammaglobulina antihepatitis B en sitios anatómicos diferentes y dentro de las primeras 12 h de vida. La segunda dosis se administrará al mes de vida y la tercera a los 6 meses. En casos de que no se conozca el HBsAg de la madre, se deberá administrar la vacuna al nacimiento e investigar, de manera que en caso de ser positivo pueda administrarse la gammaglobulina antihepatitis B en la primera semana de vida.
- Pauta 0-2-6 meses de vacuna contra la hepatitis B.
- Pauta 2-4-6 meses de vacuna contra la hepatitis B.
- Vacunación a los niños de 11-12 años pertenecientes a cohortes no vacunadas en el primer año de vida. Se empleará la pauta 0-1-6 meses.
- Difteria, tétanos y pertussis acelular en todas las dosis. Administrar la cuarta dosis a los 6 años.
- Poliomielitis inactivada en todas las dosis. Bastan 4 dosis.
- Vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo B.
- Vacuna conjugada contra *Neisseria meningitidis* C. Los últimos datos epidemiológicos aconsejan administrar una dosis de recuerdo en el segundo año de vida, independientemente de las dosis recibidas en la primovacación; ésta se puede realizar con 2 dosis de Neis Vac-C[®] o con 3 dosis de Meningitec[®]. Se aconseja extender la vacunación a adolescentes y adultos jóvenes.
- Sarampión, rubéola y parotiditis: triple viral. La segunda dosis se administrará al inicio de la escolarización. En caso de que no se haya aplicado la segunda dosis, se completará el esquema en la visita de los 11-12 años.
- Varicela: el Comité Asesor de Vacunas recomienda la vacunación universal de niños sanos a la edad de 12-15 meses. A partir de esa edad, vacunación selectiva de niños susceptibles. Se administrará una sola dosis, salvo en los mayores de 13 años, a quienes se deberá administrar 2 dosis separadas por 4-8 semanas.
- Vacuna antineumocócica conjugada heptavalente: pauta 2-4-6 meses con una dosis de recuerdo en el segundo año de vida.
- Vacunación a los 13 años con vacuna difteria, tétanos, pertussis de adultos (baja carga antigénica) (dTpa) con el fin de prolongar la inmunidad contra esos antígenos; administrar una dosis cada 10 años en la edad adulta.

Antes del trasplante

Se debe actualizar y completar el calendario vacunal habitual recomendado por la Asociación Española de Pediatría³⁹⁰ al menos 14 días antes del trasplante, y se puede utilizar pautas de vacunación rápidas con combinaciones de vacunas para disminuir el número de inyecciones. Se debe realizar estudios serológicos en niños mayores de 12 meses, con títulos de anticuerpos contra parotiditis, sarampión, rubéola, varicela y hepatitis B³⁹¹. Se debe vacunar contra varicela (Varilrix), que sólo está incluida en algunas comunidades autónomas. Esta vacuna se debe dar a los niños con serología negativa no vacunados previamente, al menos 4 semanas antes del trasplante. La vacuna triple viral (TV) debe darse también con 1 mes de antelación a los niños que no tengan al menos 2 dosis previas o la serología sea negativa. El riesgo de infección severa por neumococo es alta, incluso mayor que en los esplenectomizados. Se utiliza la vacunación antineumocócica conjugada heptavalente (Pn7v) para menores de 2 años y la vacuna 23-valente de polisacáridos (Pn23v) en 1 dosis para mayores de 2 años. Para la hepatitis B se realizará revacunación si la serología previa de confirmación es negativa. Se recomienda vacunar también contra hepatitis A. La vacuna de la gripe se debe aplicar en las temporadas de riesgo y se debe revacunar con vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y *Neisseria meningitidis* C (MC) a todos los niños mayores.

Postrasplante

Se comenzará, en los casos no vacunados antes del trasplante, tras la reducción del tratamiento inmunosupresor (6 meses para las vacunas contra hepatitis B, Pn, MC, Hib, DTP o Td, VPI y 1 año para gripe) con la limitación de una menor respuesta protectora. Se deberá hacer estudios serológicos en casos concretos (hepatitis B). La norma general posterior será seguir el calendario habitual (fig. 2) según edad, excepto para vacunas vivas (triple viral y poliomielitis oral, que ya se ha sustituido en el calendario habitual por VPI).

Se recomienda también la profilaxis con anticuerpo monoclonal humanizado palivizumab para prevenir las infecciones por virus respiratorio sincitial en menores de 2 años, en la estación de riesgo (octubre a marzo), tanto antes como después del trasplante. La profilaxis contra CMV se basa en la utilización de ganciclovir o valganciclovir en situaciones de pacientes con donante infectado por CMV o sin determinación y receptor negativo. Se puede asociar también anticuerpos policlonales (Citotect) en situaciones especiales. Esta misma combinación parece que tendría un papel en la prevención de la infección por virus de Epstein-Barr. En caso de contacto con varicela, si el niño no había sido vacunado y no tiene anticuerpos previos, se administrará

gammaglobulina específica contra varicela y aciclovir (20 mg/kg/día en 4 dosis 5 días).

AGRADECIMIENTOS

A Carmen Castelain y a Mercedes Giménez por su ayuda en la coordinación de la Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco.

BIBLIOGRAFÍA

- Hunt SA. Taking heart —cardiac transplantation past, present, and future. *N Engl J Med*. 2006;355:231-5.
- Almenar L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XVII Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante Cardíaco y otras alternativas terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1283-91.
- Almenar L, Alonso-Pulpón L, Crespo-Leiro MG, Arizón JM, González-Vílchez F, Palomo J, et al. Influence of donor and recipient characteristics on recipient survival: an analysis of data in the Spanish Heart Transplantation Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2005;25:S58-9.
- Taylor D, Edwards L, Boucek M, Trulock E, Waltz D, Keck B, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report —2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:869-79.
- Trulock E, Edwards L, Taylor D, Boucek M, Keck B, Hertz M. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report —2005. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:956-67.
- Hunt SA. 24th Bethesda Conference: Cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1-64.
- Crespo-Leiro M, Paniagua-Martín M, Muniz J, Marzoa R, Pinon P, Rodríguez J, et al. Long-term results of heart transplant in recipients older and younger than 65 years: A comparative study of mortality, rejections, and neoplasia in a cohort of 445 patients. *Transplant Proc*. 2005;37:4031-2.
- McCarthy J, McCarthy P, Massad M, Cook D, Smedira N, Kasirajan V, et al. Risk factors for death after heart transplantation: does a single-center experience correlate with multicenter registries? *Ann Thorac Surg*. 1998;65:1574-8.
- Borkon A, Muehlebach G, Jones P, Bresnahan DJ, Genton R, Gorton M, et al. An analysis of the effect of age on survival after heart transplant. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18:668-74.
- Favaloro R, Díez M, Bertolotti C, Gómez C, Favaloro L, Abud J, et al. Orthotopic heart transplantation in elderly patients: a 10-year experience at a single center. *Transplant Proc*. 2004;36:1692-94.
- Fonarow G. How old is too old for heart transplantation? *Curr Opin Cardiol*. 2000;15:97-103.
- Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates —2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:1024-42.
- Nohria A, Lewis E, Stevenson L. Medical management of advanced heart failure. *JAMA*. 2002;287:628-40.
- Crespo-Leiro M, Paniagua-Martín M. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria o avanzada. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:869-83.
- Levy D, Kenchaiah S, Larson M, Benjamin E, Kupka M, Ho K, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1397-402.
- Deng M, De Meester J, Smits J, Heinecke J, Scheld H, Group. obotCOaCPiTCS. Effect of receiving a heart transplant: analysis

- of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by a heart failure severity. *BMJ*. 2000;321:540-5.
17. Aaronson K, Schwartz J, Chen T, Wong K, Goin J, Mancini D. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 1997;95:2660-7.
 18. Mancini D, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83:778.
 19. Lim E, Large S, Wallwork J, Parameshwar J. Candidate selection for heart transplantation in the 21st Century. *Curr Opin Organ Transplant*. 2002;7:221-5.
 20. Hunt S, Abraham W, Chin M, Feldman A, Francis G, Ganiats T, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112:e154-235.
 21. Moraes D, Colucci W, Givertz M. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation*. 2000;102:1718-23.
 22. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inerra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:193-8.
 23. Taylor D, Edwards L, Boucek M, Trulock E, Deng M, Keck B, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult heart transplant report —2005. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:945-55.
 24. Klotz S, Deng M, Hanafy D, Schmid C, Stypmann J, Schmidt C, et al. Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates —pretransplant evaluation and outcome after orthotopic heart transplantation. *Eur Heart J*. 2003;5:645-53.
 25. Sablotzki A, Hentschel T, Gruenig E, Schubert S, Friedrich I, Muhling J, et al. Hemodynamic effects of inhaled aerosolized iloprost and inhaled nitric oxide in heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22:746-52.
 26. Angel Gómez-Sánchez M, Sáenz de la Calzada C, Escribano Subías P, Francisco Delgado Jiménez J, Lázaro Salvador M, Albarrán González A, et al. Pilot assessment of the response of several pulmonary hemodynamic variables to sublingual sildenafil in candidates for heart transplantation. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:615-7.
 27. Salzberg S, Lachat M, Von Harbou K, Zund G, Turina M. Normalization of high pulmonary vascular resistance with LVAD support in heart transplantation candidates. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:222-5.
 28. Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler R. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:923-31.
 29. Morgan J, John R, Weinberg A, Colletti N, Mancini D, Edwards N. Heart transplantation in diabetic recipients: A decade review of 161 patients at Columbia Presbyterian. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:1486-92.
 30. Czerny M, Sahin V, Fasching P, Zuckermann A, Zimpfer D, Kilo J, et al. The impact of diabetes mellitus at the time of heart transplantation on long-term survival. *Diabetologia*. 2002;45:1498-508.
 31. Costanzo M, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell J, Driscoll D, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92:3593-612.
 32. Castro P, Bourge R, Jalil J, Martínez J. Selección y evaluación de pacientes candidatos a trasplante cardíaco. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:804-16.
 33. Dillon T, Sullivan M, Schatzlein M, Peterson A, Scheeringa R, Clark WJ, et al. Cardiac transplantation in patients with preexisting malignancies. *Transplantation*. 1991;52:82-5.
 34. Cimato T, Jessup M. Recipient selection in cardiac transplantation: contraindications and risk factors for mortality. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:1161-73.
 35. Shapiro P, Williams D, Foray A, Gelman I, Wukich N, Sciacca R. Psychosocial evaluation and prediction of compliance problems and morbidity after heart transplantation. *Transplantation*. 1995;60:1462-6.
 36. Adajar F, Lawless C, Malinowska K. Outcome of heart transplant in patients with renal insufficiency. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:248.
 37. Loria K, Salinger M, Frohlich T, Arentzen C, Alexander JJ, Anderson R. Right lower lobectomy for pulmonary infarction before orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1991;10:325-8.
 38. Tzakis A, Cooper M, Dummer J, Ragni M, Ward J, Starzl T. Transplantation in HIV+ patients. *Transplantation*. 1990;49:354-8.
 39. Hosenpud J, Pamidi S, Fiol B, Cinquegrani M, Keck B. Outcomes in patients who are hepatitis B surface antigen-positive before transplantation: an analysis and study using the joint ISHLT/UNOS thoracic registry. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:781-5.
 40. Castella M, Tenderich G, Koerner M, Arusoglu L, El-Banayosy A, Schulz U, et al. Outcome of heart transplantation in patients previously infected with hepatitis C virus. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:595-8.
 41. O'Connell J, Dec G, Goldenberg I, Starling R, Mudge G, Augustine S, et al. Results of heart transplantation for active lymphocytic myocarditis. *J Heart Transplant*. 1990;9:351-5.
 42. Aaronson K, Patel H, Pagani F. Patient selection for left ventricular assist device therapy. *Ann Thorac Surg*. 2003;75 Suppl 6:S29-35.
 43. Kocher A, Ankersmit J, Khazen C, Ofner P, Zuckermann A, Grimm M, et al. Effect of obesity on outcome after cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 1999;31:3187-9.
 44. Baron O, Trochu J, Treilhaud M, Al Habash O, Remadi J, Petit T, et al. Cardiac transplantation in patients over 60 years of age. *Transplant Proc*. 1999;31:75-8.
 45. Baran D, Galin I, Courtney M, Correa R, Chan M, Spielvogel D, et al. Cardiac transplantation in the older recipient: excellent long-term survival based on pretransplant screening. *Transplant Proc*. 2003;35:2465-7.
 46. John R, Lietz K, Schuster M, Mancini D, Naka Y, Oz M, et al. Older recipient age is associated with reduced alloreactivity and graft rejection after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:212.
 47. Kushwaha S, Fallon J, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997;336:267-75.
 48. Srivastava R, Keck B, Bennett L, Hosenpud J. 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;70:606-12.
 49. John R, Chen J, Weinberg A, Oz M, Mancini D, Itescu S, et al. Long-term survival after cardiac retransplantation: a twenty-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:543-55.
 50. Ceriani R, Mazzoni M, Bortone F, Gandini S, Solinas C, Susini G, et al. Application of the sequential organ failure assessment score to cardiac surgical patients. *Chest*. 2003;123:1229-39.
 51. Geppert A, Steiner A, Zorn G, Delle-Karh G, Koreny M, Haumer M, et al. Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma levels of interleukin-6. *Crit Care Med*. 2002;30:1987-94.

52. Geppert A, Huber K. Inflammation and cardiovascular diseases: lessons that can be learned for the patient with cardiogenic shock in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10:347-53.
53. Jessup M, Brozena S. Epilogue: support devices for end stage heart failure. *Cardiol Clin*. 2003;21:135-9.
54. Samuels L, Darze E. Management of acute cardiogenic shock. *Cardiol Clin*. 2003;21:43-9.
55. Kirklin J, McGiffin D, Young J. The donor heart. En: Kirklin JK, McGiffin D, Young J, editores. *Heart transplantation*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. p. 293-338.
56. Baldwin J, Anderson J, Boucek M, Bristow M, Jennings B, Ritsch MJ, et al. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 2: Donor guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:15-20.
57. Zaroff J, Rosengard B, Armstrong W, Babcock W, D'Alessandro A, Dec G, et al. Consensus conference report: maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations, March 28-29, 2001, Crystal City, Va. *Circulation*. 2002;106:836-41.
58. Zaroff J, Babcock W, Shiboski S, Solinger L, Rosengard B. Temporal changes in left ventricular systolic function in heart donors: results of serial echocardiography. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:383-8.
59. De Mattos A, Head M, Everett J, Hosenpud J, Hershberger R, Cobanoglu A, et al. HLA-DR mismatching correlates with early cardiac allograft rejection, incidence, and graft survival when high-confidence-level serological DR typing is used. *Transplantation*. 1994;57:626-30.
60. Opelz G, Wujciak T. The influence of HLA compatibility on graft survival after heart transplantation. The Collaborative Transplant Study. *N Engl J Med*. 1994;330:816-9.
61. Morgan J, John R, Weinberg A, Kherani A, Colletti N, Vigilance D, et al. Prolonged donor ischemic time does not adversely affect long-term survival in adult patients undergoing cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1624-33.
62. Del Rizzo D, Menkis A, Pflugfelder P, Novick R, McKenzie F, Boyd W, et al. The role of donor age and ischemic time on survival following orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18:310-9.
63. Michel P, Vial R, Rodriguez C, Ferrera R. A comparative study of the most widely used solutions for cardiac graft preservation during hypothermia. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:1030-9.
64. Garlicki M. May preservation solution affect the incidence of graft vasculopathy in transplanted heart? *Ann Transplant*. 2003;8:19-24.
65. Faggian G, Forni A, Mazzucco A. Donor organ preservation in high-risk cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36:617-9.
66. Rodeheffer R, Naftel D, Stevenson L, Porter C, Young J, Miller L, et al. Secular trends in cardiac transplant recipient and donor management in the United States, 1990 to 1994. A multi-institutional study. *Cardiac Transplant Research Database Group. Circulation*. 1996;94:2883-9.
67. Bourge R, Kirklin J, Thomas K, Czerska B, Lee F, Kasper E, et al. The emergence of co-morbid diseases impacting survival after cardiac transplantation, a ten year multi-institutional experience. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:167-8.
68. Solomon N, McGiven J, Alison P, Ruygrok P, Haydock D, Coverdale H, et al. Changing donor and recipient demographics in a heart transplantation program: influence on early outcome. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:2096-102.
69. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant*. 1990;9:587-93.
70. Rodríguez E. The pathology of heart transplant biopsy specimens: revisiting the 1990 ISHLT working formulation. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:3-15.
71. Winters G, Marboe C, Billingham M. The International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for heart transplant biopsy specimens: clarification and commentary. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17:754-60.
72. Crespo-Leiro M, Veiga-Barreiro A, Doménech N, Paniagua M, Piñón P, González-Cuesta M, et al. Humoral heart rejection (severe allograft dysfunction with no signs of cellular rejection or ischemia): incidence, management and the value of C4d for diagnosis. *Am J Transplant*. 2005;5:2560-4.
73. Rodríguez E, Skojec D, Tan C, Zachary A, Kasper E, Conte J, et al. Antibody-mediated rejection in human cardiac allografts: evaluation of immunoglobulins and complement activation products C4d and C3d as markers. *Am J Transplant*. 2005;5: 2778-85.
74. Duong Van Huyen J, Fornes P, Guillemin R, Amrein C, Chevalier P, Latremouille C, et al. Acute vascular humoral rejection in a sensitized cardiac graft recipient: diagnostic value of C4d immunofluorescence. *Hum Pathol*. 2004;35:385-8.
75. 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.
76. Reed EF, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Kobashigawa JA, Reinsmoen NL, et al. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:153-9.
77. Billingham M. Cardiac transplant pathology. En: Hammond EH, editor. *Solid organ transplantation pathology*. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 69-91.
78. Joshi A, Masek M, Brown B, Weiss L, Billingham M. "Quilty" revisited: A 10-year perspective. *Hum Pathol*. 1995;26:547-57.
79. Moloney E, Egan J, Kelly P, Wood A, Cooper LJ. Transplantation for myocarditis: a controversy revisited. *J Heart Lung Transplant*. 1995;24:1103-10.
80. Barbers R. Role of transplantation (lung, liver, and heart) in sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 1997;18:865-74.
81. Aull M, Buell J, Trofe J, First M, Alloway R, Hanaway M, et al. Experience with 274 cardiac transplant recipients with post-transplant lymphoproliferative disorder: a report from the Israel Penn International Transplant Tumor Registry. *Transplantation*. 2004;78:1676-82.
82. Caves P, Schulz W, Dong EJ, Stinson E, Shumway N. New instrument for transvenous cardiac biopsy. *Am J Cardiol*. 1974; 33:264-7.
83. Winters G, Loh E, Schoen F. Natural history of focal moderate cardiac allograft rejection. Is treatment warranted? *Circulation*. 1995;91:1975-80.
84. Mills R, Naftel D, Kirklin J, Van Bakel A, Jaski B, Massin E, et al. Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multiinstitutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate. *Cardiac Transplant Research Database. J Heart Lung Transplant*. 1997;16:813-21.
85. Mehra M, Uber P, Vivekananthan K, Solis S, Scott R, Park M, et al. Comparative beneficial effects of simvastatin and pravastatin on cardiac allograft rejection and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1609-14.
86. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1995;333:621-7.
87. Calvino-Santos R, Crespo-Leiro M, Vázquez-Rodríguez J, Salgado-Fernández J, Vázquez-González N, Paniagua-Martín M, et al. Deep vein thrombosis after transfemoral endomyocardial biopsy in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:643-4.
88. Tucker PN, Jin B, Gaos C, Radovancevic B, Frazier O, Wilansky S. Flail tricuspid leaflet after multiple biopsies following orthotopic heart transplantation: echocardiographic and hemodynamic correlation. *J Heart Lung Transplant*. 1994;13:466-72.
89. Chan M, Giannetti N, Kato T, Kornbluth M, Oyer P, Valantine H, et al. Severe tricuspid regurgitation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:709-17.

90. Vázquez de Prada J. Revisión crítica de la biopsia endomiocárdica en el trasplante cardíaco. *Rev Esp Cardiol.* 1995;48 Supl 7:86-91.
91. Kemkes B, Schutz A, Engelhardt M, Brandl U, Breuer M. Non-invasive methods of rejection diagnosis after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11 (4 Pt 2):S221-31.
92. Sun J, Abdalla I, Asher C, Greenberg N, Popovic Z, Taylor D, et al. Non-invasive evaluation of orthotopic heart transplant rejection by echocardiography. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:160-5.
93. Dandel M, Hummel M, Muller J, Wellnhofer E, Meyer R, Solowjowa N, et al. Reliability of tissue Doppler wall motion monitoring after heart transplantation for replacement of invasive routine screenings by optimally timed cardiac biopsies and catheterizations. *Circulation.* 2001;104 Suppl 1:I184-91.
94. Evans R, Williams G, Baron H, Deng M, Eisen H, Hunt S, et al. The economic implications of noninvasive molecular testing for cardiac allograft rejection. *Am J Transplant.* 2005;5:1553-8.
95. Mehra M. The emergence of genomic and proteomic biomarkers in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24: S213-8.
96. Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR, Billingham M, Marboe CC, Berry G, et al. Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling. *Am J Transplant.* 2006;6:150-60.
97. Kubo S, Naftel D, Mills RJ, O'Donnell J, Rodeheffer R, Cintron G, et al. Risk factors for late recurrent rejection after heart transplantation: a multiinstitutional, multivariable analysis. *Cardiac Transplant Research Database Group. J Heart Lung Transplant.* 1995;14:409-18.
98. Fyfe B, Loh E, Winters GL, Couper GS, Kartashov AI, Schoen FJ. Heart transplantation-associated perioperative ischemic myocardial injury. Morphological features and clinical significance. *Circulation.* 1996;93:1133-40.
99. Sheldon S, Hasleton P, Yonan N, Rhaman A, Deiraniya A, Campbell C, et al. Rejection in heart transplantation strongly correlates with HLA-DR antigen mismatch. *Transplantation.* 1994;58:719-22.
100. Jarcho J, Naftel D, Shroyer T, Kirklin J, Bourge R, Barr M, et al. Influence of HLA mismatch on rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study. *The Cardiac Transplant Research Database Group. J Heart Lung Transplant.* 1994;13:583-96.
101. Johnson M, Naftel D, Hobbs R, Kobashigawa J, Pitts D, Levine T, et al. The incremental risk of female sex in heart transplantation: a multiinstitutional study of peripartum cardiomyopathy and pregnancy. *Cardiac Transplant Research Database Group. J Heart Lung Transplant.* 1997;16:801-12.
102. Dew M, Kormos R, Roth L, Murali S, DiMartini A, Griffith B. Early post-transplant medical compliance and mental health predict physical morbidity and mortality one to three years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18:549-62.
103. Dobbels F, De Geest S, Van Cleemput J, Droogne W, Vanhaecke J. Effect of late medication non-compliance on outcome after heart transplantation: a 5-year follow-up. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:1245-51.
104. Rose A. Understanding the pathogenesis and the pathology of hyperacute cardiac rejection. *Cardiovasc Pathol.* 2002;11:171-6.
105. Agozzino L, Thomopoulos K, Esposito S, Agozzino M, De Vivo F, Maiello C, et al. Pathology of heart transplantation (morphological study of 1246 endomyocardial biopsies from 167 transplanted hearts). Causes of early, intermediate, and late deaths. *Pathologica.* 1999;91:89-100.
106. Hammond EH, Yowell RL, Nunoda S, Menlove RL, Renlund DG, Bristow MR, et al. Vascular (humoral) rejection in heart transplantation: pathologic observations and clinical implications. *J Heart Transplant.* 1989;8:430-43.
107. Fishbein M, Kobashigawa J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy. *Curr Opin Cardiol.* 2004;19:166-9.
108. Subherwal S, Kobashigawa J, Cogert G, Patel J, Espejo M, Oeser B. Incidence of acute cellular rejection and non-cellular rejection in cardiac transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36:3171-2.
109. Michaels P, Espejo M, Kobashigawa J, Alejos J, Burch C, Takemoto S, et al. Humoral rejection in cardiac transplantation: risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:58-69.
110. Grauhan O, Knosalla C, Ewert R, Hummel M, Loeba M, Weng Y-G, et al. Plasmapheresis and cyclophosphamide in the treatment of humoral rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:316-21.
111. Garrett HJ, Duvall-Seaman D, Hellsley B, Groshart K. Treatment of vascular rejection with rituximab in cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1337-42.
112. Aranda JJ, Scornik J, Normann S, Lottenberg R, Schofield R, Pauly D, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy for acute cardiac humoral rejection: a case report. *Transplantation.* 2002;73:907-10.
113. Gulick T, Chung M, Pieper S, Lange L, Schreiner G. Interleukin 1 and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte beta-adrenergic responsiveness. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86: 6753-7.
114. Hosenpud J, Campbell S, Mendelson D. Interleukin-1-induced myocardial depression in an isolated beating heart preparation. *J Heart Transplant.* 1989;8:460-4.
115. Sangrigoli R, Eisen H. Recovery of left ventricular function is more delayed in non-cellular rejection than cellular rejection. *Circulation.* 2000;102:11-817.
116. Lindenfeld J, Miller G, Shakar S, Zolty R, Lowes B, Wolfel E, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient: Part I: cardiac rejection and immunosuppressive drugs. *Circulation.* 2004;110:3734-40.
117. Swinnen L, Costanzo-Nordin M, Fisher S, O'Sullivan E, Johnson M, Heroux A, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med.* 1990;323:1723-8.
118. Kirklin J, Bourge R, White-Williams C, Naftel D, Thomas F, Thomas J, et al. Prophylactic therapy for rejection after cardiac transplantation. A comparison of rabbit antithymocyte globulin and OKT3. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99:716-24.
119. Chatenoud L, Ferran C, Reuter A, Legendre C, Gevaert Y, Kreis H, et al. Systemic reaction to the anti-T-cell monoclonal antibody OKT3 in relation to serum levels of tumor necrosis factor and interferon-gamma [corregido]. *N Engl J Med.* 1989; 320:1420-1.
120. Hertz M, Boucek M, Deng M, Edwards L, Keck B, Kirklin J, et al. Scientific Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the 2005 annual reports. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:939-44.
121. Higgings R, Kirklin J, Brown R, Rayburn B, Wagoner L, Oren R, et al. To induce or not to induce: do patients at greatest risk for fatal rejection benefit from cytolytic induction therapy? *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:392-400.
122. Beniaminovitz A, Itescu S, Lietz K, Donovan M, Burke E, Groff B, et al. Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody. *N Engl J Med.* 2000;342:613-9.
123. Carlsen J, Johansen M, Boesgaard S, Andersen C, Arendrup H, Aldershvilet J, et al. Induction therapy after cardiac transplantation: a comparison of anti-thymocyte globulin and daclizumab in the prevention of acute rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:296-302.
124. Campos A, Lage E, Hinojosa R, Ordoñez A, Cisneros J, Cabezon S, et al. Comparative study of muromonab-CD3 (OKT3) versus daclizumab (Zenapax) in cardiac transplantation at our center. *Transplant Proc.* 2005;37:1548-9.
125. Amlot P, Rawlings E, Fernando O, Griffin P, Heinrich G, Schreier M, et al. Prolonged action of a chimeric interleukin-2 re-

- ceptor (CD25) monoclonal antibody used in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1995;60:748-56.
126. Kirkman R, Barrett L, Gaulton G, Kelley V, Ythier A, Strom T. Administration of an anti-interleukin 2 receptor monoclonal antibody prolongs cardiac allograft survival in mice. *J Exp Med*. 1985;162:358-62.
 127. Kahan B, Rajagopalan P, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation*. 1999;67:276-84.
 128. Segovia J, Rodriguez-Lambert JL, Crespo-Leiro MG, Almenar L, Roig E, Gomez-Sanchez MA, et al. A randomized multicenter comparison of basiliximab and muromonab (OKT3) in heart transplantation: SIMCOR study. *Transplantation*. 2006;81:1542-8.
 129. Lindenfeld J, Miller G, Shakar S, Zolty R, Lowes B, Wolfel E, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient. Part II: Immunosuppressive Drugs. *Circulation*. 2004;110:3858-65.
 130. Halloran P. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351:2715-29.
 131. Borel J, Feurer C, Gubler H, Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agent Actions*. 1976;6:468-75.
 132. Goto T, Kino T, Hatanaka H, Okuhara M, Kohsaka M, Aoki H, et al. FK506: Historical perspectives. *Transplant Proc*. 1991;23:2713-7.
 133. Sarris GE, Moore KA, Schroeder JS, Hunt SA, Fowler MB, Valantine HB, et al. Cardiac transplantation: The Stanford experience in the cyclosporine era. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;108:240-52.
 134. Robbins R, Barlow C, Oyer P, Hunt S, Miller J, Reitz B. Thirty years of cardiac transplantation at Stanford university. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:939-51.
 135. Valantine H. Neoral use in the cardiac transplant recipient. *Transplant Proc*. 2000;32:S27-44.
 136. Eisen H, Hobbs R, Davis S, Carrier M, Mancini D, Smith A, et al. Safety, tolerability, and efficacy of cyclosporine microemulsion in heart transplant recipients: a randomized, multicenter, double-blind comparison with the oil-based formulation of cyclosporine —results at 24 months after transplantation. *Transplantation*. 2001;71:70-8.
 137. Ross H, Cantarovich M, Arizon J, Orus J, Straatman L, Howlett J, et al. A 12-month, multicenter, randomized, adaptive desing, open-label study to evaluate the benefit of C2-hr monitoring of neoral on safety and efficacy outcomes in the novo cardiac transplant recipients receiving Basiliximab induction: 6-month outcomes [resumen]. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24 Suppl 2:S62.
 138. Reichart B, Meiser B, Vigano M, Rinaldi M, Yacoub M, Banner R, et al. European multicenter tacrolimus heart pilot study: three year follow-up. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:249-50.
 139. Taylor D, Barr M, Radovancevic B, Renlund D, Mentzer R, Smart F. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18:336-45.
 140. Keogh A. Calcineurin inhibitors in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:S202-6.
 141. Grimm M, Rinaldi M, Yonan N, Arpesella G, Arizon Del Prado J, Pulpon L, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients—a large European trial. *Am J Transplant*. 2006;6:1387-97.
 142. Eisen H, Tuzcu E, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine von Kaeppeler H, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplants recipients. *N Engl J Med*. 2003;349:847-58.
 143. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, O'Driscoll G, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation*. 2004;110:2694-700.
 144. Cummins D, Sekar M, Halil O, Banner N. Myelosuppression associated with azathioprine-allopurinol interaction after heart and lung transplantation. *Transplantation*. 1996;61:1661-2.
 145. Ensley R, Bristow M, Olsen S, Taylor D, Hammond E, O'Connell J, et al. The use of mycophenolate mofetil (RS-61443) in human heart transplant recipients. *Transplantation*. 1993;56:75-82.
 146. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Transplantation*. 1998;66:507-15.
 147. Sánchez V, Delgado J, Blasco T, Dalmau R, Morales J, Escribano P, et al. Benefits of mycophenolate mofetil in cardiac transplant recipients with cyclosporine-induced nephropathy. *Transplant Proc*. 1999;31:2515-6.
 148. Angermann C, Stork S, Costard-Jackle A, Dengler T, Siebert U, Tenderich G, et al. Reduction of cyclosporine after introduction of mycophenolate mofetil improves chronic renal dysfunction in heart transplant recipients, the IMPROVED multi-centre study. *Eur Heart J*. 2004;25:1626-34.
 149. Groetzner J, Meiser B, Landwehr P, Buehse L, Mueller M, Kaczmarek I, et al. Mycophenolate mofetil and sirolimus as calcineurin inhibitor-free immunosuppression for late cardiac-transplant recipients with chronic renal failure. *Transplantation*. 2004;77:568-74.
 150. Mardigyan V, Giannetti N, Cecere R, Besner J, Cantarovich M. Best single time points to predict the area-under-the-curve in long-term heart transplant patients taking mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine or tacrolimus. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1614-8.
 151. Pethig K, Heublein B, Wahlers T, Dannenberg O, Oppelt P, Haverich A. Mycophenolate mofetil for secondary prevention of cardiac allograft vasculopathy: influence on inflammation and progression of intimal hyperplasia. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:61-6.
 152. Kobashigawa J, Renlund D, Gerosa G, Almenar L, Eisen H, Keogh A, et al. Similar efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS, myfortic) compared with mycophenolate mofetil (MMF) in de novo heart transplant recipients: results of a 12-month, single-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:935-41.
 153. Vázquez de Prada J, Celemin I, De la Torre J, Rodríguez F, Sánchez N, Riesco F, et al. Corticosteroid withdrawal after heart transplantation. *Transplant Proc*. 1999;31:2212-4.
 154. Laufer G, Laczkovics A, Wollenek G, Schreiner W, Wolner E. Results of orthotopic heart transplantation with and without the use of maintenance steroids. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1988;2:237-43.
 155. Livi U, Luciani G, Boffa G, Faggian G, Bortolotti U, Thiene G, et al. Clinical results of steroid-free induction immunosuppression after heart transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1993;55:1160-5.
 156. Keogh A, Macdonald P, Harvison A, Richens D, Mundy J, Spratt P. Initial steroid-free versus steroid-based maintenance therapy and steroid withdrawal after heart transplantation: two views of the steroid question. *J Heart Lung Transplant*. 1992;11(2 Pt 2):421-7.
 157. Katz M, Barnhart G, Szentpetery S, Rider S, Thompson J, Hess M, et al. Are steroids essential for successful maintenance of immunosuppression in heart transplantation? *J Heart Transplant*. 1987;6:293-7.
 158. Olivari M, Jessen M, Baldwin B, Horn V, Yancy C, Ring W, et al. Triple-drug immunosuppression with steroid discontinuation by six months after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14(1 Pt 1):127-35.
 159. Pritzker M, Lake K, Reutzel T, Hoffman F, Jorgensen C, Pederson W, et al. Steroid-free maintenance immunotherapy: Minneapolis Heart Institute experience. *J Heart Lung Transplant*. 1992;11(2 Pt 2):415-20.

160. Mehra M, Uber P, Park M, Ventura H, Scott R. Corticosteroid weaning in the tacrolimus and mycophenolate era in heart transplantation: clinical and neurohormonal benefits. *Transplant Proc.* 2004;36:3152-5.
161. Tuzcu E, Kobashigawa J, Eisen H, Starling R, Crowe T, Abeywickrama J, et al. Favorable effect of everolimus on cardiac allograft vasculopathy is maintained through 24 months [resumen]. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23 Suppl:S51.
162. Schmid C, Heemann U, Azuma H, Tilney N. Rapamycin inhibits transplant vasculopathy in long-surviving rat heart allografts. *Transplantation.* 1995;60:729-33.
163. Gregory C, Huang X, Pratt R, Dzau V, Shorthouse R, Billingham M, et al. Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation.* 1995;59:655-61.
164. Poston R, Billingham M, Hoyt E, Pollard J, Shorthouse R, Morris R, et al. Rapamycin reverses chronic graft vascular disease in a novel cardiac allograft model. *Circulation.* 1999;100:67-74.
165. Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, LaManca J, Itescu S, Burke E, et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation.* 2003;107:1-6.
166. Segovia J, Alonso-Pulpón L, Ortiz P. RAPASTAT: Evaluation of the role of oral sirolimus in the treatment of established graft vessel disease: a prospective, randomized intravascular ultrasound study [resumen]. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23 Suppl:S51-2.
167. Manito N, Kaplinsky E, Bernat R, Roca J, Castells E, Serrano T, et al. Fatal interstitial pneumonitis associated with sirolimus therapy in a heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:780-2.
168. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer H, Campistol J. Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant.* 2004;4:1869-75.
169. Snell G, Levvey B, Chin W, Kotsimbos T, Whitford H, Waters K, et al. Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipients with chronic renal impairment. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:540-6.
170. Kaplinsky E, Manito N, Roca J, Castells E, Saura E, Gomez-Hospital J, et al. Sirolimus in heart transplantation: a single center initial experience. *Transplant Proc.* 2003;35:1978-80.
171. Guba M, Von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nature Medicine.* 2002;8:128-135.
172. Guba M, Koehl G, Neppel E, Doenecke A, Steinbauer M, Schlitt H, et al. Dosing of rapamycin is critical to achieve an optimal antiangiogenic effect against cancer. *Transpl Int.* 2005;18:89-94.
173. Guba M, Yezhelyev M, Eichhorn M, Schmid G, Ischenko I, Pappan A, et al. Rapamycin induces tumor-specific thrombosis via tissue factor in the presence of VEGF. *Blood.* 2005; 105:4463-9.
174. Luan F, Hojo M, Maluccio M, Yamaji K, Suthanthiran M. Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. *Transplantation.* 2002;73:1565-72.
175. Koehl G, Andrassy J, Guba M, Richter S, Kroemer A, Scherer M, et al. Rapamycin protects allografts from rejection while simultaneously attacking tumors in immunosuppressed mice. *Transplantation.* 2004;77:1319-26.
176. Majewski M, Korecka M, Kossev P, Li S, Goldman J, Moore J, et al. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocytes in vitro and in vivo: A potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:4285-90.
177. Majewski M, Korecka M, Joergensen J, Fields L, Kossev P, Schuler W, et al. Immunosuppressive TOR kinase inhibitor everolimus (RAD) suppresses growth of cells derived from post-transplant lymphoproliferative disorder at allograft-protecting doses. *Transplantation.* 2003;75:1710-7.
178. Brown J, Murphy B, Douglas A, Short C, Bhatnagar D, Mackness M, et al. Influence of immunosuppressive therapy on lipoprotein(a) and other lipoproteins following renal transplantation. *Nephron.* 1997;75:277-82.
179. Morrisett J, Abdel-Fattah G, Kahan B. Sirolimus changes lipid concentrations and lipoprotein metabolism in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2003;35 Suppl 3:S143-50.
180. Reichart B, Meiser B, Vigano M, Rinaldi M, Martinelli L, Yacoub M, et al. European Multicenter Tacrolimus (FK506) Heart Pilot Study: one-year results. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17:775-81.
181. Depczynski B, Daly B, Campbell L, Chisholm D, Keogh A. Predicting the occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants. *Diabetes Med.* 2000;17:15-9.
182. Meiser B, Uberfuhr P, Fuchs A, Schmidt D, Pfeiffer M, Paulus D, et al. Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of acute myocardial rejection. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17:782-8.
183. Kobashigawa J. First-year intravascular ultrasound results as a surrogate marker for outcomes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:711-4.
184. Easton J, Houghton P. Therapeutic potential of target of rapamycin inhibitors. *Expert Opin Ther Targets.* 2004;8:551-64.
185. Bechstein W. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int.* 2000;13:313-26.
186. Costanzo M, Naftel D, Pritzker M, Heilman J, Boehmer J, Brozena S, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: A multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17:744-53.
187. Keogh A, Valantine H, Hunt S, et al. Impact of proximal or midvessel discrete coronary artery stenoses on survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11:892-901.
188. Cantin B, Gao S, Kwok B. Prognosis of patients with significant angiographically diagnosed cardiac allograft coronary disease [resumen]. *J Heart Lung Transplant.* 2002;Suppl 21:96.
189. Labarrere C, Nelson D, Cox C, Pitts D, Kirilin P, Halbrook H. Cardiac-specific troponin I levels and risk of coronary artery disease and graft failure following heart transplantation. *JAMA.* 2000;284:457-64.
190. Day J, Rayburn B, Gaudin P, Baldwin Wr, Lowenstein C, Kasper E, et al. Cardiac allograft vasculopathy: the central pathogenetic role of ischemia-induced endothelial cell injury. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14(6 Pt 2):S142-9.
191. Del Rizzo D, Menkis A, Pflugfelder P, Novick R, McKenzie F, Boyd W, et al. The role of donor age and ischemic time on survival following orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18:310-9.
192. Hosenpud J, Morris T, Shipley G, Mauck K, Wagner C. Cardiac allograft vasculopathy. Preferential regulation of endothelial cell-derived mesenchymal growth factors in response to a donor-specific cell-mediated allogeneic response. *Transplantation.* 1996;61:939-48.
193. Behrendt D, Ganz P, Fang J. Cardiac allograft vasculopathy. *Curr Opin Cardiol.* 2000;15:422-9.
194. Aranda JJ, Hill J. Cardiac transplant vasculopathy. *Chest.* 2000;118:1792-800.
195. Aziz T, Hasleton P, Hann A, Yonan N, Deiraniya A, Hutchinson I. Transforming growth factor beta in relation to cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(4 Pt 1):700-8.
196. Holweg C, Baan C, Balk A, Niesters H, Maat A, Mulder P, et al. The transforming growth factor-beta 1 codon 10 gene polymorphism and accelerated graft vascular disease after clinical heart transplantation. *Transplantation.* 2001;71:1463-7.
197. Fredrich R, Toyoda M, Czer L, Galfayan K, Galera O, Trento A, et al. The clinical significance of antibodies to human vascular endothelial cells after cardiac transplantation. *Transplantation.* 1999;67:385-91.

198. Wheeler C, Collins A, Dunn M, Crisp S, Yacoub M, Rose M. Characterization of endothelial antigens associated with transplant-associated coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14(6 Pt 2):S188-97.
199. Jurcevic S, Ainsworth M, Pomerance A, Smith J, Robinson D, Dunn M, et al. Antivimentin antibodies are an independent predictor of transplant-associated coronary artery disease after cardiac transplantation. *Transplantation.* 2001;71:886-92.
200. Hornick P, Smith J, Pomerance A, Mitchell A, Banner N, Rose M, et al. Influence of acute rejection episodes, HLA matching, and donor/recipient phenotype on the development of 'early' transplant-associated coronary artery disease. *Circulation.* 1997;96 Suppl 9:III48-53.
201. Mulla N, Johnston J, Vander Dussen L, Beeson W, Chinnock R, Bailey L, et al. Late rejection is a predictor of transplant coronary artery disease in children. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:243-50.
202. Jimenez J, Kapadia S, Yamani M, Platt L, Hobbs R, Rincon G, et al. Cellular rejection and rate of progression of transplant vasculopathy: a 3-year serial intravascular ultrasound study. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:393-8.
203. Hosenpud J, Bennett L, Keck B, Boucek M, Novick R. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth official report 2001. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:805-15.
204. Aziz T, Burgess M, Rahman A, Campbell C, Yonan N. Cardiac transplantation for cardiomyopathy and ischemic heart disease: differences in outcome up to 10 years. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:525-33.
205. John R, Rajasinghe H, Itescu S, Suratwalla S, Lietz K, Weinberg A, et al. Factors affecting long-term survival (> 10 years) after cardiac transplantation in the cyclosporine era. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:189-94.
206. Escobar A, Ventura H, Stapleton D, Mehra M, Ramee S, Collins T, et al. Cardiac allograft vasculopathy assessed by intravascular ultrasonography and nonimmunologic risk factors. *Am J Cardiol.* 1994;74:1042-6.
207. Pethig K, Klauss V, Heublein B, Mudra H, Westphal A, Weber C, et al. Progression of cardiac allograft vascular disease as assessed by serial intravascular ultrasound: correlation to immunological and non-immunological risk factors. *Heart.* 2000;84:494-8.
208. Kapadia S, Nissen S, Ziada K, Rincon G, Crowe T, Boparai N, et al. Impact of lipid abnormalities in development and progression of transplant coronary disease: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:206-13.
209. Hosenpud J. Coronary artery disease after heart transplantation and its relation to cytomegalovirus. *Am Heart J.* 1999;138(5 Pt 2):S469-72.
210. Shirali G, Ni J, Chinnock R, Johnston J, Rosenthal G, Bowles N, et al. Association of viral genome with graft loss in children after cardiac transplantation. *N Engl J Med.* 2001;344:1498-503.
211. Hauptman P, O'Connor K, Wolf R, McNeil B. Angiography of potential cardiac donors. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1252-8.
212. Botas J, Pinto F, Chenzbraun A, Liang D, Schroeder J, Oesterle S, et al. Influence of preexistent donor coronary artery disease on the progression of transplant vasculopathy. An intravascular ultrasound study. *Circulation.* 1995;92:1126-32.
213. Spes C, Klauss V, Mudra H, Schnaack S, Tammen A, Rieber J, et al. Diagnostic and prognostic value of serial dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment of cardiac allograft vasculopathy. A comparison with coronary angiography and intravascular ultrasound. *Circulation.* 1999;100:509-15.
214. Derumeaux G, Redonnet M, Mouton-Schleifer D, Bessou J, Cribier A, Saoudi N, et al. Dobutamine stress echocardiography in orthotopic heart transplant recipients. VACOMED Research Group. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1665-72.
215. Spes C, Mudra H, Schnaack S, Klauss V, Reichle F, Uberfuhr P, et al. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive diagnosis of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol.* 1996;78:168-74.
216. Elhendy A, Sozzi F, Van-Domburg R, Vantrimpont P, Valkema R, Krenning E, et al. Accuracy of dobutamine tetrofosmin myocardial perfusion imaging for the noninvasive diagnosis of transplant coronary artery stenosis. *J Heart Lung Transplant.* 2000;19:360-6.
217. Rodney R, Johnson L, Blood D, Barr M. Myocardial perfusion scintigraphy in heart transplant recipients with and without allograft atherosclerosis: a comparison of thallium-201 and technetium 99m sestamibi. *J Heart Lung Transplant.* 1994;13:173-80.
218. Elhendy A, Van Domburg R, Vantrimpont P, Poldermans D, Bax J, Van Gelder T, et al. Prediction of mortality in heart transplant recipients by stress technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol.* 2002;89:964-8.
219. Flox A, Sanchez V, Delgado J, Fernandez S, Tello R, Jimenez J, et al. Is atropine infusion necessary to achieve the target heart rate in heart transplant patients during dobutamine stress echocardiography? *Transplant Proc.* 2002;34:3241-2.
220. Ehrman J, Keteyian S, Levine A, Rhoads K, Elder L, Levine T, et al. Exercise stress tests after cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 1993;71:1372-3.
221. Pope S, Stinson E, Daughters Gn, Schroeder J, Ingels NJ, Alderman E. Exercise response of the denervated heart in long-term cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol.* 1980;46:213-8.
222. Lazem F, Barbir M, Banner N, Ludman P, Mitchell A, Yacoub M. Coronary calcification detected by ultrafast computed tomography is a predictor of cardiac events in heart transplant recipients. *Transplant Proc.* 1997;29:572-5.
223. Knollmann F, Bocksch W, Spiegelsberger S, Hetzer R, Felix R, Hummel M. Electron-beam computed tomography in the assessment of coronary artery disease after heart transplantation. *Circulation.* 2000;101:2078-82.
224. Ratliff NR, Jorgensen C, Gobel F, Hodges M, Knickelbine T, Pritzker M. Lack of usefulness of electron beam computed tomography for detecting coronary allograft vasculopathy. *Am J Cardiol.* 2004;94:202-6.
225. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, et al. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2000;101:1379-83.
226. Muehling O, Wilke N, Panse P, Jerosch-Herold M, Wilson B, Wilson R, et al. Reduced myocardial perfusion reserve and transmural perfusion gradient in heart transplant arteriopathy assessed by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1054-60.
227. Gao S, Alderman E, Schroeder J, Silverman J, Hunt S. Accelerated coronary artery disease in heart transplant patients: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:334-40.
228. Clague J, Cox I, Murday A, Charokopos N, Madden B. Low clinical utility of routine angiographic surveillance in the detection and management of cardiac allograft vasculopathy in transplant recipients. *Clin Cardiol.* 2001;24:459-62.
229. Sharples L, Jackson C, Parameshwar J, Wallwork J, Large S. Diagnostic accuracy of coronary angiography and risk factors for post-heart-transplant cardiac allograft vasculopathy. *Transplantation.* 2003;76:679-82.
230. Johnson D, Alderman E, Schroeder J, Gao S, Hunt S, DeCampli W, et al. Transplant coronary artery disease: histopathologic correlations with angiographic morphology. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:449-57.
231. St Goar F, Pinto F, Alderman E, Valentine H, Schroeder J, Gao S, et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of "angiographically silent" intimal thickening. *Circulation.* 1992;85:979-87.
232. Rickenbacher P, Pinto F, Chenzbraun A, Botas J, Lewis N, Alderman E, et al. Incidence and severity of transplant coronary artery disease early and up to 15 years after transplantation as detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:171-7.

233. Rickenbacher P, Pinto F, Lewis N, Hunt S, Alderman E, Schroeder J, et al. Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *Circulation*. 1995;92:3445-52.
234. Kobashigawa J, Tobis J, Starling R, Tuzcu E, Smith A, Valantine H, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1532-7.
235. Kofoed K, Czernin J, Johnson J, Kobashigawa J, Phelps M, Laks H, et al. Effects of cardiac allograft vasculopathy on myocardial blood flow, vasodilatory capacity, and coronary vasomotion. *Circulation*. 1997;95:600-6.
236. Hollenberg S, Klein L, Parrillo J, Scherer M, Burns D, Tamburro P, et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. *Circulation*. 2001;104:3091-6.
237. Hollenberg S, Klein L, Parrillo J, Scherer M, Burns D, Tamburro P, et al. Changes in coronary endothelial function predict progression of allograft vasculopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:265-71.
238. Klauss V, Spes C, Rieber J, Siebert U, Werner F, Stempfle H, et al. Predictors of reduced coronary flow reserve in heart transplant recipients without angiographically significant coronary artery disease. *Transplantation*. 1999;68:1477-81.
239. Fearon W, Nakamura M, Lee D, Rezaee M, Vagelos R, Hunt S, et al. Simultaneous assessment of fractional and coronary flow reserves in cardiac transplant recipients: Physiologic Investigation for Transplant Arteriopathy (PITA Study). *Circulation*. 2003;108:1605-10.
240. Mehra M, Ventura H, Smart F, Stapleton D, Collins T, Ramee S, et al. New developments in the diagnosis and management of cardiac allograft vasculopathy. *Tex Heart Inst J*. 1995;22:138-44.
241. Kobashigawa J. What is the optimal prophylaxis for treatment of cardiac allograft vasculopathy? *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2000;1:166-71.
242. Mehra M, Ventura H, Smart F, Collins T, Ramee S, Stapleton D. An intravascular ultrasound study of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium entry blockers on the development of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Cardiol*. 1995;75:853-4.
243. Kobayashi J, Crawford S, Backer C, Zales V, Takami H, Hsueh C, et al. Captopril reduces graft coronary artery disease in a rat heterotopic transplant model. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 2):II286-90.
244. Richter M, Skupin M, Grabs R, Schramm D, Richter H, Olbrich H. New approach in the therapy of chronic rejection? ACE- and AT1-blocker reduce the development of chronic rejection after cardiac transplantation in a rat model. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:1047-55.
245. Schroeder JS, Gao S-Z, 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.
246. Atkinson J, Wudel J, Hoff S, Stewart J, Frist W. Amlodipine reduces graft coronary artery disease in rat heterotopic cardiac allografts. *J Heart Lung Transplant*. 1993;12:1036-44.
247. Weis M, Pehlivanli S, Von Scheidt W. Vasodilator response to nifedipine in human coronary arteries with endothelial dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;39:172-80.
248. Valantine H. The role of viruses in cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant*. 2004;4:169-77.
249. Weis M, Kledal T, Lin K, Panchal S, Gao S, Valantine H, et al. Cytomegalovirus infection impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine in transplant arteriosclerosis. *Circulation*. 2004;109:500-5.
250. Petrakopoulou P, Kubrich M, Pehlivanli S, Meiser B, Reichart B, Von Scheidt W, et al. Cytomegalovirus infection in heart transplant recipients is associated with impaired endothelial function. *Circulation*. 2004;110 Suppl 1:II207-12.
251. Valantine H, Gao S, Menon S, Renlund D, Hunt S, Oyer P, et al. Impact of prophylactic immediate posttransplant ganciclovir on development of transplant atherosclerosis: a post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 1999;100:61-6.
252. Valantine H, Luikart H, Doyle R, Theodore J, Hunt S, Oyer P, et al. Impact of cytomegalovirus hyperimmune globulin on outcome after cardiothoracic transplantation: a comparative study of combined prophylaxis with CMV hyperimmune globulin plus ganciclovir versus ganciclovir alone. *Transplantation*. 2001;72:1647-52.
253. Luckraz H, Charman S, Wreghitt T, Wallwork J, Parameshwar J, Large S. Does cytomegalovirus status influence acute and chronic rejection in heart transplantation during the ganciclovir prophylaxis era? *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:1023-7.
254. Griep R, Stinson E, Bieber C, Reitz B, Copeland J, Oyer P, et al. Control of graft arteriosclerosis in human heart transplant recipients. *Surgery*. 1977;81:262-9.
255. Aziz S, Tada Y, Gordon D, McDonald T, Fareed J, Verrier E. A reduction in accelerated graft coronary disease and an improvement in cardiac allograft survival using low molecular weight heparin in combination with cyclosporine. *J Heart Lung Transplant*. 1993;12:634-43.
256. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, Von Scheidt W, Steinbeck G, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation. A four-year randomized trial. *Circulation*. 1997;96:1398-402.
257. Mehra M, Raval N. Metaanalysis of statins and survival in de novo cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36:1539-41.
258. Klauss V, König A, Spes C, Meiser B, Rieber J, Siebert U, et al. Cyclosporine versus tacrolimus (FK 506) for prevention of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Cardiol*. 2000;85:266-9.
259. Petrakopoulou P, Anthopoulos L, Muscholl M, Klauss V, Von Scheidt W, Uberfuhr P, et al. Coronary endothelial vasomotor function and vascular remodeling in heart transplant recipients randomized for tacrolimus or cyclosporine immunosuppression. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1622-9.
260. Kobashigawa J, Tobis J, Mentzer R, Valantine H, Bourge R, Mehra M, et al. Mycophenolate mofetil reduces intimal thickness by intravascular ultrasound after heart transplant: reanalysis of the multicenter trial. *Am J Transplant*. 2006;6:993-7.
261. Hosenpud J, Bennet L. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: an analysis of the joint UNOS/ISHLT thoracic registry. *Transplantation*. 2001;72:1662-5.
262. Segovia J. Update on cardiac allograft vasculopathy. *Curr Opin Organ Transplant*. 2002;7:240-51.
263. Pinney S, Mancini D. Cardiac allograft vasculopathy: advances in understanding its pathophysiology, prevention, and treatment. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19:170-6.
264. Sandhu J, Uretsky B, Reddy P, Denys B, Ruffner R, Breisblatt W, et al. Potential limitations of percutaneous transluminal coronary angioplasty in heart transplant recipients. *Am J Cardiol*. 1992;69:1234-7.
265. Parry A, Roberts M, Parameshwar J, Wallwork J, Schofield P, Large S. The management of post-cardiac transplantation coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996;10:528-32.
266. Wong P, Piamsomboon C, Mathur A, Chastain Hn, Singh D, Liu M, et al. Efficacy of coronary stenting in the management of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Cardiol*. 1998;82:239-40.
267. Marelli M, Rabago G, Calabuig J, Martinez Caro D, Coma-Canela I, Martin Trenor A. Midterm results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in graft coronary artery disease in cardiac transplant patients. *Transplant Proc*. 1999;31:2539-41.
268. Benza R, Zoghbi G, Tallaj J, Brown R, Kirklin J, Hubbard M, et al. Palliation of allograft vasculopathy with transluminal angioplasty: a decade of experience. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1973-81.
269. Weston M, Spoto EJ, Sommers E, Sears N, Novitzky D. Stenting unprotected left main coronary artery stenosis in heart

- transplant patients —the good, bad, and the ugly. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:1228-32.
270. Chan A, Carere R, Khatri S, Della Siega A, Ignaszewski A, Webb J. Unprotected left main coronary artery stenting for cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2001; 20:776-80.
 271. De Gevigney G, Roriz R, MacFadden E, Boissonnat P, Chuzel M, Gare J, et al. Should we still perform angioplasty and stenting of an unprotected left main coronary artery stenosis in heart transplant patients? Two new cases and a review of the literature. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:1217-9.
 272. Koyanagi T, Kyo S, Ouchi H, Asano H, Yokote Y, Omoto R. Combined coronary intervention in heart-transplant patient with rapidly accelerated cardiac allograft vasculopathy. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;49:117-21.
 273. Sousa J, Costa M, Abizaid A, Rensing B, Abizaid A, Tanajura L, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents. One-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation.* 2001;104:2007-11.
 274. Klaus V, Stempfle H, Theisen K, Kantlehner R, Poellinger B, Reichart B, et al. Vascular brachytherapy for treatment of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:792-4.
 275. Musci M, Loebe M, Wellnhofer E, Meyer R, Pasic M, Hummel M, et al. Coronary angioplasty, bypass surgery, and retransplantation in cardiac transplant patients with graft coronary disease. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;46:268-74.
 276. Halle Ar, DiSciascio G, Massin E, Wilson R, Johnson M, Sullivan H, et al. Coronary angioplasty, atherectomy and bypass surgery in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:120-8.
 277. Miller L, Donohue T, Wolford T. The surgical management of allograft coronary disease: a paradigm shift. *Sem Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;8:133-8.
 278. Benza R, Tallaj J. Cardiac allograft vasculopathy (chronic rejection). En: Kirklin J, Young J, McGiffin D, editores. *Heart transplantation.* New York: Churchill Livingstone; 2002. p. 615-65.
 279. Smith J, Rivakove G, Hunt S, et al. Heart retransplantation the 25 year experience at a single institution. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14:832-9.
 280. Dearani J, Razzouk A, Gundry S, Chinnock R, Larsen R, Del Rio M, et al. Pediatric cardiac retransplantation: intermediate-term results. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:66-70.
 281. Rayburn B. Other long-term complications. En: Kirklin J, Young J, McGiffin D, editores. *Heart transplantation.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. p. 666-702.
 282. Herlitz H, Lindelow B. Renal failure following cardiac transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:311-4.
 283. Rubel J, Milford E, McKay D, Jarcho J. Renal insufficiency and end-stage renal disease in the heart transplant population. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:289-300.
 284. Senechal M, Dorent R, Du Montcel S, Ghossou J, Pavie A, Petitclerc T, et al. End-stage renal failure and cardiac mortality after heart transplantation. *Clin Transplant.* 2004;18:1-6.
 285. Chan C, Maurer J, Cardella C, Cattran D, Pei Y. A randomized controlled trial of verapamil on cyclosporine nephrotoxicity in heart and lung transplant recipients. *Transplantation.* 1997;63:1435-40.
 286. Sehgal V, Radhakrishnan J, Appel G, Valeri A, Cohen D. Progressive renal insufficiency following cardiac transplantation: cyclosporine, lipids, and hypertension. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:193-201.
 287. Fernandez-Valls M, Gonzalez-Vilchez F, De Prada J, Ruano J, Ruisanchez C, Martin-Duran R. Sirolimus as an alternative to anticalcineurin therapy in heart transplantation: experience of a single center. *Transplant Proc.* 2005;37:4021-3.
 288. Bellet M, Cabrol C, Sassano P, Leger P, Corvol P, Menard J. Systemic hypertension after cardiac transplantation: effect of cyclosporine on the renin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Cardiol.* 1985;56:927-31.
 289. McKay R, Uretsky B, Kormos R, Hardesty R, Griffith B, Salerni R. Left ventricular hypertrophy in cyclosporine-induced systemic hypertension after cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 1988;62:1140-2.
 290. Pham S, Kormos R, Hattler B, Kawai A, Tsamandas A, Demetris A, et al. A prospective trial of tacrolimus (FK 506) in clinical heart transplantation: intermediate-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:764-72.
 291. Ray J, Keogh A, McLachlan A, Akhlaghi F. Cyclosporin C(2) and C(0) concentration monitoring in stable, long-term heart transplant recipients receiving metabolic inhibitors. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:715-22.
 292. Brozena S, Johnson M, Ventura H. Effectiveness and safety of diltiazem or lisinopril in treatment of hypertension after heart transplantation. Results of a prospective, randomized multicenter trial. *J Am Coll Cardiol.* 1996;26:1707-12.
 293. Dantal J, Souillou J. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2005; 352:1371-3.
 294. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation.* 1993;55:742-7.
 295. Edwards B, Hunt S, Fowler M, Valantine H, Stinson E, Schroeder J. Cardiac transplantation in patients with preexisting neoplastic diseases. *Am J Cardiol.* 1990;65:501-4.
 296. Wilson R, Penn I. Fate of tumors transplanted with a renal allograft. *Transplant Proc.* 1975;7:327-31.
 297. Pedotti P, Poli F, Longhi E, Frison S, Caldara R, Chiaramonte S, et al. Epidemiologic study on the origin of cancer after kidney transplantation. *Transplantation.* 2004;77:426-8.
 298. Hunt S. Malignancy in organ transplantation: heart. *Transpl Proc.* 2002;34:1874-6.
 299. Crespo-Leiro M, Pulpón L, Arizón J, Almenar L, Delgado J, Palomo J, et al. Incidence, type and prognosis of malignancy after heart transplantation. Data from the Spanish post-(Heart Transplant) Tumors Registry [resumen]. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25 Suppl 2:S121-2.
 300. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* 2004;4:222-30.
 301. Swerdlow A, Higgins G, Hunt B, Thomas J, Burike M, Crawford D, et al. Risk of lymphoid neoplasia after cardiothoracic transplantation. a cohort study of the relation to Epstein-Barr virus. *Transplantation.* 2000;69:897-904.
 302. Burgert S, Strickman N, Carrol C, Falcone M. Cardiac Kaposi's sarcoma following heart transplantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;49:208-12.
 303. Briz M, Alonso-Pulpón L, Crespo-Leiro M, et al. Detection of herpesvirus-like sequences in Kaposi's sarcoma from heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17:288-93.
 304. Anyanwu A, Townsend E, Banner N, Burke M, Khaghani A, Yacoub M. Primary lung carcinoma after heart or lung transplantation: management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:1190-7.
 305. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005;352:1317-23.
 306. Mackintosh A, Carmichael D, Wren C, Cory-Pearce R, English T. Sinus node function in first three weeks after cardiac transplantation. *Br Heart J.* 1982;48:584-8.
 307. Raghavan C, Maloney J, Nitta J, Lowry R, Saliba W, Cocanougher B, et al. Long-term follow-up of heart transplant recipients requiring permanent pacemakers. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14(6 Pt 1):1081-9.
 308. Miyamoto Y, Curtiss E, Kormos R, Armitage J, Hardesty R, Griffith B. Bradyarrhythmia after heart transplantation. Incidence, time course, and outcome. *Circulation* 1990;82 Suppl 5: V313-7.
 309. Redmond J, Zehr K, Gillinov M, Baughman K, Augustine S, Cameron D, et al. Use of theophylline for treatment of prolon-

- ged sinus node dysfunction in human orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12(1 Pt 1):133-8.
310. Heinz G, Kratochwill C, Buxbaum P, Laufer G, Kreiner G, Siostrzonek P, et al. Immediate normalization of profound sinus node dysfunction by aminophylline after cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 1993;71:346-9.
 311. Scott C, Dark J, McComb J. Sinus node function after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1334-41.
 312. Melton I, Gilligan D, Wood M, Ellenbogen K. Optimal cardiac pacing after heart transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22:1510-27.
 313. Little R, Kay G, Epstein A, Plumb V, Bourge R, Neves J, et al. Arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. Prevalence and determinants during initial hospitalization and late follow-up. *Circulation.* 1989;80(5 Pt 2):III140-6.
 314. Pavri B, O'Nunain S, Newell J, Ruskin J, William G. Prevalence and prognostic significance of atrial arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1673-80.
 315. Arenal A, Almendral J, Munoz R, Villacastin J, Merino J, Palomo J, et al. Mechanism and location of atrial flutter in transplanted hearts: observations during transient entrainment from distant sites. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:539-46.
 316. Ahmari S, Bunch T, Chandra A, Chandra V, Ujino K, Daly R, et al. Prevalence, pathophysiology, and clinical significance of post-heart transplant atrial fibrillation and atrial flutter. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:53-60.
 317. Khan M, Kalahasti V, Rajagopal V, Khaykin Y, Wazni O, Almahameed S, et al. Incidence of atrial fibrillation in heart transplant patients: long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:827-31.
 318. Ptaszek L, Wang P, Hunt S, Valantine H, Perloth M, Al-Ahmad A. Use of the implantable cardioverter-defibrillator in long-term survivors of orthotopic heart transplantation. *Heart Rhythm.* 2005;2:931-3.
 319. Patel V, Lim M, Massin E, Jonsyn G, Ates P, Abou-Awadi N, et al. Sudden cardiac death in cardiac transplant recipients. *Circulation.* 1996;94 Suppl 9:II273-7.
 320. Kasiske B, Snyder J, Gilbertson D, Matas A. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2003;3:178-85.
 321. Marchetti P. New-onset diabetes after transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23 Suppl 5:S194-201.
 322. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation.* 2003;75 Suppl 10:S3-24.
 323. Thomas C, Limper A. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med.* 2004;350:2487-98.
 324. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2004;4:611-20.
 325. Singh N. Late-onset cytomegalovirus disease as a significant complication in solid organ transplant recipients receiving antiviral prophylaxis: a call to heed the mounting evidence. *Clin Infect Dis.* 2005;40:704-8.
 326. Aguado J, Gomez-Sanchez M, Lumbreras C, Delgado J, Lizasoain M, Otero J, et al. Prospective randomized trial of efficacy of ganciclovir versus that of anti-cytomegalovirus (CMV) immunoglobulin to prevent CMV disease in CMV-seropositive heart transplant recipients treated with OKT3. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:1643-5.
 327. Paniagua MJ, Crespo-Leiro MG, De la Fuente L, Tabuyo T, Mosquera I, Canizares A, et al. Prevention of cytomegalovirus disease after heart transplantation: preemptive therapy with 7 days' intravenous ganciclovir. *Transplant Proc.* 2002;34:69-70.
 328. Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros J, Pérez-Sáenz J, Torre-Cisneros J. Evaluación de las enfermedades infecciosas en el candidato a trasplante de órganos sólidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:448-61.
 329. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:267-76.
 330. Sherman-Weber S, Axelrod P, Suh B, Rubin S, Beltramo D, Manacchio J, et al. Infective endocarditis following orthotopic heart transplantation: 10 cases and a review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2004;6:165-70.
 331. Shane E, Mancini D, Aaronson K, Silverberg S, Seibel M, Adesso V, et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med.* 1997;103:197-207.
 332. Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conradt C, Klose C, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet.* 2001;357:342-7.
 333. Boncimino K, McMahan D, Adesso V, Bilezikian J, Shane E. Magnesium deficiency and bone loss after cardiac transplantation. *J Bone Miner Res.* 1999;14:295-303.
 334. Shane E, Rodino M, McMahan D, Adesso V, Staron R, Seibel M, et al. Prevention of bone loss after heart transplantation with antiresorptive therapy: a pilot study. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17:1089-96.
 335. Pisani B, Mullen G. Prevention of osteoporosis in cardiac transplant recipients. *Curr Opin Cardiol.* 2002;17:160-4.
 336. Reid I, King A, Alexander C, Ibbertson H. Prevention of steroid-induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD). *Lancet.* 1988;1:143-6.
 337. Van Cleemput J, Daenen W, Geusens P, Dequeker P, Van De Werf F, VanHaecke J. Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients. A comparison of bisphosphonates and vitamin D. *Transplantation.* 1996;61:1495-9.
 338. Trombetti A, Gerbase M, Spiliopoulos A, Slosman D, Nicod L, Rizzoli R. Bone mineral density in lung-transplant recipients before and after graft: prevention of lumbar spine post-transplantation-accelerated bone loss by pamidronate. *J Heart Lung Transplant.* 2000;19:736-43.
 339. Shane E, Adesso V, Namerow P, McMahan D, Lo S, Staron R, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med.* 2004;350:767-76.
 340. Braith R, Mills R, Welsch M, Keller J, Pollock M. Resistance exercise training restores bone mineral density in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1471-7.
 341. Boucek M, Mathis C, Razzouk A, Gundry S, Bailey L, Fullerton D, et al. Indications and contraindications for heart transplantation in infancy. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12(6 Pt 2):S154-8.
 342. Boucek M, Waltz D, Edwards L, Taylor D, Keck B, Trulock E, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: ninth official pediatric heart transplantation report —2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:893-903.
 343. Maroto C, Enríquez de Salamanca F, Herraiz J, Zabala J. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en las cardiopatías congénitas más frecuentes. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:67-82.
 344. Tsirka A, Trinkaus K, Chen S, Lipshultz S, Towbin J, Colan S, et al. Improved outcomes of pediatric dilated cardiomyopathy with utilization of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:391-7.
 345. Coutu M, Perrault L, White M, Pelletier G, Racine N, Poirier N, et al. Cardiac transplantation for hypertrophic cardiomyopathy: a valid therapeutic option. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:413-7.

346. Gajarski R, Mosca R, Ohye R, Bove E, Crowley D, Custer J, et al. Use of extracorporeal life support as a bridge to pediatric cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:28-34.
347. Poirier N, Yu J, Brizard C, Mee R. Long-term results of left ventricular reconditioning and anatomic correction for systemic right ventricular dysfunction after atrial switch procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:975-81.
348. Jayakumar K, Addonizio L, Kichuk-Chrisant M, Galantowicz M, Lamour J, Quaegebeur J, et al. Cardiac transplantation after the Fontan or Glenn procedure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2065-72.
349. Alonso-Pulpón L, Almenar L, Crespo M, Silva L, Segovia J, Manito N, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Trasplante cardíaco y de corazón-pulmónes. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:821-39.
350. Chinnock R, Pearce F. Pediatric transplantation. En: Kirklin J, Young J, McGiffin D, editores. *Heart transplantation.* New York: Churchill Livingstone; 2001. p. 760-1.
351. Dellgren G, Coles J. Pediatric heart transplantation: improving results in high-risk patients. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2001;4:103-14.
352. Ranjit J. Donor management and selection for heart transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;16:364-9.
353. Bennett L, Edwards E, Hosenpud J. Transplantation with older donor hearts for presumed "stable" recipients: an analysis of the Joint International Society for Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Thoracic Registry. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17:901-5.
354. West LJ, Pollock-Barziv S, Dipchand AI, Lee KJ, Cardella CJ, Benson LN, et al. ABO-incompatible heart transplantation in infants. *N Engl J Med.* 2001;11: 793-800.
355. Kapoor A, Laks H. Atlas of heart-lung transplantation. New York: McGraw-Hill; 1994.
356. Aziz T, Burgess M, Khafagy R, Wynn Hann A, Campbell C, Rahman A, et al. Bivalvular and standard techniques in orthotopic heart transplantation: medium-term experience in cardiac performance and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118:115-22.
357. Shumway N, Lower R, Stofer R. Transplantation of the heart. *Adv Surg.* 1966;2:265-84.
358. Backer C, Idriss F, Zales V, Mavroudis C. Cardiac transplantation for hypoplastic left heart syndrome: a modified technique. *Ann Thorac Surg.* 1990;50:894-8.
359. Rosenthal D, Chrisant M, Edens E, Mahony L, Canter C, Colan S, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:1313-33.
360. Jagers J, Forbess J, Shah A, Meliones J, Kirshbom P, Miller C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for infant postcardiotomy support: significance of shunt management. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1476-83.
361. Webber S, Naftel D, Parker J, Mulla N, Balfour I, Kirklin J, et al. Late rejection episodes more than 1 year after pediatric heart transplantation: risk factors and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:869-75.
362. Wagner K, Oliver M, Boyle G, Miller S, Law Y, Pigula F, et al. Endomyocardial biopsy in pediatric heart transplant recipients: a useful exercise? (Analysis of 1,169 biopsies). *Pediatr Transplant.* 2000;4:186-92.
363. Pophal S, Sigfusson G, Booth K, Bacanu S, Webber S, Etedgui J, et al. Complications of endomyocardial biopsy in children. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:2105-10.
364. Kuhn M, Deming D, Cephus C, Mulla N, Chinnock R, Razzouk A, et al. Moderate acute rejection detected during annual catheterization in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:276-80.
365. Boucek M, Mathis C, Boucek RJ, Hodgkin D, Kanakriyeh M, McCormack J, et al. Prospective evaluation of echocardiography for primary rejection surveillance after infant heart transplantation: comparison with endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant.* 1994;13(1 Pt 1):66-73.
366. Reddy SC, Laughlin K, Webber SA. Immunosuppression in Pediatric Heart Transplantation: 2003 and Beyond. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2003;5:417-28.
367. Asano M, Gundry S, Razzouk A, Del Rio M, Thomas M, Chinnock R, et al. Total lymphoid irradiation for refractory rejection in pediatric heart transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:1979-85.
368. McGhee B, McCombs J, Boyle G, Webber S, Reyes J. Therapeutic use of an extemporaneously prepared oral suspension of tacrolimus in pediatric patients. *Transplantation.* 1997;64:941-2.
369. Dipchand A, Benson L, McCrindle B, Coles J, West L. Mycophenolate mofetil in pediatric heart transplant recipients: a single-center experience. *Pediatr Transplant.* 2001;5:112-8.
370. Schubert M, Venkataramanan R, Holt D, Shaw L, McGhee W, Reyes J, et al. Pharmacokinetics of sirolimus and tacrolimus in pediatric transplant patients. *Am J Transplant.* 2004;4:767-73.
370. Parisi F, Danesi H, Squitieri C, Di Chiara L, Rava L, Di Donato R. Thymoglobuline use in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:591-3.
372. Boucek M, Edwards L, Keck B, Trulock E, Taylor D, Hertz M. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighth official pediatric report —2005. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:968-82.
373. Dent C, Canter C, Hirsch R, Balzer D. Transplant coronary artery disease in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2000;19:240-8.
374. Costello J, Wax D, Binns H, Backer C, Mavroudis C, Pahl E. A comparison of intravascular ultrasound with coronary angiography for evaluation of transplant coronary disease in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2003; 22:44-9.
375. Sigfusson G, Fricker F, Bernstein D, Addonizio L, Baum D, Hsu D, et al. Long-term survivors of pediatric heart transplantation: a multicenter report of sixty-eight children who have survived longer than five years. *J Pediatr.* 1997;130:862-71.
376. Kuhn M, Jutzy K, Deming D, Cephus C, Chinnock R, Johnston J, et al. The medium-term findings in coronary arteries by intravascular ultrasound in infants and children after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:250-4.
377. Mahle W, Vincent R, Berg A, Kanter K. Pravastatin therapy is associated with reduction in coronary allograft vasculopathy in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:63-6.
378. Mahle W, Vincent R, Kanter K. Cardiac retransplantation in childhood: analysis of data from the United Network for Organ Sharing. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:542-6.
379. Pahl E, Crawford S, Swenson J, Duffy C, Fricker F, Backer C, et al. Dobutamine stress echocardiography: experience in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18:725-32.
380. Lamich R, Ballester M, Marti V, Brossa V, Aymat R, Carrio I, et al. Efficacy of augmented immunosuppressive therapy for early vasculopathy in heart transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:413-9.
381. Hornung T, De Goede C, O'Brien C, Moghal N, Dark J, O'Sullivan F. Renal function after pediatric cardiac transplantation: the effect of early cyclosporin dosage. *Pediatrics.* 2001; 107:1346-50.
382. Alonso E. Long-term renal function in pediatric liver and heart recipients. *Pediatr Transplant.* 2004;8:381-5.
383. Henne T, Latta K, Strehlau J, Pape L, Ehrlich J, Offner G. Mycophenolate mofetil-induced reversal of glomerular filtration loss in children with chronic allograft nephropathy. *Transplantation.* 2003;76:1326-30.
384. Lobach N, Pollock-Barziv S, West L, Dipchand A. Sirolimus immunosuppression in pediatric heart transplant recipients: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:184-9.
385. Hathout E, Chinnock R, Johnston J, Fitts J, Razzouk A, Mace J, et al. Pediatric post-transplant diabetes: data from a large cohort

Crespo Leiro MG et al. Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco

- of pediatric heart-transplant recipients. *Am J Transplant.* 2003;3:994-8.
386. Paolillo J, Boyle G, Law Y, Miller S, Lawrence K, Wagner K, et al. Posttransplant diabetes mellitus in pediatric thoracic organ recipients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation.* 2001;71:252-6.
387. Zangwill S, Hsu D, Kichuk M, Garvin J, Stolar C, Haddad J, et al. The incidence and outcome of primary Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disease in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17:1161-8.
388. Herman J, Vandenberghe P, Van den Heuvel I, Van Cleemput J, Winnepeninckx V, Van Damme-Lombaerts R. Successful treatment with rituximab of lymphoproliferative disorder in a child after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2002;202:1304-9.
389. Saland J. Osseous complications of pediatric transplantation. *Pediatr Transplantation.* 2004;8:400-15.
390. Comité Asesor de Vacunas. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2005. *An Pediatr (Barc).* 2005;62:158-60.
391. Immunization in special circumstances: Solid organ receptors. Red Book. En: AAP 2003 Report of the committee on infectious diseases. 26.^a ed. AAP; 2003. p. 84.