

## Situación actual del trasplante cardiaco en España

Luis Almenar<sup>a</sup>, Juan Delgado<sup>b</sup>, Marisa Crespo<sup>c</sup> y Javier Segovia<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

<sup>b</sup>Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

<sup>c</sup>Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. España.

<sup>d</sup>Hospital Puerta de Hierro. Madrid. España.

La insuficiencia cardiaca presenta una incidencia y una prevalencia elevadas en los países desarrollados. El número de pacientes que la padece es cada vez mayor debido al progresivo incremento de la esperanza de vida y, por lo tanto, al envejecimiento de la población. En España, la insuficiencia cardiaca produce un número de fallecimientos similar al de las neoplasias.

Los diversos tratamientos utilizados para la insuficiencia cardiaca, como determinados fármacos, dispositivos implantables (resincronizadores y desfibriladores) y asistencias ventriculares temporales y definitivas, han demostrado mejorar la supervivencia de estos pacientes y se emplean de forma habitual. No obstante, hay un número, más bien pequeño, de pacientes con insuficiencia cardiaca que pueden beneficiarse de un trasplante cardiaco. Este procedimiento mejora ostensiblemente la calidad de vida y prolonga la supervivencia durante muchos años. Sin embargo, el trasplante cardiaco no es un procedimiento inocuo y puede producir múltiples y variados problemas que precisan, en la mayoría de los casos, de un enfoque multidisciplinario para su control.

En este artículo de puesta al día se pretende exponer de forma general los conceptos actuales utilizados en España por los equipos de trasplante cardiaco.

**Palabras clave:** *Trasplante cardiaco. Morbilidad. Mortalidad.*

### Current Status of Heart Transplantation in Spain

Both the prevalence and incidence of heart failure are high in developed countries. The number of patients suffering from the condition is continuing to grow as life-expectancy increases and, consequently, the population ages. In Spain, the number of deaths due to heart failure is similar to that due to cancer. Various treatments for heart failure, including specific drugs, implantable devices (i.e. cardioverters and defibrillators) and temporary or permanent ventricular assist devices, have been shown to improve survival and are now used regularly. Nevertheless, some patients with heart failure, though small in number, will benefit from heart transplantation. The procedure clearly improves quality of life and prolongs survival for many years. However, heart transplantation is not a routine procedure. It can result in a variety of problems, most of which must be tackled using a multidisciplinary approach. The aim of this update was to provide a broad overview of current practices employed by heart transplantation teams in Spain.

**Key words:** *Heart transplantation. Morbidity. Mortality.*

### INTRODUCCIÓN

En la actualidad, se considera la insuficiencia cardiaca una de las principales causas de muerte en los países desarrollados. Produce un número considerable de fallecimientos en España equiparable al de enfermedades con un alto impacto epidemiológico, como el cáncer. La insuficiencia cardiaca tiene una prevalencia de 10.000 casos/millón de habitantes y una incidencia anual de 2.000 casos/millón de habitantes. El trasplante cardiaco es el único tratamiento eficaz cuando no hay alternativas médicas ni quirúrgicas;

no obstante, debido a la gran desproporción entre órganos disponibles y pacientes que necesitan un corazón, el trasplante cardiaco es tan sólo para un grupo seleccionado de pacientes con insuficiencia cardiaca que, por convenio ético, se considera que son los que más se beneficiarán de los órganos en términos de cantidad y calidad de vida. Esta técnica es capaz de salvar a 3 de cada 4 pacientes con alta probabilidad de fallecimiento al año.

Por desgracia, y como ocurre con otros tratamiento en cardiología, el trasplante cardiaco no es un tratamiento inocuo, sino que puede presentar múltiples complicaciones poco conocidas por el cardiólogo general y que obligan a una subespecialización en esta materia<sup>1</sup>. De la adecuada selección del receptor y el donante y del conocimiento de los fármacos inmunosupresores y las complicaciones a

Correspondencia: Dr. L. Almenar Bonet.  
Hospital Universitario La Fe.  
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.  
Correo electrónico: lu.almenarb5@comv.es

## ABREVIATURAS

CMV: citomegalovirus.  
HTA: hipertensión arterial.  
ICN: inhibidores de la calcineurina.  
ISP: inhibidores de la señal de proliferación.  
IVUS: ecografía intravascular.  
MMF: micofenolato mofetilo.

corto, medio y largo plazo es de lo que dependerá la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.

En este artículo de actualización, se pretende realizar una puesta al día de los conceptos más recientes con los que se manejan los equipos españoles de trasplante cardiaco.

## ESTUDIO Y SELECCIÓN DE RECEPTORES PARA TRASPLANTE CARDIACO

### ¿Cuándo hay que pensar en el trasplante cardiaco?

Ante cualquier paciente en situación funcional avanzada (New York Heart Association [NYHA] III-IV o IV) con disfunción ventricular, ambas irreversibles, sin posibilidad de mejoría clínica con tratamiento médico o quirúrgico establecido, debemos pensar en la posibilidad de trasplante cardiaco. Lógicamente, la indicación es más firme si la situación clínica es peor. Por ello, hace unos años se publicó un artículo donde se clasificaba la indicación en ab-

soluta, relativa e insuficiente<sup>2</sup>, y que siguen en España todos los equipos de trasplante (tabla 1).

### ¿Qué pruebas hay que realizar y para qué?

Las test diagnósticos/pronósticos que debemos obtener en los posibles candidatos a trasplante se realizan con idea de: *a)* comprobar la cardiopatía y su irreversibilidad; *b)* descartar cualquier afección orgánica grave, o no tan grave pero susceptible de empeoramiento con el tratamiento inmunosupresor, y *c)* documentar la situación con vistas a profilaxis o tratamiento de enfermedades infecciosas.

En la tabla 2 se enumeran las pruebas que se suele solicitar a estos pacientes. Algunas de ellas se realizan sólo en quienes la prevalencia de la enfermedad que buscan es alta. Este concepto es lo que marca ligeras diferencias entre los equipos españoles.

### ¿A quién debemos incluir y a quién descartar?

La decisión de indicar o contraindicar el trasplante cardiaco es un acto difícil y lleno de responsabilidad. Sobre todo porque el trasplante puede mejorar la situación clínica a corto plazo de muchos pacientes con insuficiencia cardiaca pero, por consenso entre todos los equipos españoles, se debe realizar exclusivamente en aquellos a quienes se proporcionará un mayor beneficio a medio-largo plazo. En este acto entran en juego el código deontológico médico, la ética y la responsabilidad médica.

Actualmente, se distinguen contraindicaciones absolutas y relativas, estas últimas se subdividen en mayores y menores. Se desecharía el trasplante cardiaco ante una contraindicación absoluta o varias relativas<sup>3</sup> (tabla 3).

**TABLA 1. Indicaciones para trasplante cardiaco. ACC/AHA Practice Guidelines, 2005**

I. Indicaciones absolutas:
Por compromiso hemodinámico debido a insuficiencia cardiaca
Shock cardiogénico resistente
Dependencia demostrada de soporte inotrópico intravenoso para mantener la perfusión adecuada de los órganos
$VO_{2m\acute{a}x} < 10$ ml/kg/min habiendo alcanzado el umbral anaeróbico
Isquemia miocárdica severa con limitación de la actividad habitual y no susceptible de cirugía de revascularización o angioplastia percutánea
Arritmias ventriculares sintomáticas recurrentes resistentes a todas las modalidades terapéuticas
II. Indicaciones relativas:
$VO_{2m\acute{a}x}$ entre 11 y 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 debida a incumplimiento del régimen terapéutico
III. Indicaciones insuficientes:
Baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo
Historia previa de clase funcional III o IV de la NYHA
Arritmias ventriculares previas
$VO_{2m\acute{a}x} > 15$ ml/kg/min (mayor del 55% del previsto) sin otras indicaciones

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; NYHA: New York Heart Association;  $VO_{2m\acute{a}x}$ : consumo máximo de oxígeno obtenido en ergometría con análisis de intercambio de gases.

**TABLA 2. Estudios recomendados en la evaluación de los candidatos a trasplante cardiaco**

**Evaluación general**

- Historia clínica y exploración física
- Hemograma, trombocitos y coagulación
- Análisis básico de orina
- Función renal: creatinina y urea séricas, aclaramiento de creatinina (si hay creatinina sérica elevada o diabetes) y proteinuria en orina de 24 h (si hay 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 del estado infeccioso: Mantoux, serologías para VIH, hepatitis B y C, citomegalovirus, toxoplasma, Epstein-Barr, herpes simple, varicela-zoster y sífilis
- Evaluación del estado de nutrición\*
- Suero para seroteca\*
- Antígeno prostático específico (varones > 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 es diabético y hay datos clínicos de vasculopatía periférica)
- Mamografía y evaluación ginecológica\*
- Densitometría ósea\*
- Ortopantomografía y valoración dental\*
- Valoración socioeconómica y psicosocial del paciente y su familia
- Fondo de ojo (si es diabético)

**Evaluación cardiovascular**

- Electrocardiograma, radiografía de tórax (anteroposterior y lateral)
- Ecocardiograma Doppler, ventriculografía isotópica\*
- Prueba de esfuerzo (de elección, determinación del VO<sub>2max</sub>)
- Estudios para isquemia/viabilidad (eco-dobutamina, isótopos, resonancia magnética, etc.)\*
- Cateterismo derecho, cateterismo izquierdo y coronariografía\*
- Biopsia endomiocárdica\*
- Holter para arritmias\* (si hay cardiopatía isquémica)

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VO<sub>2max</sub>: consumo máximo de oxígeno obtenido en ergometría con análisis de intercambio de gases.

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

**ESTUDIO Y SELECCIÓN DEL DONANTE CARDIACO**

**Criterios éticos y legales**

La Ley de Trasplantes por la que se definía la muerte encefálica entró en vigor en 1979 (Real Decreto 30/1979) y fue modificada en diciembre de 1999 (Real Decreto 2070/1999). En esta ley se define que «el diagnóstico y la certificación de la muerte de una persona se basarán en el cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias o de las funciones encefálicas»<sup>4</sup>. Por lo tanto, sólo se puede declarar la muerte una vez cesan todas las funciones cerebrales según unos estándares clínicos bien definidos<sup>5</sup>. Esta ley otorga rigor y da absoluta transparencia al proceso de donación.

La legislación española (Real Decreto 2070/1999) avala la presunción de consentimiento; según ésta, se asume que alguien en muerte encefálica es donante de órganos salvo que hubiera manifestado en vida su oposición expresa. No obstante, la práctica

habitual de los grupos trasplantadores y equipos coordinadores es no ofertar órganos que el paciente en vida o su familia directa tras el diagnóstico de muerte cerebral no hayan donado expresamente.

**¿Cómo elegir el donante?**

Para poder ser donante de órganos el paciente en muerte encefálica no debe tener ninguna enfermedad preexistente, hábito personal tóxico, tratamiento farmacológico o intoxicación que pueda afectar a la función definitiva de un determinado órgano o conllevar la transmisión de una enfermedad a un receptor inmunodeficiente. Las contraindicaciones absolutas y relativas se indican en la tabla 4.

Aparte de los antecedentes, también es importante conocer cuál ha sido la situación hemodinámica desde el episodio de muerte cerebral para detectar problemas isquémicos debidos a la mala perfusión tisular que luego pueden ocasionar una disfunción del órgano cardiaco. Se debe prestar especial atención a los periodos largos de hipotensión y oliguria,

**TABLA 3. Factores de riesgo asociados a mayores morbilidad y mortalidad para trasplante cardiaco****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 ( $FEV_1 < 40\%$ ;  $CVF < 50\%$ )  
 Infección activa no controlada  
 Enfermedad ulcerosa y diverticular activas  
 Muy alto riesgo de falta de cumplimiento terapéutico por motivos psiquiátricos, psicosociales o de abuso de drogas  
 Edad biológica avanzada con una expectativa de vida menor de 5 años con independencia de su cardiopatía

**Contraindicaciones relativas mayores**

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

**Contraindicaciones relativas menores**

Peso del 120 al 150% del peso ideal  
 Neoplasias con baja probabilidad de recidiva  
 Osteoporosis  
 Enfermedad pulmonar no severa ( $FEV_1 > 40\%$  del predicho;  $CVF > 50\%$  del normal)  
 VHC o VHB de bajo riesgo  
 Afección renal no severa sin hemodiálisis  
 Afección hepática no severa sin cirrosis  
 Riesgo de falta de cumplimiento terapéutico por motivos psiquiátricos, psicosociales o de abuso previo de drogas  
 Abuso de tabaco y/o de alcohol

**El trasplante cardiaco estaría contraindicado cuando existiese:**

Una contraindicación absoluta  
 Dos contraindicaciones relativas mayores  
 Una contraindicación relativa mayor + dos contraindicaciones relativas menores  
 En el caso de que coexistan tres contraindicaciones relativas menores, habría que individualizar la indicación de trasplante

CVF: capacidad vital forzada;  $FEV_1$ : volumen máximo espirado en el primer segundo; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

necesidad de empleo de fármacos inotrópicos y/o parada cardiaca.

Si hay contraindicaciones o por la situación hemodinámica y algunas otras características clínicas, podemos agrupar los órganos cardiacos en óptimos y subóptimos<sup>6-10</sup> (tabla 5). Habitualmente, sólo se escogen para trasplante los órganos óptimos. En situaciones críticas, se utilizan los órganos disponibles, que en ese momento son los óptimos para los pacientes.

**TÉCNICA QUIRÚRGICA**

La técnica quirúrgica original para el trasplante cardiaco fue desarrollada por Shumway et al<sup>11</sup> en 1960. Esta técnica, basada en la sutura biauricular («técnica clásica»), la aplicaron rápidamente todos los grupos de trasplante por su sencillez y fiabilidad. Fue en los años noventa cuando se desarrolló otra técnica donde la sutura de aurícula derecha se

realizó a nivel de ambas cavas («técnica bicava»)<sup>12</sup>. Esta técnica, también sencilla y segura, preserva mejor la fisiología auricular demostrada por ecocardiografía y podría ayudar a mejorar el gasto cardiaco y la situación clínica y funcional del paciente.

En España, la tendencia actual es a utilizar la técnica bicava, excepto en casos especiales: que el receptor presente una vena cava superior izquierda o cuando se presume que el tiempo de isquemia será largo.

Hay casos especiales que obligan a modificar ligeramente la técnica, como en el caso de cardiopatías congénitas complejas o intervenidas. Mucho más habitual es la necesidad de reconstrucción aórtica debido a desproporciones entre donante y receptor. Este hecho no suele ocurrir en las aurículas o arteria pulmonar, donde las suturas se adaptan con relativa facilidad.

Un aspecto de interés es la cardioprotección en la isquemia global inducida del corazón donante. La

**TABLA 4. Contraindicaciones del donante cardiaco**

**Contraindicaciones absolutas**

**1. Infecciones**

**Infección aguda**

- Infección diseminada (viral, tuberculosa o fúngica) que haya causado la muerte
- Sepsis bacteriana que se acompañe de shock y/o disfunción orgánica
- Fungemia
- Meningitis por *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, hongos o protozoos, y encefalitis herpética
- Tuberculosis activa de cualquier localización o en tratamiento

**Infección latente o crónica**

- Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipos 1 y 2
- Virus de la hepatitis B y C
- Virus de la leucemia de células T tipos I y II
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otros procesos causados por priones

**2. Neoplasias**

Se debe descartar donantes con neoplasias de cualquier localización, excepto:

- Tumores primitivos del sistema nervioso central (salvo los de alto grado de malignidad)
- Algunos cánceres cutáneos de bajo grado de malignidad, no metastatizantes (carcinoma basocelular)
- Carcinoma *in situ* de cuello de útero, de naturaleza no invasiva

**3. Arteriosclerosis generalizada severa**

**4. Enfermedades sistémicas con repercusión en los órganos a trasplantar (colagenosis, vasculitis, etc.)**

**Contraindicaciones relativas**

**Edad avanzada**

**Hipertensión arterial no controlada**

**Diabetes mellitus no tratada**

**Hábitos personales:**

- Alcoholismo crónico importante y de larga evolución
- Factores de riesgo de VIH positivo (valorar periodo «ventana»)
- Tabaquismo activo, sobre todo en donantes no jóvenes

No sería contraindicación, siempre que se realice una valoración cuidadosa y se tomen las medidas adecuadas, la bacteriemia con estabilidad hemodinámica y sin disfunción multiorgánica en tratamiento antibiótico eficaz (de más de 48 h) con buena respuesta clínica. Deberá continuarse el tratamiento en el receptor durante el tiempo adecuado

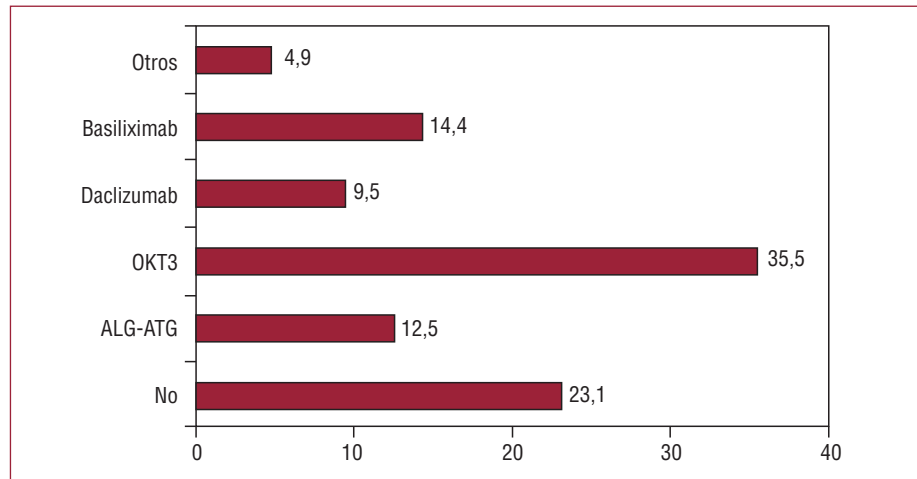
**TABLA 5. Valoración del órgano cardiaco**

**Corazón óptimo**

- Ritmo cardiaco estable
- Mínimo soporte inotrópico (perfusión de dopamina < 10 µg/kg/min)
- Sin hipocinesias severas, infarto de miocardio o insuficiencia tricuspídea significativos (ecocardiografía)
- No fumador ni bebedor
- Desproporción donante/receptor de menos del 20%, especialmente cuando el donante es más grande
- Sin historia previa de isquemia cardiaca y de alteraciones isquémicas en el electrocardiograma. Si hay sospecha de posibles lesiones coronarias, realizar angiografía previa y palpación coronaria durante la extracción
- Sin contraindicaciones absolutas ni relativas ni problema de inestabilidad hemodinámica

**Corazón subóptimo**

- Edad > 50 años en varones y > 55 años en mujeres
- Historia de fumador, cardiopatía isquémica o hipertensión arterial (HTA)
- Periodo mantenido de HTA o isquemia
- Periodo de hipoxia, acidosis (BE < -10) o arritmias
- Hipocinesias o acinesias ventriculares generalizadas
- Alteraciones coronarias visibles o palpables
- Utilización de altas dosis de catecolaminas (sobre todo, dobutamina)
- Tiempo de isquemia de órgano superior a 4 h
- Infección sistémica, especialmente por Gram negativos y sin antibiograma
- Si ha existido PCR previa: en general, se aceptan corazones de donantes con PCR intrahospitalaria con reanimación inferior a 5 min, ecocardiografía posterior normal y sin presentar problemas hemodinámicos ulteriores
- Desproporción donante/receptor de más del 20%, especialmente cuando el donante es más pequeño
- En general, presentar alguna contraindicación y/o inestabilidad hemodinámica



**Fig. 1.** Tratamiento de inducción administrado en el total de trasplantes cardiacos realizados en España.

mitocondria tendría un papel primordial en este aspecto al controlar el metabolismo del cardiomiocito durante los fenómenos de isquemia y reperfusión. Esta cardioprotección parece estar ligada a la apertura de canales de potasio dependientes del adenosintrifosfato en la membrana mitocondrial. Diversos estudios sustentan el uso prometedor de fármacos que abrirían esos canales de potasio y prevenirían la muerte celular por necrosis o apoptosis.

### MANEJO PERIOPERATORIO

Tras el trasplante cardiaco el paciente es trasladado a la sala de reanimación. Los objetivos iniciales en esta fase son: *a)* estabilización hemodinámica; *b)* soporte ventilatorio adecuado; *c)* control de la infección; *d)* inicio de la inmunosupresión, y *e)* diagnóstico de rechazo precoz.

La base del mantenimiento hemodinámico consiste en mantener un gasto cardiaco adecuado mediante presiones de llenado elevadas, frecuencias cardiacas altas (estimulación eléctrica, isoproterenol u otros inotropos), vasodilatadores pulmonares en caso de resistencias vasculares pulmonares elevadas (óxido nítrico, prostaglandinas, otros) y balón intraaórtico de contrapulsación o asistencia ventricular en caso de bajo gasto grave.

No es habitual administrar ningún antibiótico de cobertura de amplio espectro a menos que exista una causa para ello. No obstante, sí se administra en este periodo la profilaxis contra el citomegalovirus (CMV) en caso de donante positivo y receptor negativo y se continúa con isoniazida en caso de que el receptor tuviera Mantoux positivo. Otras profilaxis infecciosas (cotrimoxazol) se pueden iniciar después del postoperatorio inmediato.

El tratamiento inmunosupresor se inicia en el preoperatorio o el intraoperatorio (dependiendo de los centros), posteriormente se administran esteroi-

des a altas dosis antes de revascularizar el injerto. Tras el trasplante, la mayoría de los equipos españoles administran terapia de inducción<sup>13</sup> (fig. 1). En los siguientes días, sobre todo si no hay signos de infección ni disfunción renal, se añaden los demás inmunosupresores (anticalcineurínicos y antiproliferativos). Es interesante y útil conocer los efectos que tienen los inmunosupresores en los gérmenes. Así, los anticalcineurínicos en dosis terapéuticas no suelen favorecer las infecciones, pero en valores tóxicos favorecen las infecciones virales. El micofenolato mofetilo (MMF), el micofenolato sódico y los inhibidores de la señal de proliferación (ISP) favorecen las infecciones bacterianas y disminuyen las virales (CMV). La azatioprina favorece las infecciones fúngicas y por bacterias gramnegativas. Los esteroides favorecen todos los tipos de infección, especialmente las fúngicas.

En los primeros días tras el trasplante no es habitual realizar biopsias endomiocárdicas debido a la instrumentalización de los pacientes. La presencia de una depresión persistente de la función ventricular en las primeras horas tras el trasplante se denomina fallo agudo del injerto y puede ocurrir por múltiples causas (hipertensión pulmonar, mala preservación del órgano, isquemia prolongada, problemas técnicos, rechazo hiperagudo, etc.).

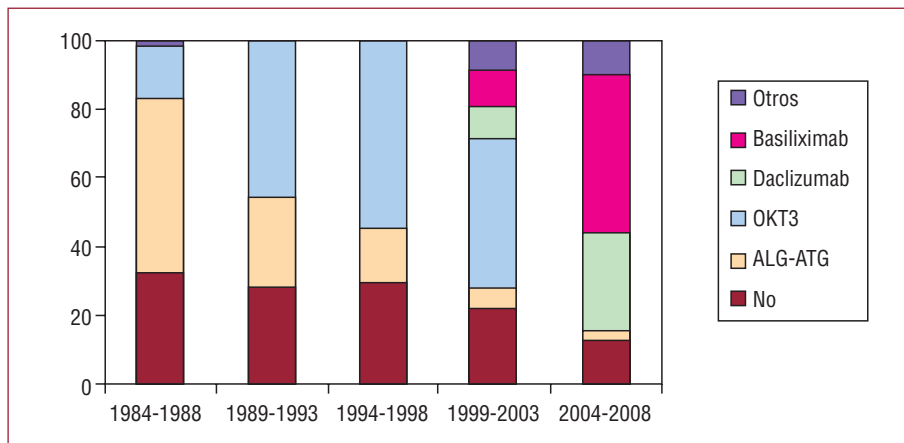
### INMUNOSUPRESIÓN

La administración de fármacos inmunosupresores comprende tres situaciones: *a)* tratamiento de inducción; *b)* tratamiento de mantenimiento, y *c)* tratamiento antirrechazo.

#### Tratamiento de inducción

Se administra en los primeros días tras el trasplante. En España, el 75% de los trasplantes cardia-





**Fig. 2.** Tratamiento de inducción administrado en el total de trasplantes cardíacos realizados en España distribuidos por épocas.

cos realizados han llevado tratamiento de inducción<sup>13</sup>.

Este tratamiento disminuye la incidencia de rechazo miocárdico agudo precoz y permite retrasar la introducción de otros inmunosupresores más tóxicos en esta fase inicial. Se ha apuntado a que algunos inmunosupresores de inducción (OKT3) podrían influir negativamente en la supervivencia general en poblaciones con riesgo de rechazo bajo, posiblemente por aumento de fallecimientos debido a infecciones<sup>14</sup>.

La decisión de los centros para utilizar tratamiento de inducción se suele basar en preferencias clínicas o protocolos establecidos. Se suele indicar ante la presencia de insuficiencia renal, con objeto de retrasar la administración de inhibidores de la calcineurina (ICN).

En la figuras 1 y 2 se puede observar los tipos de fármacos utilizados y su administración dependiendo de distintas épocas.

El fármaco que, por motivos de seguridad y solidez en el mercado farmacéutico, se utilizará más en España en el futuro inmediato será el basiliximab. En España, se realizó un ensayo multicéntrico que comprobó que el basiliximab fue igual de eficaz que el OKT3, pero mucho más seguro al no producir el efecto liberador agudo de citocinas<sup>15</sup>.

### Tratamiento de mantenimiento

Se inicia tras los primeros días del trasplante y consiste en la denominada triple terapia (anticalcineurínico + antiproliferativo + esteroide). En la figura 3 se aprecia el porcentaje de administración de estos fármacos al inicio del trasplante y al final del seguimiento. Actualmente se emplean en España dos anticalcineurínicos, ciclosporina y tacrolimus. Su mayor limitación son los efectos adversos, que dependen de la concentración del fármaco en la sangre<sup>16</sup>. Recientemente, se ha publicado un metaanálisis que compara ambos fármacos<sup>17</sup>. El tacrolimus

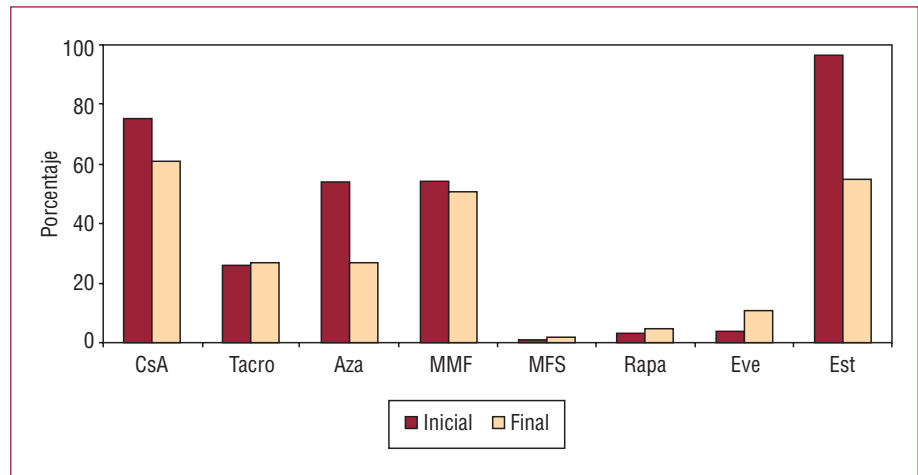
produciría más diabetes mellitus, pero reduciría la hipertensión arterial (HTA) y el rechazo a los 6 meses y al año, sin diferencias en la supervivencia. Recientemente, se ha comercializado el tacrolimus de liberación prolongada, que se administra una vez al día<sup>18</sup>. Esta particularidad mejora el cumplimiento terapéutico de los pacientes, en particular de los más jóvenes.

La azatioprina fue el primer inmunosupresor antiproliferativo utilizado en trasplante de órganos sólidos. Posteriormente, fue sustituida por el MMF, que conllevó mayor supervivencia en un estudio aleatorizado<sup>19</sup>. La mayor potencia inmunosupresora del MMF respecto a la azatioprina ha permitido reducir las dosis de ICN en pacientes con insuficiencia renal, con lo que se consigue una mejora de los parámetros de función renal (creatinina y aclaramiento de creatinina)<sup>20,21</sup>. También se ha observado un papel protector del MMF frente a la azatioprina en cuanto a la enfermedad vascular del injerto (EVI) diagnosticada por ecografía intravascular (IVUS)<sup>22</sup>. 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 MMF<sup>23</sup>.

Los esteroides tienen múltiples efectos secundarios que pueden implicar efectos perjudiciales en la calidad de vida, morbilidad y progresión de la enfermedad vascular del injerto. Pese a ello, continúan formando parte de todos los regímenes de inmunosupresión en el trasplante cardiaco, aunque muchos equipos de trasplante intentan retirarlos más o menos precozmente tras el trasplante.

Los ISP (everolimus y sirolimus) han mostrado una reducción de los episodios de rechazo agudo en los pacientes *de novo* tratados con ciclosporina y esteroides en comparación con azatioprina<sup>24,25</sup>. También han demostrado un efecto protector contra el desarrollo de EVI valorado por IVUS. No obstante, hay menos conocimiento sobre el efecto de estos fármacos en la EVI ya establecida. Una complicación

**Fig. 3.** Tipo y porcentaje de inmunosupresor de mantenimiento administrado en el total de trasplantes cardiacos realizados en España. La primera columna representa el tratamiento inicial tras el trasplante y la segunda, el tratamiento al final de seguimiento. Aza: azatioprina; CsA: ciclosporina; Est: esteroides; Eve: everolimus; MMF: micofenolato mofetilo; MFS: micofenolato sódico; Rapa: rapamicina (sirolimus); Tacro: tacrolimus.



ción grave es la afección pulmonar en forma de neumonitis intersticial<sup>26</sup>. Entre los menos graves destacan la hiperlipemia, con buena respuesta al uso de estatinas, los trastornos hematopoyéticos, edemas, infecciones bacterianas, alteraciones dermatológicas, retraso en la cicatrización de las heridas y diarrea. Los ISP también se utilizan como alternativa a los ICN, ya sea en sustitución o combinados con dosis bajas de éstos en pacientes con insuficiencia renal y como antineoplásicos<sup>27</sup>.

### Tratamiento antirrechazo

El tratamiento del rechazo depende del grado de afección miocárdica y de alteración de la función ventricular y la situación clínica del paciente. Hay dos formas de rechazo con aproximación terapéutica distinta. Así, en el rechazo celular, el tratamiento se basa en esteroides y anticuerpos antilinfocitarios OKT3; en el rechazo humoral (o rechazo mediado por anticuerpos), se utilizan esteroides, plasmaféresis, ciclofosfamida, rituximab e inmunoglobulinas (tablas 6 y 7).

Tras un rechazo, sobre todo si es recurrente, estamos obligados a replantearnos la inmunosupresión basal con intención de incrementarla o modificarla.

**TABLA 7. Tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos (humoral)**

Esteroides i.v.  
500-1.000 mg/día durante 3 días  
Generalmente asociado a  
Plasmaféresis  
6-10 sesiones

Plantearse ciclofosfamida y modificaciones de la inmunosupresión basal. Rituximab, IVIG (inmunoglobulina intravenosa).

### Modificaciones de la inmunosupresión por la aparición de complicaciones tras el trasplante cardiaco

**Dislipemia.** Diversos fármacos utilizados son hiperlipemiantes (esteroides, ICN o ISP). Estudios comparativos apuntan a un perfil más favorable con tacrolimus que con ciclosporina, aunque con escasa evidencia científica.

**Hipertensión arterial.** En los estudios comparativos de ciclosporina y tacrolimus, parece ser que éste conlleva menos HTA<sup>17</sup>. En casos de hipertensión de difícil control, podría ser útil la sustitución de ciclosporina por tacrolimus, así como la retirada o disminución de la dosis de esteroides.

**TABLA 6. Tratamiento del rechazo agudo celular**

	Menos de 3 meses tras el trasplante cardiaco (grados 2R, 3R)	Más de 3 meses tras el trasplante cardiaco (grados 2R, 3R)
Sin compromiso hemodinámico	Esteroides i.v. 250-500 mg/día durante 3 días	Esteroides i.v. 250-500 mg/día durante 3 días o esteroides orales 1 mg/kg de peso durante 3 días con pauta descendente
Con compromiso hemodinámico	Esteroides i.v. 500-1.000 mg/día durante 3 días Sólo o asociado a anticuerpos antilinfocitarios 7-14 días	

Compromiso 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.

Los grados de rechazo 0R y 1R (1A, 1B y 2 clasificación 1990) se tratan siempre que coexistan con compromiso hemodinámico (probable falso negativo).

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



*Diabetes mellitus.* Los esteroides son altamente predictores de aparición de diabetes mellitus tras el trasplante. El tacrolimus tiene mayor riesgo de desarrollo de diabetes que la ciclosporina<sup>17</sup>.

*Enfermedad vascular del injerto.* Los ISP en combinación con los ICN parecen útiles tanto para prevenir la enfermedad como para retrasar su progresión<sup>24,25,28</sup>. No obstante, no se ha observado en estos estudios una mejora de la supervivencia, pero sí un aumento de la nefrotoxicidad por los ICN, por lo que están en pruebas en dosis más bajas<sup>29</sup>.

*Insuficiencia renal.* No queda claro si hay diferencias importantes en el perfil nefrotóxico de los dos ICN. El MMF permite la asociación con concentraciones más bajas de estos fármacos respecto a azatioprina<sup>20</sup>. Otra estrategia, en pacientes con insuficiencia renal, es la sustitución del ICN por un ISP<sup>30</sup>.

*Neoplasias.* Son un problema creciente en la evolución a largo plazo del paciente con trasplante cardiaco. Recientemente, han surgido esperanzas sobre el papel antineoplásico de los ISP, dado que actúan en un receptor que media en la señalización intracelular de diversas células tumorales<sup>30-33</sup>.

*Neurotoxicidad.* Se han descrito múltiples manifestaciones neurológicas-psiquiátricas adversas con el uso de los ICN. En muchas ocasiones mejoran al bajar la dosis de estos fármacos, aunque se han descrito efectos permanentes a pesar de la suspensión. Ante ello, la combinación de MMF y un ISP sería una alternativa en pacientes con neurotoxicidad importante<sup>34</sup>.

*Mielotoxicidad.* Diversos inmunosupresores son mielotóxicos, como azatioprina, MMF e ISP. En el caso de azatioprina, la mielotoxicidad es más importante si se asocia a alopurinol.

## Tolerancia

Dada la gran cantidad de efectos secundarios potencialmente letales que pueden producir los inmunosupresores, la tendencia hoy en día es conocer qué pacientes no tienen predisposición al rechazo (immunoprivilegiados) para administrarles una carga inmunosupresora total más baja.

El estudio de esta tolerancia inmunológica se basa en las células T reguladoras. Estas células tienen el fenotipo de CD4+CD25+ y la capacidad de producir citocinas antiinflamatorias, como interleucina 10 y factor de crecimiento tumoral beta. Muchos estudios han establecido la capacidad de las células reguladoras para prevenir el rechazo, así como un aumento en el número de éstas en individuos trasplantados que no presentaron signos de rechazo<sup>35-37</sup>. No obstante, a pesar de su carácter supresor, las células T reguladoras no llegan a inhibir el sistema inmunitario, ya que en la respuesta alérgica hay un predominio de las células alorreacti-

vas con capacidad destructiva. Pese a ello, uno de los objetivos de investigación, en un futuro inmediato, es potenciar este tipo de células para intentar inducir tolerancia en los individuos trasplantados.

## DIAGNÓSTICO DEL RECHAZO AGUDO DEL INJERTO

### Manifestaciones clínicas

Con las pautas de inmunosupresión actuales, la mayor parte de los rechazos cursan sin sintomatología clínica aparente, por lo que el diagnóstico se suele hacer por medio de biopsias endomiocárdicas habituales.

### Biopsia endomiocárdica

De forma tradicional se ha considerado la biopsia como el único método fiable para la detección precoz del rechazo tras el trasplante cardiaco. Se la ha aceptado universalmente pese a que no se conocen con exactitud su sensibilidad y su especificidad. La incidencia de complicaciones es relativamente baja (0,5%), pero en muchas ocasiones son graves<sup>38</sup>. 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, trombosis venosa profunda con posibilidad de tromboembolia pulmonar.

La complicación más temida de la biopsia 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%<sup>39</sup> y con indicación quirúrgica hasta en un 7%<sup>40</sup>.

### Ecocardiografía

La ecografía ocupa un lugar importante en la monitorización, el diagnóstico y el tratamiento del rechazo. Al igual que ocurre con la biopsia, su sensibilidad y su 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 ecografía no tiene un rechazo clínicamente significativo.

### Otros métodos no invasivos

Con el fin de evitar los inconvenientes y los costes de la biopsia, se han estudiado innumerables técnicas no invasivas para detectar el rechazo. La monitorización de electrogramas intramiocárdicos tras implantación de marcapasos, la monitorización citoimmunológica, las técnicas ecocardiográficas ba-

TABLA 8. Clasificación del rechazo agudo celular

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

TABLA 9. Clasificación del rechazo agudo vascular

	1990	2004
Grado 0	Sin signos indicativos de rechazo humoral	Negativo para rechazo mediado por anticuerpos. Ausencia de alteraciones histológicas o inmunológicas 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)

sadas en el Doppler, 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<sup>41-43</sup>.

Existen otros métodos basados en la expresión génica que han demostrado poder descartar el rechazo con suficiente fiabilidad<sup>44</sup>. Estos métodos se podrían utilizar en el seguimiento del rechazo del paciente estable.

### Tipos de rechazo, clasificación

En los últimos años, y tras varios consensos, se ha reclasificado tanto el rechazo celular como el mediado por anticuerpos (vascular o humoral)<sup>45-49</sup>. En las tablas 8 y 9 se observan la antigua y la nueva clasificación.

**Rechazo agudo celular.** Se caracteriza y define por un infiltrado de linfocitos de gran tamaño, ya sea focal o difuso, en el intersticio, que afecta o no a los miocitos. Puede ir acompañado de miocitosis.

**Rechazo agudo humoral (mediado por anticuerpos).** El diagnóstico de rechazo mediado por anticuerpos es un tema de debate. Se considera que el diagnóstico histológico se establece mediante detección con marcadores de activación del complemento en los capilares (C4d, C3d), mediante técnicas de inmunofluores-

cencia sobre tejido en fresco, congelado o mediante inmunohistoquímica. Su traducción morfológica es poco expresiva en las fases iniciales, y se caracteriza por escasos cambios celulares intersticiales y de miocitos, con hemorragia y edema. Cuando el proceso inflamatorio ya es evidente, la microscopía óptica muestra vasculitis con polimorfonucleares y macrófagos. El diagnóstico de sospecha es clínico, por disfunción del injerto, sin evidencia de rechazo celular significativo en la biopsia.

**Rechazo hiperagudo.** Es una forma de rechazo muy precoz y agresiva que sucede en los primeros minutos u horas tras el restablecimiento del flujo sanguíneo tras el trasplante. Es debido a anticuerpos preformados dirigidos contra antígenos del sistema HLA del donante, ABO (por incompatibilidad de grupo sanguíneo) o antígenos endoteliales<sup>50</sup>. Esta forma de rechazo actualmente es rara, debido a la compatibilidad ABO y a la realización de prueba cruzada (*cross-match*) en pacientes previamente sensibilizados al HLA. Sin embargo, cuando ocurre, habitualmente es fatal.

### ¿Cuándo realizar biopsias en el trasplante cardiaco?

La Conferencia de Consenso que se realizó en España propuso las siguientes guías para la realización de biopsias tras el trasplante cardiaco<sup>3</sup>:

– Realización de biopsias programadas en los primeros 12 meses tras el trasplante. 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 esteroides. Control tras tratamiento concomitante que haya podido modificar prolongadamente el tratamiento inmunosupresor (*grado de recomendación de clase IIa. Nivel de evidencia: C*).

– Control rutinario en pacientes asintomáticos pasado el año del trasplante (*grado de recomendación de clase III. Nivel de evidencia: C*)

## COMPLICACIONES EN EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRASPLANTADO

### Enfermedad vascular del injerto

La EVI es la principal causa de fallo del injerto y muerte tras el primer año del trasplante. 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 trasplante cardiaco, el 42% de los pacientes presentan algún dato angiográfico de EVI<sup>51</sup>, pero si empleamos IVUS en el primer año tras el trasplante, 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 insuficiencia cardiaca.

La patogenia no es bien conocida, aunque parece que la EVI es la manifestación de una respuesta inmunitaria crónica sobre la que inciden factores no inmunológicos<sup>52-62</sup>. La disfunción endotelial que inicia la EVI se ha relacionado con infecciones virales (CMV, prevenibles con antivirales) y rechazos agudos severos. Incluso rechazos ligeros recurrentes en los 3 meses tras el trasplante incrementan el engrosamiento intimal medido por IVUS<sup>63-65</sup>.

En la Conferencia de Consenso realizada por los grupos españoles de trasplante cardiaco se propusieron algunas recomendaciones para esta enfermedad<sup>3</sup>.

### Recomendaciones para la realización de estudios invasivos

– Coronariografía:

1. Basal (primeros meses tras el trasplante), para descartar aterosclerosis transmitida por el donante.

2. Ante la sospecha clínica de EVI.

3. Ante el resultado positivo de un test no invasivo.

4. Aunque no hay consenso sobre la utilidad ni la periodicidad, se recomienda realizar alguna coronariografía durante el seguimiento del paciente trasplantado asintomático.

– Ultrasonidos intravasculares:

1. Basal y al final del primer año de seguimiento como evaluación pronóstica.

2. Ante sospecha de EVI, si la coronariografía es normal.

### Recomendaciones para la prevención de la EVI

– Se recomiendan medidas generales como: disuadir del tabaquismo, optimizar el control metabólico de la diabetes y un adecuado control de la HTA mediante el empleo de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) o antagonistas del calcio.

– Se recomienda el empleo precoz de una estatina, independientemente de la concentración de colesterol.

– No se dispone de evidencia para recomendar el empleo de antiagregantes en el manejo de la EVI. No obstante, se podría asumir el beneficio sobre la aterosclerosis nativa en el corazón trasplantado.

### Recomendaciones en la inmunosupresión de inicio

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

– Un tratamiento inmunosupresor de inicio basado en un ISP (sirolimus y everolimus), junto con ciclosporina A y prednisona, es eficaz en reducir y retrasar las formas iniciales de EVI, en comparación con azatioprina. Se desconoce si este beneficio se mantiene en comparación con MMF.

### Recomendaciones para el tratamiento de la EVI establecida

– Control estricto de los factores de riesgo.

– El cambio en el tratamiento inmunosupresor que podría aportar beneficio ante una EVI establecida es la introducción de sirolimus o everolimus. Sin embargo, dado su perfil de efectos adversos, debe individualizarse la decisión.

### Recomendaciones para revascularización mediante angioplastia coronaria transluminal percutánea

– Casos anatómicamente favorables, con síntomas/signos de isquemia, mediante el empleo de *stents* farmacoactivos.

– Casos anatómicamente favorables con elevado riesgo (lesiones de tronco o múltiples vasos que in-

cluyen la descendente anterior proximal, o disfunción ventricular izquierda, de nuevo con uso de *stents* recubiertos).

### Recomendaciones para revascularización quirúrgica

– En casos muy seleccionados, como lesiones de alto riesgo (tronco o multivaso con enfermedad en descendente anterior proximal) relacionables con síntomas/signos de isquemia o disfunción ventricular, no abordables mediante técnicas percutáneas y sin afección de lechos distales.

### Recomendaciones para retrasplante

– Debido a sus resultados subóptimos y al problema de orden ético que comporta, debe consensarse cada caso. En nuestra situación actual, debe indicarse en pacientes con EVI terminal (en general, definida por la presencia de insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica del injerto) en los que las medidas anteriores no sean aplicables o no hayan obtenido resultados favorables, con edad menor de 65 años, más de 1 año después del trasplante inicial, sin comorbilidades importantes.

### Insuficiencia renal

Es una complicación muy frecuente tras el trasplante cardiaco, y su incidencia aumenta conforme lo hace la supervivencia de estos pacientes, con grave repercusión pronóstica<sup>66-68</sup>. La disfunción renal tras el trasplante está en relación con el uso de ICN. Existe cierto grado de susceptibilidad individual y pueden influir otros factores, como la edad del receptor, el grado de deterioro de la función renal antes del trasplante, la etiología isquémica de la cardiopatía subyacente o el desarrollo de factores de riesgo, como la hipertensión, la hiperlipemia o la diabetes.

No hay un tratamiento efectivo para la insuficiencia renal tras el trasplante, por lo que es fundamental prevenir su progresión hacia estadios terminales<sup>69-71</sup>:

– Identificar a los pacientes con alto riesgo de insuficiencia renal terminal: mayor edad, función renal antes del trasplante, factores de riesgo de aterosclerosis.

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

– Evitar del uso de fármacos nefrotóxicos (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos y contrastes radiológicos).

– Disminución de la dosis de ICN junto con MMF o ISP<sup>20,21,29</sup>.

– En pacientes crónicos, la conversión de ICN a ISP ha demostrado ser eficaz en la mejoría de la insuficiencia renal crónica tras el trasplante<sup>72</sup>, si bien podría estar limitada a pacientes con disfunción moderada.

### Hipertensión arterial

La HTA probablemente sea la complicación más frecuente tras el trasplante cardiaco<sup>3</sup>. Ello se debe a los factores de riesgo tradicionales más la utilización de ciclosporina<sup>73,74</sup>. La prevalencia de HTA es algo menor con tacrolimus<sup>75</sup>.

Para el tratamiento se deben adoptar medidas higiénicas generales, reducción de esteroides e ICN y fármacos antihipertensivos. El 50% de los pacientes se controlan con monoterapia y el otro 50% requiere más de un fármaco.

Los IECA y los antagonistas del calcio son los fármacos de primera elección, sin que se haya demostrado diferencias en un estudio comparativo entre ellos<sup>76</sup>. También pueden ser de utilidad los ARA-II, bloqueadores alfa y fármacos de acción central. Los bloqueadores beta se han evitado siempre en el trasplante cardiaco por su efecto cronotrópico negativo; sin embargo, hay cada vez más experiencia en su utilización<sup>77</sup>.

### Tumores

Las neoplasias son, junto con la vasculopatía crónica del injerto, la causa más frecuente de muerte tardía tras un trasplante de órganos sólidos<sup>13</sup>.

El origen de las neoplasias tras el trasplante puede ser por la recidiva de una neoplasia preexistente<sup>78,79</sup>, por la transmisión desde el donante o por una neoplasia *de novo*<sup>80,81</sup>.

La incidencia de neoplasias *de novo* en el trasplante cardiaco es 3 o 4 veces mayor que en la población general. Los más frecuentes son los tumores cutáneos, seguidos de los tumores sólidos y síndromes linfoproliferativos<sup>82</sup>.

*Cáncer de piel.* A diferencia del enfermo no trasplantado, el carcinoma espinocelular es más frecuente que el basocelular. En el trasplante cardiaco hay más incidencia de melanomas que en pacientes trasplantados de otros órganos.

*Síndromes linfoproliferativos.* Se relacionan con infecciones por el virus de Epstein-Barr<sup>83</sup>, enfermedad por CMV y uso de OKT-3. Su presentación clínica puede ser muy variable, con afección de casi cualquier órgano o sistema.

*Sarcoma de Kaposi.* Es casi 500 veces más frecuente en inmunodeficientes que en personas sin in-

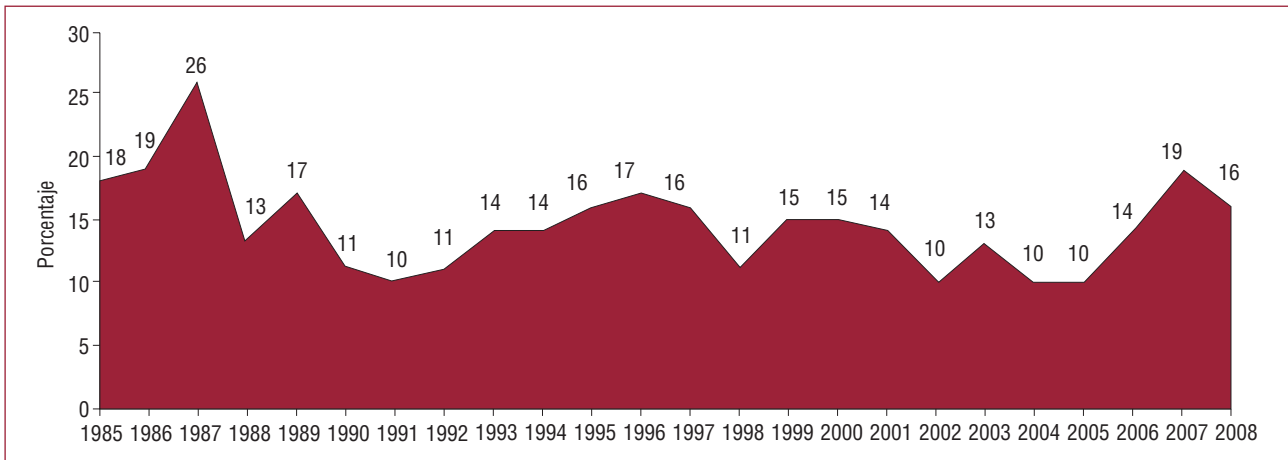


Fig. 4. Evolución por años del porcentaje de mortalidad precoz (primeros 30 días tras el trasplante cardiaco).

munosupresión. Se ha asociado a infecciones por el virus del herpes 8<sup>84</sup>.

**Cáncer de pulmón.** Es el más frecuente de los cánceres de órganos sólidos y está muy en relación con antecedentes de tabaquismo. Su evolución es muy acelerada, tanto que a pesar de ser pacientes con revisiones periódicas frecuentes, cuando se diagnostica ya suele ser en estadios avanzados que impiden la resección quirúrgica<sup>85</sup>.

## Diabetes mellitus

La diabetes de nueva aparición y la intolerancia hidrocarbonada son unas de las complicaciones frecuentes a largo plazo del trasplante cardiaco. La incidencia estimada a los 5 años es del 32%<sup>86,87</sup>.

Las características, el manejo y el objetivo terapéutico en la diabetes del paciente con trasplante cardiaco son similares a los de la diabetes tipo 2 de la población general.

En la diabetes después del trasplante hay que considerar una serie de medidas específicas destinadas a utilizar regímenes inmunosupresores poco o menos «diabetógenos» (disminución de dosis o retirada de esteroides, ciclosporina en lugar de tacrolimus o protocolos libres de ICN).

## SUPERVIVENCIA

La supervivencia tras el trasplante cardiaco en España se ha ido incrementando con los años. No obstante, la mortalidad precoz (primeros 30 días tras el trasplante) no ha sufrido grandes cambios, pese a ser la etapa en que una mejora en la supervivencia tendría gran repercusión en la supervivencia total. Tras esta etapa, la curva de supervivencia muestra una tendencia progresiva decreciente, con un 2-3% de mortalidad anual.

En la figura 4 se observa el porcentaje de mortalidad precoz y en las figuras 5 y 6, la mortalidad en todos los trasplantes cardiacos realizados en España y por periodos desde que se inició esta modalidad terapéutica.

Las variables predictivas de mortalidad precoz y tardía se pueden observar en las tablas 10 y 11.

Las causas de mortalidad general y por periodos se observan en la figuras 7 y 8.

TABLA 10. Variables predictivas de mortalidad precoz en el Registro Español de Trasplante Cardiaco

Variables	HR	IC del 95%
GOT/GPT (sí)	1,242	1,006-1,534
Cirugía torácica previa	1,762	1,447-2,146
Tiempo CEC (min)	1,006	1,005-1,007
Sexo del donante (varón)	1,509	1,24-1,836
Código de trasplante electivo	0,734	0,544-0-906
Inducción (sí)	0,389	0,318-0,477

CEC: circulación extracorpórea; GOT: glutaminoxalato transaminasa; GPT: glutamipiruvato transaminasa; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

TABLA 11. Variables predictivas de mortalidad tardía en el Registro Español de Trasplante Cardiaco

Variables	HR	IC del 95%
Diálisis (sí)	1,868	1,471-2,462
Edad del receptor	1,013	1,008-1,019
Complicaciones neurológicas	1,261	1,059-1,501
N.º de episodios de rechazo	1,106	1,057-1,158
Enfermedad vascular periférica (sí)	1,641	1,241-2,171

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.



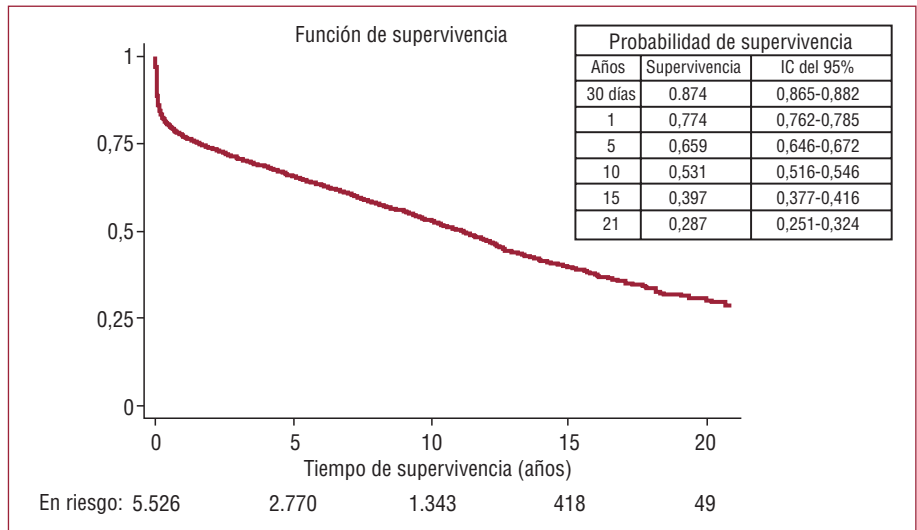


Fig. 5. Curva actuarial de supervivencia de todos los trasplantes. IC: intervalo de confianza.

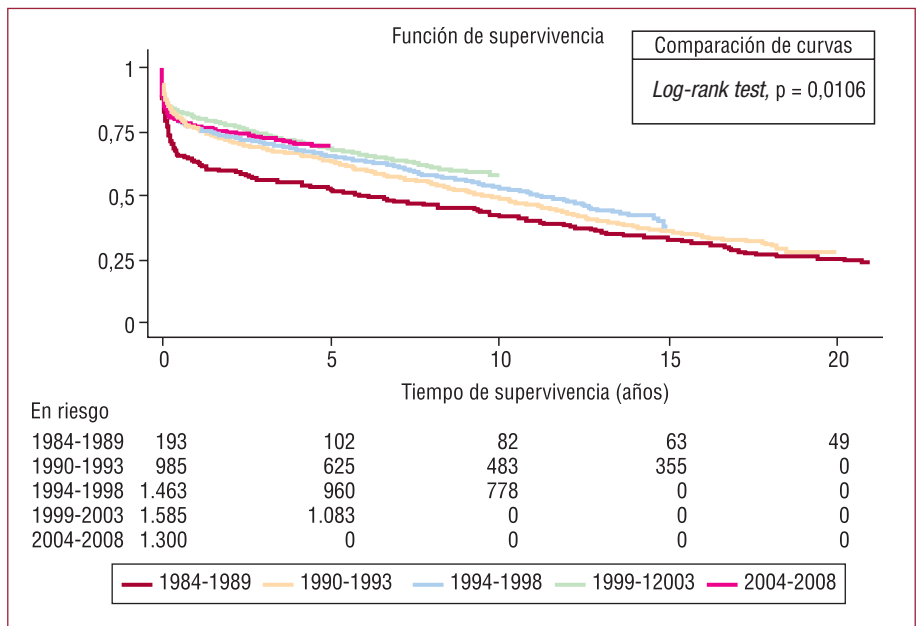


Fig. 6. Curva actuarial de supervivencia de todos los trasplantes por periodos.

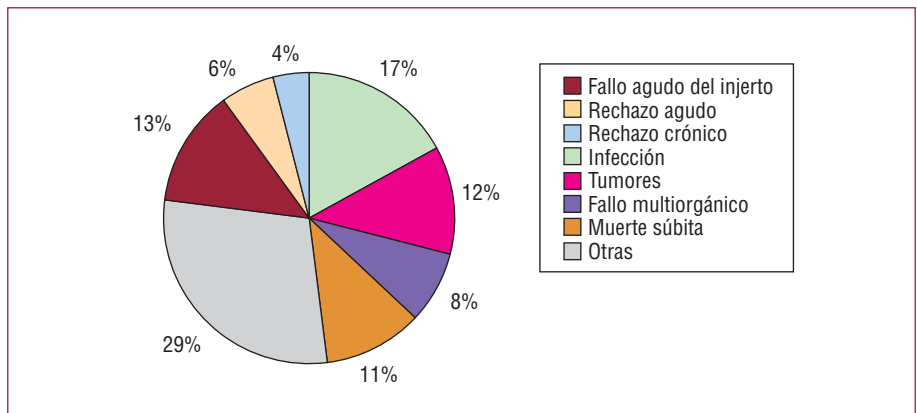
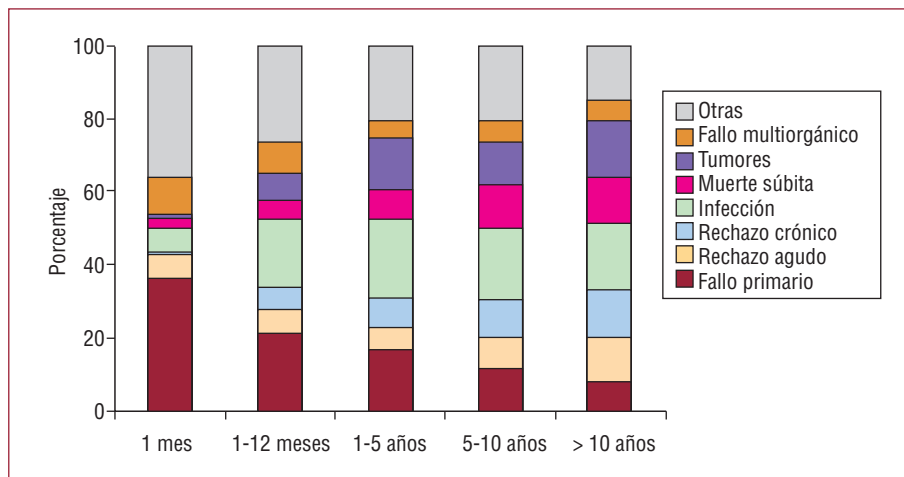


Fig. 7. Causas de mortalidad de los pacientes trasplantados cardiacos.





**Fig. 8.** Causas de mortalidad de los pacientes trasplantados cardíacos por períodos.

## NOVEDADES EN TRASPLANTE CARDIACO EN 2009

No hay ensayos clínicos en trasplante cardiaco que respalden de forma científica muchas de las prácticas que se realizan.

Durante este año han aparecido publicaciones en torno al levosimendán. Su uso en el ámbito del fallo agudo del injerto parece seguro y beneficioso, especialmente cuando se ve involucrado el ventrículo derecho, ya que la vasodilatación pulmonar que este fármaco produce ayuda a su descarga en las fases iniciales tras el trasplante cardiaco<sup>88</sup>.

A principios de año, Ye et al<sup>89</sup> publicaron un metaanálisis comparativo de ciclosporina y tacrolimus. Las conclusiones generales fueron que no hubo diferencias en la mortalidad entre ambos, pero sí en aspectos secundarios. Así, los pacientes en tratamiento con tacrolimus presentaron más incidencia de diabetes insulino dependiente y menos HTA y rechazos a los 6 y 12 meses del trasplante.

Recientemente, Potena et al<sup>90</sup> han publicado un artículo sobre los efectos indirectos del CMV. Así, aleatorizaron a un grupo de 40 pacientes a recibir profilaxis de forma sistemática frente a tratamiento anticipado con valganciclovir frente a CMV. Los resultados mediante IVUS a los 12 meses mostraron diferencias significativas en cuanto a un menor engrosamiento intimal en los pacientes que recibieron profilaxis sistemática con CMV.

La aparición de inmunosupresores genéricos ha abierto un importante debate. Éste se centra sobre su seguridad y eficacia cuando las pruebas que se les exigen son menores y no necesitan incluir a las poblaciones a las que van dirigidos. Por ello, y al tratarse de principios con un «estrecho margen terapéutico», es necesario informar a los pacientes sobre esta situación y vigilar estrechamente su administración<sup>91</sup>.

La realización de biopsias endomiocárdicas ha sido siempre un punto de debate en el trasplante cardiaco. Los métodos alternativos no han mostrado una excelente correlación con las biopsias. La expresión génica y el análisis de determinados marcadores inflamatorios<sup>92</sup> parecen ser una alternativa real. Si bien todavía resulta un método complejo y sin estudios importantes que las respalden, los trabajos publicados indican que es probable que, en un futuro inmediato, el análisis de expresión génica en sangre periférica podría sustituir, al menos en parte, a la realización de biopsias endomiocárdicas<sup>93</sup>.

## CONCLUSIONES

El trasplante cardiaco se ha convertido en el tratamiento de elección de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada sin otras posibilidades. Esta técnica, en subgrupos seleccionados, es capaz de salvar a 3 de cada 4 pacientes al año. No obstante, no está exenta de complicaciones que obligan a una subspecialización en esta materia, que requiere conocimientos y entrenamiento específico.

La supervivencia después de un trasplante cardiaco ha mejorado en los últimos años debido a un mayor conocimiento en todos los ámbitos del proceso. Así, se han potenciado líneas de investigación relacionadas con cardioprotección, tolerancia, xenotrasplante y diagnóstico del rechazo mediante expresión génica. Sin embargo, en lo que más se ha avanzado desde el punto de vista clínico es en el desarrollo de nuevos fármacos que ya están en el mercado. Así, se dispone de fármacos que mejoran la adherencia al tratamiento al administrarse una vez al día (tacrolimus de liberación retardada), fármacos que retrasan la aparición de EVI con efecto antitumoral (everolimus, sirolimus) y fármacos que, actuando contra el CMV, evitarían múltiples efectos nocivos que se han relacionado con este virus (ganciclovir, valganciclovir).

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Konstam MA, Jessup M, Francis G, Mann D, Greenberg B. Advanced Heart failure and transplant cardiology: A subspecialty is born. *JACC*. 2009;53:834-6.
- Hunt SA. 24th Bethesda Conference: Cardiac transplantation. *JACC*. 1993;22:1-64.
- Crespo M, Almenar L, Pulpón L, Camprecios M, Cuenca J, De la Fuente L, et al. Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardiaco. *Rev Esp Cardiol*. 2007;7:4B-54.
- Real Decreto 2070/1999, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos. *BOE* 2000;3:179-90.
- Sociedad Española de Neurología. *Dictamen de Candanchú* 1993. *Quadern Caps*. 1994;20:45-6.
- 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.
- 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.
- 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.
- Bourge R, Kirklin J, Thomas K, Czarska 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.
- 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.
- Shumway NE, Lower RR, Stofer RC. Transplantation of the heart. *Adv Surg*. 1966;2:265-84.
- Sarsam M, Campbell C, Yonan N. An alternative surgical technique in orthotopic cardiac transplantation. *J Card Surg*. 1999;8:344-9.
- Almenar L. Registro Español de Trasplante Cardiaco. XX Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante Cardiaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2008). *Rev Esp Cardiol*. 2009 [en prensa].
- Higgins 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.
- Segovia J, Rodríguez-Lambert JL, Crespo-Leiro MG, Almenar L, Roig E, Gómez-Sánchez MA, et al. A randomized multicenter comparison of basiliximab and muromonab (OKT3) in heart transplantation: SIMCOR study. *Transplantation*. 2006;81:1542-8.
- Goto T, Kino T, Hatanaka H, Okuhara M, Kohsaka M, Aoki H, et al. FK506: Historical perspectives. *Transplant Proc*. 1991;23:2713-7.
- Ye F, Ying-Bin X, Yu-Guo W, Hetzer R. Tacrolimus versus cyclosporine microemulsion for heart transplant recipients: a meta-analysis. *Heart Lung Transplant*. 2009;28:58-66.
- First MR. First clinical experience with the new once-daily formulation of tacrolimus. *Ther Drug Monit*. 2008;30:159-66.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Eisen H, Tuzcu E, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine von Kaeppler H, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplants recipients. *N Engl J Med*. 2003;349:847-58.
- 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;110:2694-3000.
- 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.
- Delgado JF, Manito N, Segovia J, Almenar L, Arizón JM, Camprecios M, et al. The use of proliferation signal inhibitors in the prevention and treatment of allograft vasculopathy in heart transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2009;23:69-79.
- 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.
- Lehmkuhl HB, Arizon J, Viganò M, Almenar L, Gerosa G, Maccherini M, et al. 2411 Study Investigators. Everolimus with reduced cyclosporine versus MMF with standard cyclosporine in de novo heart transplant recipients. *Transplantation*. 2009;88:115-22.
- Easton J, Houghton P. Therapeutic potential of target of rapamycin inhibitors. *Expert Opin Ther Targets*. 2004;8:551-64.
- Rubio-Viqueira B, Hidalgo M. Targeting mTOR for cancer treatment. *Adv Exp Med Biol*. 2006;587:309-27.
- Rubio-Viqueira B, Hidalgo M. Targeting mTOR for cancer treatment. *Curr Opin Investig Drugs*. 2006;7:501-12.
- Rao RD, Buckner JC, Sarkaria JN. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors as anti-cancer agents. *Curr Cancer Drug Targets*. 2004;4:621-35.
- Bechstein W. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int*. 2000;13:313-26.
- Fehr T, Sykes M. Tolerance induction in clinical transplantation. *Transpl Immunol*. 2004;13:117-30.
- Walsh PT, Taylor DK, Turka LA. Tregs and transplantation tolerance. *J Clin Invest*. 2004;114:1398-403.
- Guenther DA, Madsen JC. Advances in strategies for inducing central tolerance in organ allograft recipients. *Pediatr Transplant*. 2005;9:277-81.

38. Calvino-Santos R, Crespo-Leiro M, Vázquez-Rodríguez J, Salgado-Fernández J, Vázquez-González N, Paniagua-Martin M, et al. Deep vein thrombosis after transfemoral endomyocardial biopsy in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:643-4.
39. 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.
40. 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.
41. Vázquez de Prada J. Revisión crítica de la biopsia endomiocárdica en el trasplante cardiaco. *Rev Esp Cardiol.* 1995;48 Supl 7:86-91.
42. Kemkes B, Schutz A, Engelhardt M, Brandl U, Breuer M. Noninvasive methods of rejection diagnosis after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11:S221-31.
43. 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.
44. 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 Cardiol.* 2006;6:150-60.
45. 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.
46. 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.
47. Duong Van Huyen J, Fornes P, Guillemain 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.
48. 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.
49. 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.
50. Rose A. Understanding the pathogenesis and the pathology of hyperacute cardiac rejection. *Cardiovasc Pathol.* 2002;11:171-6.
51. 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.
52. Labarrere C, Nelson D, Cox C, Pitts D, Kirlin 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.
53. 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:S142-9.
54. 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.
55. 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.
56. Behrendt D, Ganz P, Fang J. Cardiac allograft vasculopathy. *Curr Opin Cardiol.* 2000;15:422-9.
57. Aranda JJ, Hill J. Cardiac transplant vasculopathy. *Chest.* 2000;118:1792-800.
58. 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;119:700-8.
59. Holweg C, Baan C, Balk A, Niesters H, Maat A, Mulder P, et al. The transforming growth factor-beta1 codon 10 gene polymorphism and accelerated graft vascular disease after clinical heart transplantation. *Transplantation.* 2001;71:1463-7.
60. 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.
61. 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:S188-97.
62. 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.
63. 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:II-148-53.
64. Mulla N, Johnston J, Vander Dussen L, Beeson W, Chincock 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.
65. Jiménez 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.
66. Arora S, Andreassen A, Simonsen S, Gude E, Dahl C, Skaardal R, et al. Prognostic Importance of renal function 1 year after heart transplantation for all-cause and cardiac mortality and development of allograft vasculopathy. *Transplantation.* 2007;84:149-54.
67. Cantarovich M, Hirsha A, Alama A, Giannettia N, Cecereb R, Carrola P, et al. The Clinical impact of an early decline in kidney function in patients following heart transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9:348-54.
68. Al Alya Z, Abbasb S, Mooreb E, Dialloc O, Hauptmand P, Bastania B. The natural history of renal function following orthotopic heart transplant. *Clin Transplant.* 2005;19:683-9.
69. Ojo A. Renal disease in recipients of nonrenal solid organ transplantation. *Semin Nephrol.* 2007;27:498-507.
70. Alama A, Badovinacb K, Ivisb F, Trpeskib L, Cantarovicha M. The outcome of heart transplant recipients following the development of end-stage renal disease: analysis of the Canadian Organ Replacement Register (CORR). *Am J Transplant.* 2007;7:461-5.
71. Ojo A, Held P, Port F, Wolfe R, Leichtman A, Young E, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003;349:931-40.
72. Moro López JA, Almenar L, Martínez-Dolz L, Sánchez-Lázaro I, Agüero J, Buendía F et al. Progression of renal dysfunction in cardiac transplantation after the introduction of everolimus in the immunosuppressive regime. *Transplantation.* 2009;87:538-41.
73. 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.
74. McKoy 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.
  75. 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.
  76. 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.
  77. Buendía F, Almenar L, Martínez-Dolz L, Sancho-Tello MJ, Moro J, Agüero J, et al. Exercise tolerance after beta blockade in recent cardiac transplant recipients. *Transplant Proceedings.* 2009 [en prensa].
  78. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation.* 1993;55:742-7.
  79. 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.
  80. Wilson R, Penn I. Fate of tumors transplanted with a renal allograft. *Transplant Proc.* 1975;7:327-31.
  81. Pedotti P, Poli F, Longhi E, Frison S, Caldara R, Chiamonte S, et al. Epidemiologic study on the origin of cancer after kidney transplantation. *Transplantation.* 2004;77:426-8.
  82. Crespo-Leiro MG, Alonso-Pulpón L, Vázquez de Prada JA, Almenar L, Arizón JM, Brossa V, et al. Malignancy after heart transplantation: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Transplant.* 2008;8:1031-9.
  83. 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.
  84. Burgert S, Strickman N, Carrol C, Falcone M. Cardiac Kaposi's sarcoma following heart transplantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;49:208-12.
  85. 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.
  86. Kasiske B, Snyder J, Gilbertson D, Matas A. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2003;3:178-85.
  87. Marchetti P. New-onset diabetes after transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23 Suppl 5:S194-201.
  88. Weis F, Beiras-Fernández A, Kaczmarek I, Sodian R, Kur F, Weis M, et al. Levosimendan: a new therapeutic option in the treatment of primary graft dysfunction after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:501-4.
  89. Ye F, Ying-Bin X, Yu-Guo W, Hetzer R. Tacrolimus versus cyclosporine microemulsion for heart transplant recipients: a meta-analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:58-66.
  90. Potena L, Grigioni F, Magnani G, Lazzarotto T, Musuraca A, Ortolani P, et al. Prophylaxis versus preemptive anti-cytomegalovirus approach for prevention of allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:461-7.
  91. Uber P, Ross H, Zuckermann A, Sweet S, Corris P, McNeil K, et al. Generic drug immunosuppression in thoracic transplantation: An ISHLT Educational Advisory. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:655-60.
  92. Martínez-Dolz L, Almenar L, Reganon E, Vila V, Sánchez-Soriano R, Martínez-Sales V, et al. What is the best biomarker for diagnosis of rejection in heart transplantation? *Clin Transplant.* 2009;23:672-80.
  93. Mehra M, Kobashigawa J, Deng M, Fang K, Klingler T, Lal P, et al. Clinical implications and longitudinal alteration of peripheral blood transcriptional signals indicative of future cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:297-301.