



Consideraciones y Experiencia con el Trasplante Cardíaco Clínica Cardiovascular Santa María de Medellín

A. VILLEGAS, MD, SCC(HON); D. FERNANDEZ, MD; GRUPO DE TRASPLANTES DE MEDELLIN.

Palabras clave: Trasplante cardíaco, Insuficiencia cardíaca, Inmunosupresión; Rechazo, Infección.

Han transcurrido 32 años desde que se practicó el primer trasplante cardíaco exitoso en el hombre, y 20 desde que, gracias a los conocimientos acumulados con relación al tratamiento del paciente, al control del rechazo y la infección y al advenimiento de la ciclosporina, el procedimiento pasó de la fase experimental a la de aplicación clínica.

Las indicaciones están bien definidas y hacen relación, con raras excepciones, a un estado de insuficiencia cardíaca irreversible e intratable; así mismo, están claras las contraindicaciones y criterios de exclusión. Sin embargo, representa sólo una de las facetas de la terapéutica quirúrgica que puede ser ofrecida por centros dedicados al trasplante de los pacientes con insuficiencia cardíaca. La cirugía para la isquemia reversible, distorsión de la geometría ventricular y enfermedad valvular, es hoy en día exitosa en algunos pacientes a pesar de tener una función ventricular pobre y síntomas de insuficiencia cardíaca.

La estadística muestra una supervivencia buena a largo plazo y sobre todo una mejoría sustancial en la calidad de vida. Esto lo hemos podido comprobar con nuestra casuística de 131 pacientes trasplantados cuya experiencia presentamos aquí, que nos ha llevado a poder ofrecer este recurso a nuestros pacientes.

HISTORIA

El trasplante cardíaco fue considerado como una posibilidad quirúrgica experimental a principios del siglo, por los investigadores Alexis Carrel, cirujano francés que trabajaba en colaboración con el doctor Charles C. Guthrie en la Univer-

sidad de Chicago USA en 1905 (1); ellos sentaron los principios de la técnica quirúrgica vascular y practicaron los primeros trasplantes en perros y observaron que el corazón batía una vez que se restablecía la circulación. Posteriormente, varios investigadores trabajaron experimentalmente en diversos aspectos del trasplante cardíaco, entre ellos el doctor Frank C. Mann y colaboradores de la Clínica Mayo USA en 1933 (2); hicieron progresos con relación a la técnica quirúrgica a la vez que en el estudio de la fisiología y la acción de algunas drogas sobre el corazón trasplantado. Igualmente, documentaron histológicamente el rechazo, encontrando que el miocardio se infiltraba con linfocitos polimorfonucleares y mononucleares grandes.

Durante muchos años, otros investigadores hicieron importantes aportes a la técnica quirúrgica del trasplante heterotópico y ortotópico del corazón. El doctor V.P. Demikhov, ruso, en 1955 (3), demostró que en un trasplante heterotópico el corazón implantado podía sostener la circulación del receptor cuando se suspendía el funcionamiento del corazón nativo. El trabajo del doctor Demikhov es especialmente ingenioso pues logró hacer trasplantes en posición ortotópica, incluyendo el trasplante en bloque corazón-pulmón, cuando aún no se contaba con ayudas tales como la hipotermia y la circulación extracorpórea. Los doctores Webb y Howard en 1957 (4), reportaron que la hipotermia a 4°C, permitía al corazón permanecer viable por períodos de tiempo hasta de 8 horas, antes de colocarlo al receptor, anticipándose así a los trasplantes con órganos conseguidos a distancia. El doctor Goldberg y colaboradores de la universidad de Meryland USA (5), describieron en 1958 la técnica de anastomosar la pared de la aurícula izquierda nativa, donde desembocan las venas pulmonares. Los doctores Cass y Brock, de Londres, Inglaterra, en 1959 (6), agregaron a lo anterior, dejar la aurícula derecha con la desembocadura de las venas cavas para suturar las aurículas del donante a las del receptor, agilizando de esta manera el procedimiento quirúrgico; método que se utilizó por varios años. Los doctores Lower y Shumway, de la Universidad de Stanford USA en 1960 (7), publicaron sus experiencias

Doctores: Alberto Villegas Hernández, Jefe de Cirugía y del Programa de Trasplantes; Darío Fernández Vergara, Intensivista, Coordinador del Programa de Trasplantes; Grupo de Trasplantes de la Clínica Cardiovascular Santa María y del Hospital Universitario San Vicente de Paúl; Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

en un artículo fundamental sobre el trasplante del corazón ortotópico. Ellos reunieron los conocimientos quirúrgicos y de preservación del órgano que hasta el momento se habían descrito, y los aplicaron en dos perros que sobrevivieron por 6 y 21 días. La causa de muerte fue secundaria a falla cardíaca por rechazo, pues a ninguno se le dio inmunosupresión. En 1965, los mismos doctores describieron que la disminución en el voltaje de las ondas del electrocardiograma puede ser tenida como criterio de rechazo, signo que es reversible con la inmunosupresión.

Un preludeo interesante al trasplante cardíaco en el hombre fue la práctica de un xenotrasplante efectuado en la Universidad de Mississippi USA en 1964, por el doctor James Hardy (8) quien trasplantó el corazón de un chimpancé a un hombre de 68 años con hipertensión y enfermedad coronaria severa en estado avanzado de insuficiencia cardíaca. Aunque el procedimiento fue técnicamente exitoso, el corazón del simio fue demasiado pequeño para mantener la circulación, falleciendo a las 2 horas. De este caso se concluyó que **“esta experiencia demostró la posibilidad científica de practicar el trasplante cardíaco en el hombre”**. El primer trasplante de corazón en el humano, lo hizo el doctor Christian Barnard y sus colaboradores en 1967, en Suráfrica. El paciente sobrevivió 15 días y murió de neumonía por pseudomonas (9).

En 1968 se practicaron 107 trasplantes de corazón en el mundo, con una supervivencia de sólo 22%; esto trajo desánimo para continuar con el trasplante como un procedimiento de aplicación clínica. El grupo de la Universidad de Stanford perseveró en la investigación, mejorando la supervivencia en el primer año a 65% (10), con una rehabilitación del 90% de los pacientes que sobrevivieron. Estas experiencias introdujeron a la práctica factores muy importantes de progreso, los cuales fueron: mejor tratamiento de las complicaciones infecciosas y la utilización de la biopsia cardíaca en la monitoría del rechazo. Con el advenimiento de la ciclosporina en el año de 1980 y su utilización para evitar el rechazo, al lado de la azathioprina y la prednisona, drogas estas que se utilizaron desde el principio, se mejoraron los resultados logrando una supervivencia del 75% a 5 años, lo cual abrió la era del trasplante cardíaco como un procedimiento de aplicación clínica para los pacientes en un estado final de la enfermedad cardíaca no susceptible de otro tipo de tratamiento.

En nuestra Institución, el programa se inició el 1° de diciembre de 1985, cuando se trasplantó un paciente de 40 años de edad, quien sufría de enfermedad coronaria con historia de hipercolesterolemia familiar con varios hermanos fallecidos por infarto del corazón. El paciente presentaba angina intratable en reposo, y el lecho vascular no era susceptible de revascularización quirúrgica. Este primer paciente sobrevivió por dos años, llevó una vida ac-

tiva, rehizo su hogar, murió súbitamente de enfermedad coronaria.

INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE CARDÍACO

El trabajo pionero de Medawar (11,12), durante la segunda guerra mundial, puso de presente el conocimiento sobre la inmunidad celular o inmunidad mediada por las células y, lo más importante, su trabajo sugirió el concepto de tolerancia inmunológica que aún es objetivo del inmunólogo y del médico de trasplantes. La inmunosupresión se alcanza afectando la respuesta inmune a varios niveles y en ocasiones puede llegar a una tolerancia inmunológica adquirida del receptor viviendo en simbiosis, lo que se conoce como quimerismo. Los inmunosupresores convencionales han sido la azathioprina y los corticosteroides; la globulina antitimocítica continúa siendo parte del régimen anti-rechazo; la ciclosporina ha ganado una aceptación universal. Los anticuerpos mononucleares y las globulinas antitimocíticas y antilinfocíticas se emplean selectivamente.

Desde el inicio de la práctica de trasplantes se ha establecido que debe haber compatibilidad ABO; también se deben hacer pruebas de linfotoxicidad o prueba cruzada de linfocitos. El rechazo en casos de incompatibilidad ABO se relaciona con anticuerpos dirigidos contra los antígenos de los glóbulos rojos ABO incompatibles en el endotelio vascular del injerto y pueden producir rechazo hiperagudo.

Después de que se selecciona un receptor potencial, el suero se pone en presencia de un grupo de linfocitos T provenientes de 20 o más individuos. El suero también se prueba contra un grupo de linfocitos B. La reactividad se expresa como un efecto citotóxico e indica que hay complemento presente. Si la prueba es negativa es posible proceder a hacer el trasplante y omitir como requisito previo inmediato la prueba cruzada de linfocitos; si ésta es fuertemente positiva se hace necesario practicar la prueba de suero del receptor y células T y B del donante, las que se obtienen más fácilmente de un ganglio linfático o del bazo. La reactividad a los linfocitos T indica que el recipiente está presensibilizado y representa una posibilidad muy alta de rechazo hiperagudo.

INDICACIONES PARA EL TRASPLANTE CARDÍACO

De acuerdo con los estudios de Framingham (13), menos del 50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca terminal sobreviven por más de 5 años y las principales etiologías de ésta, son en su orden: enfermedad coronaria, lesiones valvulares y cardiomiopatía dilatada. De acuerdo con los estudios de Franciosa (14), el pronóstico en pacientes que sufren de enfermedad coronaria en estado terminal, es especialmente desfavorable ya que a 1 y 2 años es sólo del 54%

y 31%, respectivamente, y la de los pacientes con cardiomiopatía dilatada en el mismo estado es del 77% y del 52% para los mismos períodos. El tratamiento medicamentoso agresivo moderno puede modificar estas cifras en pacientes que responden favorablemente; sin embargo, los que se consideran para trasplante cardíaco generalmente presentan signos muy graves con un pronóstico de sobrevida de sólo semanas o meses. En la universidad de Stanford, de 34 candidatos que por varias razones no pudieron ser operados, sólo 5 sobrevivieron los siguientes 3 meses y todos habían fallecido a los 9 meses.

Selección de receptores

Debe ser un individuo con enfermedad cardíaca terminal no susceptible de otro tipo de tratamiento médico o quirúrgico en clase funcional III o IV y expectativas de supervivencia a 1 año menores del 70%. Los índices derivados del cateterismo cardíaco tienen alguna validez en el pronóstico, pues se ha demostrado que una fracción de eyección menor del 20% o un latido volumen igual o menor de 40 mL, se asocia con una supervivencia de 50%, a 1 año. De 45.391 trasplantes registrados en la Sociedad Internacional de Trasplantes cardíacos, hasta fines de 1997, 44.3% de las indicaciones correspondió a miocardiopatía dilatada en la edad pediátrica, y 46.27% en la edad adulta. La segunda causa más común fue la cardiopatía congénita en el primer grupo con 46.4% y la enfermedad coronaria con 44.8% en el segundo, quedando en este último grupo un 9% para enfermedad valvular terminal con cardiomiopatía y otras patologías tales como aneurismas ventriculares traumáticos, traumas cardíacos, etc. (15).

En nuestra experiencia de 131 pacientes trasplantados, el 36% fueron por cardiomiopatía isquémica, el 28% por miocardiopatía dilatada, el 13% por enfermedad valvular terminal, el 9% por miocarditis, el 9% por miocardiopatía de origen hipertensivo y el 7% restante por otras patologías.

En el mismo registro aparece el sexo masculino con una preponderancia grande frente al femenino siendo las cifras del 81% y 19%, respectivamente.

Mientras el trasplante cardíaco ha evolucionado, se han desarrollado otras alternativas médicas y quirúrgicas. El trasplante cardíaco representa solamente una de las facetas de la terapéutica que deben ser ofrecidas por centros dedicados al trasplante de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Una fracción de eyección menor del 25% ya no es una indicación de implantar un corazón nuevo para que un paciente sobreviva con una buena calidad de vida. La cirugía para la isquemia reversible, distorsión de la geometría ventricular y enfermedad valvular es hoy en día exitosa en algunos pacientes a pesar de tener una función ventricular pobre y síntomas de insuficiencia cardíaca (16, 17).

Una guía para el estudio de los candidatos potenciales para el trasplante cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada con fracción de eyección baja, sería:

- Investigar los componentes de insuficiencia cardíaca reversibles.
- Ajustar al máximo la terapia médica para mejorar la insuficiencia cardíaca.
- Evaluar la capacidad funcional.
- Identificar las indicaciones para el trasplante.
- Excluir las contraindicaciones.
- Determinar el momento oportuno para practicar el trasplante que puede ser urgente cuando las condiciones así lo exijan, o condicionado a la corrección de algún estado determinado.
- Mantener un programa de reevaluación de los pacientes en insuficiencia cardíaca.

Otras consideraciones e indicaciones son de tipo general y hacen relación a la salud general y mental del candidato. Este debe tener una historia médica y quirúrgica benigna que muestre que no padece de enfermedades crónicas e incapacitantes, así que, una vez aliviado de su problema cardíaco, podrá reasumir una vida activa y funcional. Se espera que el paciente con insuficiencia cardíaca terminal no presente enfermedades pre-existentes e irreversibles como insuficiencia pulmonar, hepática o renal, que hagan prever la imposibilidad de una rehabilitación total, después del trasplante.

Así mismo, tiene importancia crucial evaluar la motivación que tenga el paciente para un compromiso serio que asegure un postrasplante exitoso. Se hace necesario identificar el paciente que ha sido ordenado y responsable por su propia salud y no ha sido abusivo o sobreindulgente en el comer, el beber, el fumar o en drogas que produzcan adicción. Es muy importante que el paciente tenga un medio familiar que le dé soporte; sin conflictos que puedan llevar a una desmotivación que conduzca a abandonar el tratamiento inmunosupresor. Estos pacientes pueden ser mejor evaluados con la ayuda del sicólogo y una trabajadora social bien adiestrada.

CONTRAINDICACIONES PARA EL TRASPLANTE CARDÍACO

- Presencia de patologías no cardíacas que puedan por sí mismas comprometer o acortar el pronóstico de vida.
- Límite de edad aproximado de 60 - 65 años, teniendo en cuenta que la edad fisiológica puede prolongarlo; hay referencia de pacientes que pasan de la 6a década con excelentes resultados a 1 año, lo que parece obedecer a una mejor tolerancia del injerto, posiblemente por una menor actividad inmunológica, observándose, además,

menor incidencia de episodios de rechazo (18). En nuestra casuística de 131 pacientes operados, 12 han estado por encima de los 60 años, siendo el mayor de 66 años y el menor de 12 años, estando la mayor concentración entre los 30 y los 60 años. Las mujeres, al igual que en otras estadísticas, aparecen en una proporción menor que los hombres.

- Resistencias vasculares pulmonares fijas que no mejoran con la modulación farmacológica.
- Infección activa.
- Úlcera péptica activa.
- Diabetes *mellitus* severa con daño orgánico terminal.
- Enfermedad vascular periférica severa.
- Compromiso de la función pulmonar con FEV1 y FVC menor del 60% o historia de bronquitis crónica.
- Depuración de creatinina < 40 - 50 mL/min.*
- Bilirrubina > 2.5 mg/dL. Transaminasas > 2*
- Gradiente transpulmonar > 15 mmHg.*

Desde el punto de vista psicológico el paciente debe tener una salud mental que le permita colaborar con el tratamiento inmunosupresor que debe ser de por vida; así deben esperarse los siguientes parámetros:

- Incapacidad para someterse a las condiciones del trasplante.
- Compromiso cognoscitivo severo que lo limite en la comprensión de su régimen médico.
- Historia de abuso recurrente de alcohol o drogas.
- Incapacidad demostrada previamente para cooperar con tratamientos médicos previos tanto farmacológicos como de revisiones.
- Imposibilidad de vivir en un sitio que esté cerca a facilidades médicas de seguimiento postrasplante.
- Faltas repetidas de colaboración con tratamientos previos tanto en medicación como en seguimiento.

EL DONANTE

La limitación más importante al número de trasplantes de corazón, es la escasez de órganos apropiados.

La experiencia mundial muestra que entre 20 y 30% de los pacientes mueren antes de encontrar un donante apropiado. En nuestra experiencia, de 50 pacientes que se presentaron en el año de 1998 como candidatos a trasplante cardíaco se trasplantaron 23; 9 murieron en espera del órgano; 14 están

en seguimiento esperando a ser puestos en luz verde por no estar suficientemente enfermos; y 4 están a la espera de un donante.

El registro internacional de trasplantes muestra cómo el incremento de los mismos se inició en 1982 con 189 trasplantes alcanzando una meseta de aproximadamente 4.000 casos en el año de 1991, sin que esta cifra se haya modificado hasta el momento debido a la falta de donantes.

Los factores más importantes que en nuestro medio dificultan obtener órganos en las instituciones médicas y en especial en los servicios de urgencias para mantener adecuadamente aquellos pacientes cuyo estado de daño cerebral irreversible los hace potenciales donantes de órganos, son: en primer lugar la falta adecuada de recursos para mantener el donante en óptimas condiciones; y en segundo lugar, la negativa de la familia a aceptar la donación como un acto de solidaridad social y humanitaria aferrándose a falsos conceptos religiosos y morales cargados de gran emotividad. Todo esto requiere de una campaña de educación, orientación y estímulo, tanto a nivel médico institucional como del público en general.

Es indispensable que el paciente, presunto donante, esté en estado de muerte cerebral determinada de acuerdo con los mandatos legales, basados principalmente en un examen neurológico cuidadoso; en nuestro país no se exige el electroencefalograma ni la angiografía cerebral o escanografía cerebral con radioisótopos. El diagnóstico debe ser confirmado por el neurólogo o neurocirujano y sus conclusiones deben ser independientes y sin participación de miembros del equipo quirúrgico de trasplantes.

La selección del donante debe hacerse con base en un corazón diagnosticado como sano, teniendo en cuenta la ausencia de enfermedad cardíaca documentada por historia tomada de los familiares, hallazgos físicos basados en el examen clínico y en el electrocardiograma. Ausencia de trauma torácico o cardíaco ocurridos durante el hecho que llevó al estado de muerte cerebral o por maniobras prolongadas de resucitación que puedan producir oclusión aguda de la arteria descendente anterior y necrosis miocárdica. Debe demostrarse la ausencia de malignidad o infección. Si el receptor presenta serología negativa para citomegalovirus y para toxoplasmosis, deben hacerse estas pruebas en el donante por el alto riesgo que implica transmitir la enfermedad al receptor. También deben excluirse donantes con pruebas serológicas positivas para hepatitis B y VIH; debe hacerse la prueba cruzada de linfocitos prospectivamente en aquellos pacientes que han sido positivos contra un grupo no seleccionado de linfocitos.

El probable donante de corazón debe tratarse en forma similar a como se hace con el de otros órganos, tomando especial

*Estos números deben ser confrontados con el paciente en estado óptimo de compensación, utilizando, si es necesario por 72 horas, agentes vasodilatadores e inotrópicos para determinar la reversibilidad de la disfunción del órgano ocasionada por la falla cardíaca.

cuidado en la monitoría cardiovascular apropiada para mantener una estabilidad hemodinámica máxima controlando la administración de líquidos, inotrópicos y hormona anti-diurética, cuando ésta se necesite. Una vez extraído el órgano, éste puede conservarse hasta por 6 horas en hipotermia a 4°C. con resultados óptimos. Esto permite la conservación hasta por 7 horas (19).

En nuestro programa hemos logrado éxito con corazones recolectados en las ciudades de Santafé de Bogotá, Cali, Bucaramanga y Manizales y preservados hasta por 5 horas. El tiempo promedio de isquemia del corazón ha sido entre 60 y 350 minutos. Aunque varias sustancias pueden ser añadidas a la solución cardiopléjica, en un análisis final es la hipotermia el factor más importante en la preservación del miocardio. Un informe preliminar con el uso de la cardioplejía con sangre (20) y la solución de la universidad de Wisconsin (21), sugiere que la preservación por 12 horas es posible, lo cual es beneficioso pues aseguraría más donantes de órganos y haría más económico el transporte a distancia, pues en este momento sólo es posible por vía aérea en aviones expresos, además de que se dispondría de tiempo para hacer estudios de tipificación de tejido. Tiempos más prolongados de preservación se pueden obtener por técnicas de perfusión con aparatos capaces de proveer el órgano con oxígeno y nutrientes, pero en el estado actual del conocimiento estos métodos no se han popularizado.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

La técnica quirúrgica ha sido descrita en otra publicación (22). Pocas variaciones se han hecho con relación a la obtención del corazón del donante el cual se extrae previa cardioplejía y se conserva en una bolsa con solución salina a 4°C. rodeada por hielo.

En cuanto al receptor, en los últimos años hemos hecho alguna variación a la técnica original. Esta consiste en practicar la anastomosis bicava en vez de la bicaricular (23) que según trabajos publicados, tiene algunas ventajas como son: menos frecuencia de arritmias auriculares, mejoría del débito cardíaco del corazón trasplantado y disminución en la indicación para implantación de marcapaso definitivo.

Cuidado postoperatorio inmediato

No difiere esencialmente del paciente sometido a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea; debe hacerse hincapié en extremar las medidas de asepsia y una técnica aséptica estricta para cualquier procedimiento invasor. La monitoría y el cuidado respiratorio, son los de rutina y el paciente es generalmente extubado en las primeras 12 a 24 horas.

RESPUESTAS CARDIOVASCULARES EN EL PACIENTE CON TRASPLANTE CARDÍACO

El corazón trasplantado en posición ortotópica se encuentra totalmente desnervado; en reposo, excepto por la frecuencia, difícilmente se diferencia del corazón normal, manteniéndose entre 100 y 110 latidos por minuto. Durante el ejercicio estático la presión arterial aumenta en forma significativa y el débito cardíaco sólo lo hace ligeramente. Durante el ejercicio dinámico presenta una respuesta diferente al corazón normal y utiliza el mecanismo de Frank Starling para esfuerzos cortos o largos, siendo la secuencia así: el aumento del retorno venoso aumenta la presión final de diástole del ventrículo derecho y luego la del ventrículo izquierdo, distendiendo los receptores de presión dentro de la pared ventricular; sólo entonces se produce un ajuste en la contractilidad y el volumen latido, mientras el ritmo cardíaco cambia poco. Con el ejercicio viene la acción de las catecolaminas endógenas (24). A pesar de estas alteraciones, los corazones trasplantados muestran un funcionamiento hemodinámico satisfactorio a largo plazo, siempre y cuando no sufran episodios de rechazo crónico; en estas condiciones los pacientes no están limitados en su actividad diaria. En nuestra experiencia esta ha sido la regla y sólo hemos visto deterioro de su estado funcional cuando presentan fenómenos de rechazo especialmente el crónico manifestado por la enfermedad vascular del trasplante. En posición heterotópica la hemodinámica es más compleja y no vamos a referirnos a ella, ya que sus indicaciones son muy especiales y se utiliza en proporciones muy inferiores al trasplante ortotópico.

TERAPIA INMUNOSUPRESORA

La terapia inmunosupresora a largo plazo es indispensable para evitar el rechazo agudo del órgano trasplantado producido por los linfocitos T. El esquema que hemos utilizado es el triconjugado con: ciclosporina, azathioprin y corticosteroides, reforzados ocasionalmente por las globulinas antitimocíticas o antilinfocíticas.

La ciclosporina

Tiene acción selectiva sobre los linfocitos T. No tiene acción adversa con relación a las infecciones bacterianas o protozoarias, pero sí aumenta la posibilidad de infección viral. Su principal acción colateral está relacionada con la nefrotoxicidad y hepatotoxicidad. Los niveles sanguíneos deben mantenerse alrededor de 500 mg/L en la fase inicial para reducirse posteriormente a 150-300 mg/L (25).

La azathioprina

Afecta la síntesis del DNA y el RNA bloqueando la síntesis de las proteínas; afecta la proliferación rápida de los linfo-

citos en forma no selectiva, por lo cual puede producir toxicidad no selectiva de la médula que es reversible; la dosis ideal es la que mantenga a los linfocitos a un nivel de 5.000/mm³ y los trombocitos a 120.000/mm³.

Su administración se inicia en el preoperatorio. Últimamente hemos utilizado el micofenolato en reemplazo de la azathioprina para pacientes seleccionados que presentan rechazo agudo que no responde al tratamiento convencional, y en el rechazo crónico manifestado por vasculopatía del injerto (26).

Los corticosteroides

Se utilizan como parte de la terapia estándar en la mayoría de los trasplantes de órganos. Se administran en forma intravenosa intraoperatoriamente por 24 horas y luego cuando hay rechazo agudo. Para el tratamiento a largo plazo se utiliza la prednisona por vía oral. Su acción afecta directamente los linfocitos, proceso que no es totalmente conocido; su efectividad se explica parcialmente por sus características antiinflamatorias. Como resultado de todo esto, se compromete la resistencia contra las infecciones agudas y crónicas. Por sus efectos colaterales ampliamente conocidos los corticosteroides tienen el efecto más deletéreo de los inmunosupresores empleados. Por ella, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y algunos centros tratan de evitar su uso o suspenderlos después de algún tiempo (27).

La globulina antitímocítica y antilinfocítica

Al igual que los anticuerpos monoclonales, por su potente acción inmunosupresora pueden ser utilizados intraoperatoriamente y en los días siguientes al trasplante, al igual que para el tratamiento del rechazo agudo; en nuestra práctica su uso está restringido a casos de rechazo agudo resistente a la terapia con corticosteroides intravenosos; esto se debe tanto a la dificultad en su consecución como por los efectos colaterales a que pueden dar lugar, incluyendo la aparición de tumores linfoproliferativos (28).

COMPLICACIONES POSTRASPLANTE

Las complicaciones postrasplante más comunes en nuestra experiencia son: **Insuficiencia renal aguda**; 57% de nuestros pacientes presentaron esta complicación que se relacionó con la iniciación de la ciclosporina. Este ha sido un fenómeno transitorio y sólo en 4 pacientes se ha requerido de diálisis esporádicas. El **rechazo** es la segunda complicación más frecuente. El rechazo agudo moderado o grave se ha presentado en 56% de los casos. El tercer lugar lo ocupan las **infecciones**, presentes en 47% de los pacientes trasplantados. La cuarta complicación es la **hipertensión arterial**. La quinta es la **falla ventricular derecha**, la sexta es la **falla aguda del trasplante** que se presentó en el 20%.

En el período tardío las complicaciones más frecuentes han sido: **hipertensión arterial** en el 31%; **hiperlipidemia** en el 31%; **taponamiento por derrame pericárdico** en el 15%; **vasculopatía del injerto** en el 11 %; y **diabetes mellitus** en el 10 %.

Mortalidad

En la fase temprana, considerada durante los dos primeros meses, ha sido de 25 pacientes de 128 trasplantados que corresponde al 19%; de éstos, la falla del trasplante fue la principal causa con un total de 12 defunciones, o sea, el 48% de los fallecidos; seguido por la sepsis en 4 pacientes, correspondiente al 16%.

En la fase tardía han fallecido 26 pacientes, siendo la sepsis la causa principal con 8 pacientes (30%); seguida por el rechazo crónico, con un total de 5 pacientes (19%).

Rechazo

En el campo de práctica clínica la biopsia cardíaca transvenosa se ha convertido en el mejor y más práctico medio de diagnosticar el rechazo agudo o crónico. Los signos clínicos de rechazo agudo o crónico, cuando ocurren, se asocian a cambios histológicos muy severos (29). La biopsia cardíaca seriada, no sólo identifica los infiltrados celulares y establece y diagnostica el rechazo, sino que también da información acerca de la reversibilidad y pronóstico (30). Episodios de rechazo ligero y moderado, pueden superarse aumentando el tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, grados severos de rechazo agudo son menos reversibles y el pronóstico es menos bueno (31). Cinco criterios histológicos se tienen en cuenta para el diagnóstico del rechazo: 1. Edema intersticial. 2. Infiltrado de células mononucleares. 3. Coloración positiva con Unna-Pappenheim del citoplasma del infiltrado mononuclear. 4. Miocitolisis o degeneración de los miocitos. 5. Evidencia de vasculitis.

Combinando estos hallazgos, el rechazo puede clasificarse en tres grados, así: ligero, moderado y severo, dependiendo principalmente para el diagnóstico de estos dos últimos grados, que se encuentre necrosis de los miocitos. En general, estas dos últimas categorías de rechazo son las que merecen ser tratadas y su evaluación debe ser controlada con biopsias seriadas para ver si el grado de rechazo mejora, persiste o progresa lo que determina la terapia a seguir. En nuestra experiencia el rechazo agudo se ha presentado en el 56% de los pacientes.

El rechazo crónico es una entidad clinicopatológica caracterizada por contractilidad disminuida del órgano trasplantado y evidencia de insuficiencia cardíaca congestiva. Histológicamente se encuentra formación de fibrosis por la destrucción de los miocitos y estrechez importante de las arterias coronarias (32), llevando al deterioro final del injerto. Esta situación se

manifiesta a los 2 o más años, pero puede presentarse durante los primeros meses. En contraste con la arterioesclerosis común, no hay síntomas tempranos y la angina no está presente, pues el corazón está desnervado y su único tratamiento es el trasplante. En nuestra casuística el 14% de los pacientes han presentado esta vasculopatía.

Complicaciones infecciosas

La medicación inmunosupresora hace a los pacientes especialmente susceptibles a las infecciones, y esto constituye la principal causa de mortalidad después del trasplante.

Esto es especialmente cierto en los 3 primeros meses cuando las dosis de inmunosupresores son mayores. Además de las infecciones causadas por los patógenos usuales, son comunes las debidas a patógenos oportunistas; estos incluyen especies de *aspergillus*, *nocardia*, *neumocistis carinii* y los virus *citomegalo* y *herpes simple*.

Las infecciones se caracterizan por una iniciación poco ruidosa que contrasta con un progreso fulminante que puede causar la muerte en pocos días. El 60%, son causadas por bacterias, el 20% son virales; del 20% restante, dos terceras partes son por hongos y una tercera parte por protozoos (33). Los órganos más afectados son los pulmones; sigue el tracto urinario y el sistema nervioso central; son comunes la hepatitis, las infecciones renales, otitis medias, mediastinitis y sepsis. El herpes simple y la candidiasis causan lesiones bucales y faríngeas.

El alto riesgo de infecciones es debido principalmente a los esteroides. Por esto hay la tendencia a dosificarlos tan bajos como sea posible o aun suprimirlos; con el uso de la ciclosporina el problema continúa. Según el grupo Stanford (34) durante el primer año la incidencia fue igual al grupo con terapia convencional, pero la mortalidad causada por este factor fue significativamente menor en pacientes tratados con ciclosporina A.

La prevención de las infecciones por medio del uso de técnicas de asepsia y diagnóstico preciso y temprano, son los principios más importantes para el cuidado postoperatorio inmediato.

RESULTADOS DEL TRASPLANTE CARDÍACO

Entre 1969 y 1980, se practicaron más de 100 trasplantes por año y la mayoría de ellos se hicieron en la Universidad de Stanford.

En 1974, este grupo informó una supervivencia del 44% a 1 año y del 18% a 5 años. En los 6 años subsiguientes las cifras mejoraron a 63 y 30%, respectivamente. Esta mejoría se debió al uso de la globulina antitimocítica en el postoperatorio inmediato y al empleo de la biopsia cardíaca, además de efectuar una selección muy estricta (35,36).

En 1983, aparecieron los primeros informes sobre el uso de la ciclosporina con porcentajes de supervivencia de 84 y 72%, para el primero y segundo año, respectivamente. Esta mejoría en los resultados se debió a la menor incidencia de infecciones fatales y de rechazo agudo, aunque el número total de complicaciones importantes permanece igual. En comparación con la terapia convencional, la incidencia de aterosclerosis acelerada del injerto no disminuyó.

Otro factor notorio fue la disminución del tiempo de hospitalización con la consecuente reducción del costo del trasplante a una cuarta parte.

De acuerdo con el registro de la Sociedad Internacional de Trasplantes Cardíacos, la supervivencia actuarial a los 5 años es del 75%. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que sobreviven por más de 5 años es del 79.6% y para los que reciben terapia triple, del 84%. Estos datos sugieren que el uso combinado de ciclosporina A, azathioprina y corticosteroides, es el régimen inmunosupresor más efectivo. La supervivencia a largo plazo ha mejorado progresivamente y la curva actuarial muestra 74.5% de los pacientes vivos después de 10 años. En nuestra experiencia la supervivencia a 5 años está en el 65% (37-41).

CONCLUSIONES

El trasplante cardíaco ha cambiado radicalmente el pronóstico de la insuficiencia cardíaca terminal y es un procedimiento clínico-quirúrgico aceptado que puede practicarse en nuestro medio en instituciones que tengan experiencia en el tratamiento quirúrgico del enfermo cardíaco, y en el consecuente tratamiento del paciente trasplantado. Por su complejidad este procedimiento sólo debe ser practicado en centros que demuestren tener un volumen apropiado que garantice el éxito del trasplante.

ABSTRACT

Thirty two years have elapsed since the first successful cardiac transplant in man, and 20 since the procedure advanced from the experimental phase to that of clinical application, by virtue of the acquired knowledge on patient management and control of rejection and infection, and on the advent of cyclosporine.

Indications are well defined and, with few exceptions, they relate to irreversible and intractable cardiac failure; furthermore, there is clarity regarding contraindications and exclusion criteria. Nonetheless, cardiac transplantation represents but only one of the options of surgical therapy that can be offered to patients with cardiac insufficiency by cardiac centers that specialize in heart transplantation. Surgery for reversible cardiac ischemia, distorted ventricular geometry and valvular disease, is currently successful in selected patients with poor ventricular function and symptoms of cardiac insufficiency.

Statistics demonstrate good long-term survival and, specially, better quality of life. We have corroborate this in reviewing our experience with 131 patients, a fact that allows us to continue to offer this treatment modality to our patients.

REFERENCIAS

1. Carrel A, Guthrie C C: The transplantation of veins and organs, *Am Med* 1905;10:1101-2
2. Mann FC, Priestley J T, Markowitz J, Yater W M: Transplantation of the intact mammalian heart. *Arch Surg* 1993; 26: 219-24
3. Demikhov V P: Experimental Transplantation of Vital Organs (B. Haigh, Trans.). Consultants' Bureau. New York. 1962
4. Webb W R, Howard H S, Neely W A: Practical Methods of homologous cardiac transplantation. *J Thorac Surg* 1959; 37(3): 361-6
5. Goldberg M, Berman E F, Akman L C: Homologous Transplantation of the canine heart. *J Int Coll Surg* 1958; 30(5): 575-86
6. Cass M H, Brock Sir R: Heart excision and replacement. *Guy's Hosp Reps* 1959;108: 285-90
7. Lower R R, Shumway N E: Studies in Orthotopic Transplantation of the Canine Heart. *Surg Forum* 1969;11: 18-9
8. Hardy JD, Chavez CM, Kurrus FD, et al: Heart Transplantation in man: Developmental studies and report of a case. *JAMA* 1964; 118:1132
9. Barnard C N: Human Cardiac Transplant, an Interim report of a Successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Capetown. *S Afr Med J* 1967; 41: 1271-4
10. Griepp R B: A decade the human heart transplantation. *Transplant Proc* 1979;11 (1): 285-92
11. Medawar PB: The Behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. *J Anat* 1944;78:176
12. Medawar PB: A second study of the behaviour and fate of skin homografts in rabbits. *J Anat* 1944;79:157
13. Mckfe P A, Castelli W P, Mc Namara P M, Kannel W B: The natural history of congestive heart failure: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1971; 197: 1441
14. Franciosa J A, Wilen M, Ziesche S, Cohn J N: Survival in man with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 831
15. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck B, Fiol B, Boucek M, Novick R: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant: Fifteenth Official Report* 1998; 17(7): 656-68
16. Bach DS, Bolling SF: Early improvement in congestive heart failure after correction of secondary mitral regurgitation in end-stage cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995; 129:1165
17. Elefteriades JA, Tolis G, Levi E, Mills LK, Zaret BL: Coronary artery bypass graftin in severe left ventricular dysfunction; excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1411
18. Renlund DG, Gilbert EM, Herrick C, et al: Age-associated decrease in cardiac allograft rejection. *J Heart Transplant* 1986 (abstr); 5:363
19. Lower R R, Stofor R C, Hurley E J, Dong E, Cohn R B: Shumway N.E. Successful homotransplantation of the canine heart after anoxic preservation for seven hours. *Am J Surg* 1962;104: 302
20. Brancamont EL, Pavie A, Fraysee JB, Mirall ES, Soncul H, Bors V: Blood Cardioplegia and Warm reperfusion in heart transplantation improvement of myocardial function and clinical recovery (Abstract). *J Heart Transplant* 1990; 9:69
21. Swanson D K, Pasaoglu J, Berkhoff H A, Southard J A, Hegge J O: Improved heart preservation with UW preservation solution. *J Heart Transplant* 1988; 6:456
22. Villegas A: El Trasplante Cardíaco. *Rev Méd Quirúrg Atlántico* 1994 enero-abril; 9 (1):10-20
23. Sievers H H, Weyand M, Kraatz EG, Bernhard A: An alternative technique for orthotopic cardiac transplantation, with preservation of normal anatomy of the right atrium. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991;39:70-2
24. Savin W M, Schroeder J S, Haskell, W L: Response of cardiac transplantation recipients to static and dynamic exercise: A review. *J Heart Transplant* 1981;1: 72
25. Morris PJ: Cyclosporin A. *Transplantation* 1981; 32:349
26. Schwartz R, Dameshek W: Drug induced immunological tolerance. *Nature* 1959; 183:1682
27. Goodwin WE, Kaufman JJ, Mims MM, et al. Human renal transplantation. *Y Clinical experience with six cases of renal homotransplantation. J Urol* 1963;89:13
28. Hunt SA: Complications of heart Transplantation. *J Heart Transplant* 1983; 3:70
29. Weintraub D, Masek M, Billingham M E: The lymphocyte subpopulations in cyclosporine-treated human heart rejection. *J Heart Transplant* 1985; 4: 213
30. Gokel M, Rechart B, Struck E: Human Cardiac Transplantation evaluation of morphological changes in serial endomyocardial biopsy. *Path Pract* 1985;178: 354
31. Billingham M E: Diagnosis of cardiac rejection by endomyocardial biopsy. *J Heart Transplant* 1982;1:25
32. Uys C J, Rose A G: Pathology of cardiac transplantation. In: Silver MD, editor *Cardiovascular Pathology*. New York: Churchill Livingstone; 1983; 2: 13-29
33. Braumgartner W A: Infection in cardiac transplantation *J Heart Transplant* 1983;3:75
34. Oyer P E, Stinson E B, Jamieson S W, Hunt S A, Perloth M, Billingham M, Shumway N E. Cyclosporine in cardiac transplantation: A two and a half year follow-up. In: Kahan BD editor. *Cyclosporine*. Grune, Stratton; 1983. p.330
35. Jamieson S W, Reitz B A, Oyer P E, Bieber C P, Stinson E B, Shumway N E: Current management of cardiac transplant recipients. *Brit Heart J* 1979; 42:703
36. Pennock J L, Oyer P E, Reitz B A, Jamieson S W, Bieber C P, Wallaork J, Stinson E B, Shumway N E: Cardiac transplantation in perspective for the future. Survival, complications, rehabilitation and cost. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 168
37. Kaye M P, Elcombe S A, O'fallon W M: The International Heart Transplantation Registry. *J Heart Trasplant* 1985; 4: 290
38. Kaye M P: The Registry of the International Society for heart Transplantation: fourth official report - 1987. *J Heart Transplant* 1987; 6: 63. Updated in January 1989 by C F Heck and M P Kaye
39. Heck C F, Shumway S J, Kaye M P: The registry of the International Society for Heart Transplantation: Sixth Official Report: 1989. *J Heart Transplant* 1989; 8: 271
40. Villegas A, Escobar C: El Trasplante Cardíaco en Colombia. *Rev Colomb Cir* 1990 Jun; 5 (1): 2-6
41. Villegas A: Trasplante Cardíaco. *Rev Colomb Cardiol* 1993 Nov; 4: 91-95.

Correspondencia:

Doctor Alberto Villegas Hernández, Clínica Cardiovascular Santa María - Medellín, Colombia.