

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
MADRID
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**INCOMPATIBILIDAD HLA Y
ENFERMEDAD VASCULAR DEL INJERTO
CARDÍACO**

TESIS DOCTORAL

**Juan Roberto Peraira Moral
2007**

TESIS DOCTORAL

Departamento de Medicina
Facultad de Medicina.
Universidad Autónoma de Madrid.

TÍTULO: Incompatibilidad HLA y enfermedad vascular del injerto cardíaco

AUTOR Juan Roberto Peraira Moral

DIRECTORES: Dr. D. Javier Segovia Cubero. Profesor asociado de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Médico Adjunto del Servicio de Cardiología. Responsable de la Unidad de Trasplante Cardíaco. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Dr. D. Carlos Vilches Ruiz. Profesor asociado de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Médico Adjunto del Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

CENTRO: Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Los Dres D. Javier Segovia Cubero, Profesor asociado de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Médico Adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Puerta de Hierro y D. Carlos Vilches Ruiz, Profesor asociado de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Médico Adjunto del Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Puerta de Hierro.

Informan:

Que D. Juan Roberto Peraira Moral, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección en el Hospital Universitario Puerta de Hierro los trabajos de investigación correspondientes a la tesis doctoral *“Incompatibilidad HLA y enfermedad vascular del injerto cardíaco”*.

Revisado el presente trabajo, estimamos que se corresponde fielmente a los resultados obtenidos y quedamos conformes con su presentación para ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firman en Madrid, a 12 de marzo de 2007

Fdo. Javier Segovia Cubero

Fdo. Carlos Vilches Ruiz

Agradecimientos

A los doctores Javier Segovia y Carlos Vilches, por sus acertados comentarios y correcciones que han hecho posible este trabajo

A la doctora Isabel Millán, por su valiosa colaboración en la realización del análisis estadístico de esta tesis

A las personas de los Servicios de Inmunología y Cardiología que han generado y proporcionado los datos que han servido de base para este estudio

A todos los que me han apoyado, pues su aliento me ha animado a seguir con éste y otros propósitos

A todos los que no me han apoyado, pues su estímulo me ha hecho más fuerte y decidido para triunfar en mis objetivos

A mi mujer, Emma, sin cuyo apoyo y comprensión permanentes no habría sido capaz de llevar a cabo esta empresa

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	8
El trasplante cardíaco. Del sueño experimental	
a la realidad clínica	8
Importancia actual del trasplante cardíaco	15
Desarrollo de las bases inmunológicas en el trasplante cardíaco ...	18
El sistema HLA	21
Herencia de los antígenos HLA	22
Nomenclatura del sistema HLA	23
Función del sistema HLA	28
HLA, rechazo agudo y supervivencia tras trasplante cardíaco	31
HLA y enfermedad vascular del injerto	34
Definición de la enfermedad vascular del injerto	34
Patogenia de la enfermedad vascular del injerto	35
Implicaciones del diagnóstico	41
Prevención y tratamiento	49

2. OBJETIVOS DEL TRABAJO	53
3. PACIENTES Y MÉTODOS	54
Tipificación HLA	55
Estudio de la enfermedad vascular del injerto	57
Análisis estadístico	60
4. RESULTADOS	62
Características basales	62
Incompatibilidades HLA	64
Estudio de la enfermedad vascular del injerto	65
Relación entre enfermedad vascular del injerto y antígenos / alelos HLA específicos	81
Incompatibilidades HLA y supervivencia tras el primer año postrasplante	82
Incompatibilidades HLA y rechazo agudo del injerto	88
5. DISCUSIÓN	91
Importancia de la histocompatibilidad en el trasplante de órganos sólidos	91
Histocompatibilidad y trasplante cardíaco: la experiencia pionera de Stanford	92
Aspectos metodológicos de nuestro estudio	92
Compatibilidad HLA y enfermedad vascular del injerto cardíaco	93
Disparidad HLA y supervivencia postrasplante cardíaco	98
Incompatibilidad HLA y rechazo agudo del injerto	100
Limitaciones del estudio	101
Consideraciones finales	103
6. CONCLUSIONES	107
7. BIBLIOGRAFÍA	108

APÉNDICE I 129

APÉNDICE II 132

Listado de abreviaturas

CPA: células presentadoras de antígeno

DNA: ácido desoxirribonucleico

EIC: ecografía intracoronaria

EVI: enfermedad vascular del injerto

EVIC: enfermedad vascular del injerto clínica

HLA: Human Leukocyte Antigens

I.S.H.L.T: International Society of Heart and Lung Transplantation

MHC: Major Histocompatibility Complex

O.N.T: Organización Nacional de Trasplantes

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

RFC: reserva de flujo coronario

1. INTRODUCCIÓN

El trasplante cardíaco. Del sueño experimental a la realidad clínica

El Museo de Ica (Perú) posee más de 11.000 piedras con grabados que hacen referencia a distintos aspectos de la cultura prehistórica precolombina^{1,2}. Algunos de estos constituyen representaciones de intervenciones quirúrgicas diversas (agrupadas en la denominada cirugía gliptolítica), entre las que se encuentra el trasplante cardíaco (figura 1). Llama la atención la estrategia para solventar el problema del rechazo que se empleaba, consistente en la transfusión de sangre de una mujer embarazada al individuo que recibía el órgano, irrigando con sangre de dicha mujer el corazón que iba a ser trasplantado. Aunque se ha puesto en duda su autenticidad, de ser ésta cierta, esta interpretación podría tratarse de la primera experiencia de trasplante cardíaco en la historia del hombre.



Figura 1: Representación de un trasplante cardíaco en una piedra del Museo de Ica (Perú)

A principios del siglo XX los trabajos de **Alexis Carrel** (1873-1944, figura 2) sentaron las bases de la técnica quirúrgica del trasplante experimental³⁻⁷. Entre 1904 y 1906 su colaboración con **Charles C. Guthrie** en la Universidad de Chicago dio lugar a diversos trabajos sobre reimplante y trasplante de vasos sanguíneos, riñones, tiroides, ovarios e incluso miembros. Cabe destacar por su importancia la primera descripción del trasplante heterotópico experimental cardíaco (realizada en 1905 en un modelo canino) y el trasplante cardiopulmonar (datado en 1907, en un modelo felino). Aunque se observó inmediatamente contracción auricular, no se produjo actividad ventricular efectiva hasta pasada una hora. Aunque el corazón trasplantado funcionaba coordinadamente con el del receptor en la circulación, no era capaz de soportarla. De hecho, a las 2 horas la sangre se coaguló en su interior. Ya entonces se describen de forma clara las alteraciones que caracterizan el fracaso primario del injerto, edema pulmonar y distensión del ventrículo derecho, un fenómeno “de difícil prevención”. Estos experimentos y los trabajos sobre anastomosis vasculares, hicieron a Carrel merecedor del Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1912. Posteriormente dirigió sus esfuerzos a las técnicas de preservación y perfusión de los órganos, lo que le llevó a colaborar con el aviador Charles Lindberg entre 1930 y 1939 en la Universidad Rockefeller de Nueva York.

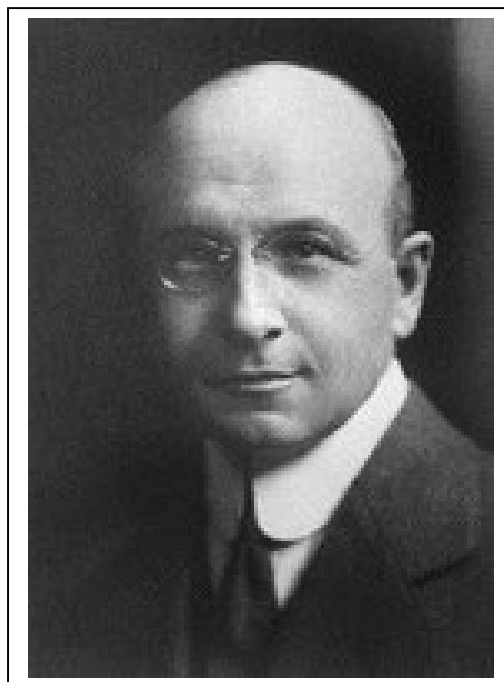


Figura 2: Alexis Carrel

No es hasta principios de los años 30 cuando encontramos nuevas aportaciones a la técnica quirúrgica del trasplante cardíaco. **Frank C. Mann** (1887-1962) y sus colaboradores de la Clínica Mayo publicaron en 1933 los resultados del trasplante cardíaco heterotópico con sobrecarga circulatoria del ventrículo derecho en un modelo canino. Sus hallazgos más relevantes no se relacionan con la técnica quirúrgica en sí, sino con la reducida supervivencia (no superior a 8 días) del órgano trasplantado, que atribuyeron a un “factor biológico idéntico al que evita la supervivencia de otros tejidos y órganos trasplantados”. La presencia en el órgano trasplantado de zonas moteadas de equimosis junto con infiltración de monocitos y polimorfonucleares constituye la primera descripción de lo que posteriormente se ha denominado rechazo agudo del injerto.

Entre los años 40 y 60 **Vladimir P. Demikhov** (1915-1998, figura 3) realizó diversos experimentos en el ámbito del trasplante intratorácico en animales. Describió 24 variantes técnicas de trasplante cardíaco heterotópico, realizó el primer trasplante cardíaco ortotópico y el primer trasplante combinado cardiopulmonar con éxito, y estudió el soporte circulatorio artificial. La supervivencia más prolongada de los animales que sometió a trasplante cardíaco fue de 32 días.

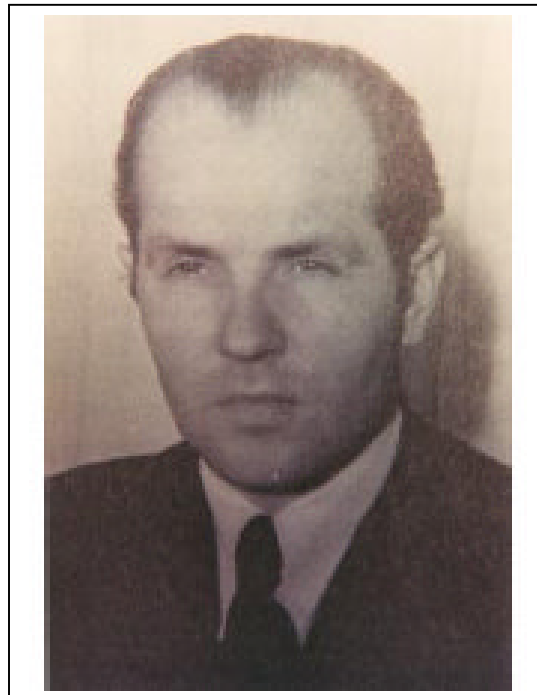


Figura 3: Vladimir P. Demikhov

Durante los años 50 del pasado siglo, se mejoraron las técnicas del trasplante cardíaco heterotópico y ortotópico y se desarrollaron los procedimientos de soporte circulatorio artificial (hipotermia y by-pass cardiopulmonar) así como la preservación de los órganos.

Fue, sin duda, en los años 60 cuando se produjeron los mayores avances del trasplante cardíaco a nivel experimental, así como la primera experiencia clínica. **Norman E. Shumway** (1923-2006) y **Richard Lower** (figura 4) iniciaron el programa de trasplante cardíaco en la Universidad de Stanford y comunicaron los resultados de su experiencia con la técnica ortotópica (con supervivencias de hasta 21 días) y el trasplante cardiopulmonar en perros (con supervivencias de hasta 4 días). La técnica empleada por estos autores, consistente en la anastomosis a niveles medioauricular y supra valvular de los grandes vasos, es la más empleada en la actualidad. Una de las más importantes conclusiones que extrajeron de su experiencia fue que la presencia de determinados mecanismos inmunológicos del huésped era responsable de la destrucción del injerto, por lo que, de ser prevenida, permitiría mantener el funcionamiento del mismo y el animal seguiría con vida.

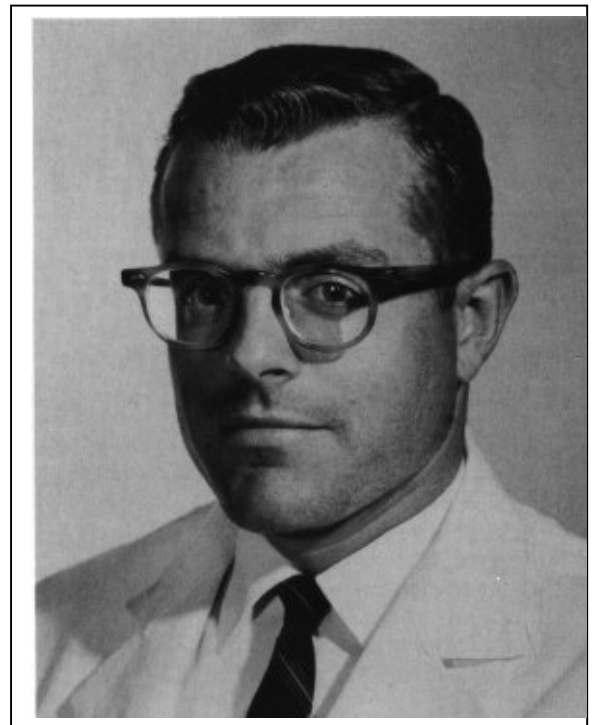


Figura 4: Norman E. Shumway (izquierda) y Richard Lower (derecha)

En la época en que empezaron a conocerse los mecanismos inmunológicos que producían la pérdida del injerto, se realizaron estudios con fármacos inmunosupresores con el fin de bloquear dichos mecanismos. Observaron que los corticoides, el metotrexate y la azatioprina se asociaban a una mayor supervivencia de los animales trasplantados. Los múltiples trabajos con animales de experimentación estaban preparando el campo para la aplicación clínica del trasplante cardíaco. En 1964, **James Hardy** (1918-2003, figura 5) y sus colaboradores de la Universidad de Mississippi realizaron el primer trasplante cardíaco en humanos, utilizando un corazón de primate. Inicialmente se había previsto la implantación de un corazón humano, pero la inestabilidad del receptor (un varón de 68 años en situación de shock cardiogénico en el seno de una miocardiopatía de origen isquémico, recientemente sometido a la amputación de una pierna por gangrena) obligó a la realización del xenotrasplante (en el que el órgano trasplantado procede de una especie diferente a la del receptor), basándose en experiencias previas en el ámbito del trasplante renal. A pesar de que el procedimiento fue un éxito desde el punto de vista técnico, el paciente falleció hora y media después de la retirada del by-pass cardiopulmonar, probablemente debido a que el corazón implantado era demasiado pequeño para adecuarse al sistema circulatorio humano.

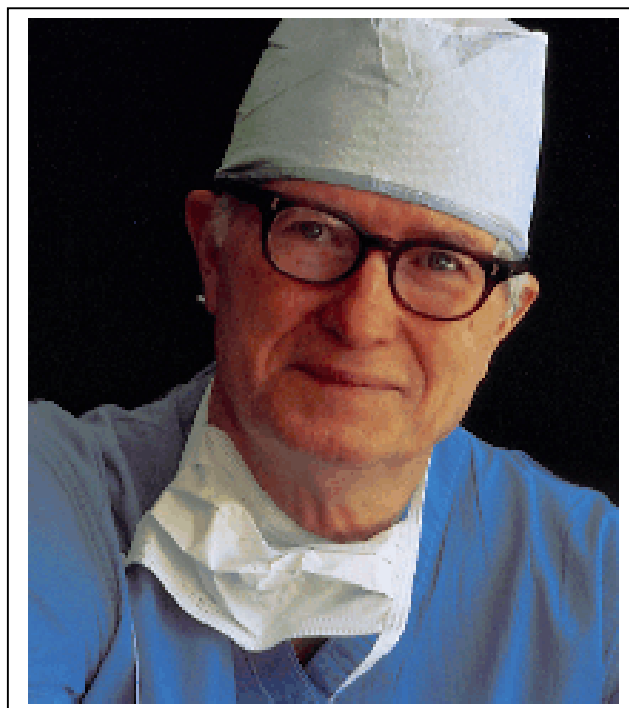


Figura 5: James Hardy

Fue, sin embargo, **Christiaan Barnard** (1922-2001, figura 6) quien realizó el primer trasplante cardíaco en humano utilizando un corazón procedente de un cadáver humano. La intervención tuvo lugar el 3 de Diciembre de 1967 en Ciudad del Cabo (Sudáfrica) y constituye uno de los principales hitos de la medicina del siglo XX. El paciente era Louis Washkansky, un varón de 53 años con miocardiopatía dilatada de origen isquémico en fase terminal. La donante fue una mujer de 24 años en situación de muerte cerebral tras ser atropellada por un coche. Tras la intervención, el receptor fue tratado con inmunosupresores (azatioprina, hidrocortisona, prednisona y actinomicina C). A los 18 días falleció a consecuencia de una neumonía por *Pseudomonas* y *Klebsiella pneumoniae*.



Figura 6: Christiaan Barnard

Solo tres días después, el 6 de Diciembre de 1967 **Adrian Kantrowitz** (1918-) realizó el segundo trasplante cardíaco en humano, a un recién nacido de 18 días con anomalía de Ebstein complicada con insuficiencia cardíaca congestiva tras la realización de una fístula aortopulmonar. El donante fue un recién nacido con anencefalia. De nuevo el desenlace fue fatal, pues el receptor falleció a las 5 horas de la intervención por insuficiencia cardíaca y acidosis refractarias. El 2 de Enero de 1968, Christiaan Barnard realizó el tercer trasplante cardíaco en humano, en esta ocasión con una supervivencia más prolongada (18 meses). La causa de la muerte de este paciente no había sido descrita hasta entonces en humanos, pero sí en animales de experimentación⁸. Se trataba de una proliferación intimal con cambios

obliterativos de las arterias coronarias epicárdicas de perros sometidos a trasplante cardíaco que no fallecían precozmente. En el receptor humano se observaron lesiones ateromatosas coronarias difusas, desde el tronco común izquierdo hasta las más pequeñas ramas intramusculares. Poco después de la primera descripción, se produjo la muerte del receptor con mayor supervivencia de la Universidad de Stanford, debida a un infarto agudo de miocardio a los 21 meses postrasplante. El estudio anatomopatológico de éste y de otros seis receptores con supervivencias superiores a un mes mostró nuevamente obliteración de las arterias coronarias de los corazones trasplantados. Inicialmente denominada arteriosclerosis del injerto cardíaco, se habló después de rechazo crónico y, actualmente, de enfermedad vascular del injerto (EVI).

A finales de 1968, 102 pacientes habían sido sometidos a trasplante cardíaco en todo el mundo, pero los resultados eran desalentadores: la supervivencia media se situaba en 29 días, con una mortalidad del 60% al octavo día postrasplante. Hasta marzo de 1971 se habían realizado 170 trasplantes cardíacos en 65 centros distintos. El entusiasmo inicial dio paso al desánimo ante una supervivencia anual que no superaba el 15%. La mayor parte de grupos dejó de realizar esta intervención, al contrario de la Universidad de Stanford, que bajo la dirección de Norman E. Shumway, fue la institución que más experiencia acumuló en los años 70. Este centro consiguió mejorar progresivamente la supervivencia anual hasta llegar al 65% a finales de la década. El grupo de Stanford desarrolló la técnica de biopsia endomiocárdica transvenosa (Philip Caves) para el diagnóstico del rechazo agudo del injerto, describió su gradación histológica (Margaret Billingham), desarrolló la globulina antitimocítica de conejo para su prevención y tratamiento y describió las principales complicaciones tardías de los receptores de trasplante cardíaco. A principios de los años 80, el citado grupo introdujo la ciclosporina A en los protocolos de inmunosupresión de sus pacientes y realizó el primer trasplante cardiopulmonar con éxito en humanos (**Bruce Reitz** y colaboradores) en una paciente con hipertensión pulmonar en fase terminal³.

Importancia actual del trasplante cardíaco

Actualmente se considera que el trasplante cardíaco es el tratamiento más efectivo en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada en forma de síndrome congestivo y/o bajo gasto cardíaco con probabilidad de muerte prematura elevada⁹. En Estados Unidos, la insuficiencia cardíaca contribuye anualmente a la muerte en unas 260.000 personas y es la causa directa en aproximadamente 45.000 casos¹⁰, muchos de los cuales podrían haberse beneficiado de un trasplante cardíaco. Desde la primera experiencia en 1967, se han realizado más de 70.000 procedimientos en más de 300 centros de todo el mundo¹¹. La primera intervención con éxito en España tuvo lugar en mayo de 1984. Se han realizado desde entonces más de 4.000 en 18 centros, incluyendo trasplantes cardíacos aislados (heterotópicos o, mayoritariamente, ortotópicos), retrasplantes cardíacos y los trasplantes combinados (corazón-pulmones, corazón-riñón, corazón-hígado). Progresivamente ha aumentado el número de intervenciones hasta finales de los 90. Pero en los últimos años se observa un estancamiento, o incluso una tendencia a la reducción con cifras anuales por debajo de los 300 trasplantes¹² (figura 7).

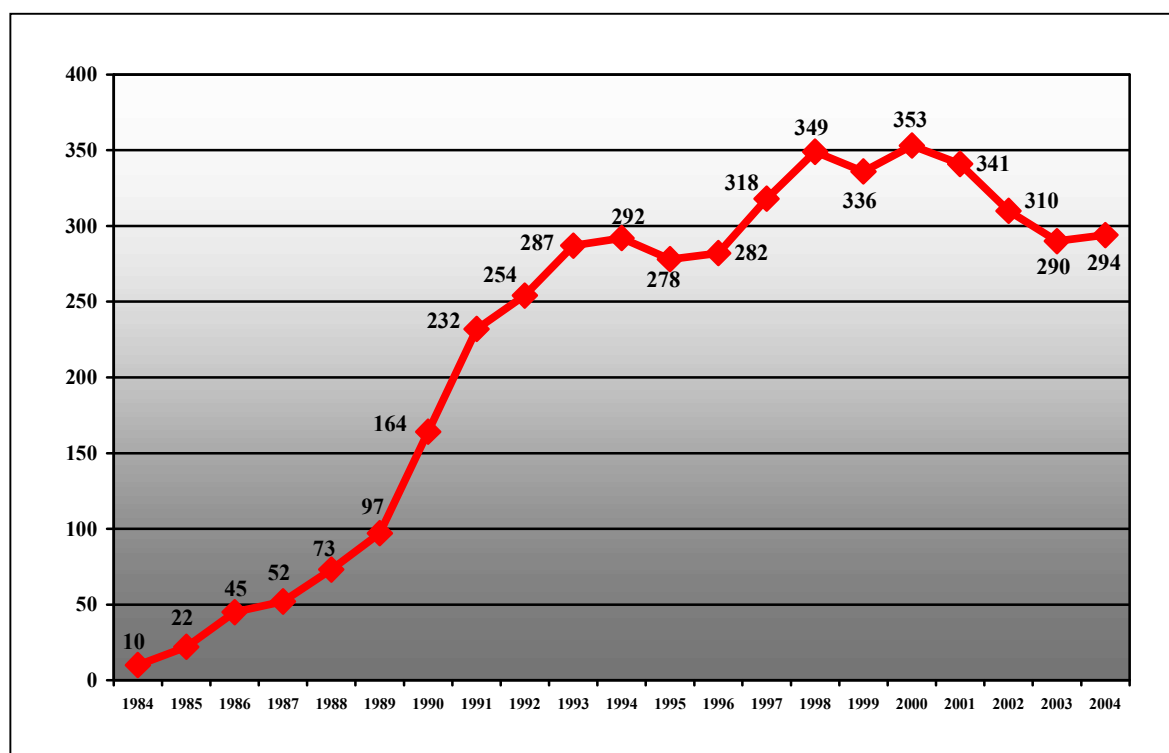


Figura 7: Número de trasplantes cardíacos por año en España. Referencia 12 y O.N.T.

A nivel mundial, el mejor manejo de las enfermedades cardiovasculares (en especial de la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca), así como la mayor esperanza de vida de la población, han contribuido a aumentar el número de pacientes con insuficiencia cardíaca que pueden necesitar un trasplante cardíaco. La consecuencia de este hecho es que un mayor número de pacientes son incluidos en lista de espera. Según el Annual Report of the United Network of Organ Sharing⁹ de 1997, la lista de espera de trasplante cardíaco se triplicó entre 1988 y 1996 (de 1.030 a 3.700 pacientes, con un incremento del 26% entre 1994 y 1996). Igualmente, aumentó la proporción de pacientes que permanecían más de un año en lista (13% en 1988, 51% en 1996). Recordemos que las donaciones (probablemente el principal factor limitante del número de trasplantes) han sufrido un estancamiento en los últimos años. La aceptación progresiva de donantes de mayor edad, pese a conllevar una menor supervivencia a largo plazo¹³, no ha permitido aumentar significativamente el número de intervenciones. Por otro lado, las experiencias con el xenotrasplante no han conseguido demostrar que su eficacia y seguridad sean comparables a las del trasplante con donante humano (alotrasplante), a causa de las múltiples incompatibilidades anatómicas, fisiológicas e inmunológicas que existen entre el hombre y los animales empleados. Todo ello ha hecho que el trasplante cardíaco quede destinado a un limitado número de pacientes. Pese a su generalización y ventajas respecto de otros tratamientos médicos y quirúrgicos [asistencias ventriculares, ventriculectomía parcial izquierda (procedimiento de Batista), exclusión de área miocárdica infartada (procedimiento de Dor), cardiomioplastia dinámica, resincronización ventricular], se considera un procedimiento paliativo. Aunque ha mejorado desde las primeras experiencias, la supervivencia media tras el trasplante cardíaco se sitúa en la actualidad en torno a los 10-12 años¹¹. Por otra parte, existe una morbilidad significativa (tabla 1), ya desde fases tempranas tras la intervención. La EVI, como veremos más adelante, es uno de los principales factores limitantes de la supervivencia en el trasplante cardíaco.

Tabla 1: Morbilidad en el trasplante cardíaco

- 1) Rechazo
 - Hiperagudo (fallo primario del injerto)
 - Agudo (celular, humoral)
 - Crónico (enfermedad vascular del injerto)
- 2) Infecciones
 - Bacterianas
 - Víricas
 - Fúngicas
 - Parasitarias
- 3) Hipertensión arterial
- 4) Hipercolesterolemia
- 5) Hiperglucemia-diabetes mellitus
- 6) Insuficiencia renal
- 7) Osteoporosis
- 8) Necrosis avascular
- 9) Complicaciones digestivas
 - Úlcera péptica
 - Colelitiasis
 - Pancreatitis
 - Diverticulitis y perforación diverticular
- 10) Complicaciones oculares
 - Infecciones
 - Cataratas
 - Glaucoma
- 11) Neoplasias

Desarrollo de las bases inmunológicas del trasplante cardíaco

El desarrollo de la inmunología hasta los conceptos que conocemos en la actualidad se produjo de forma paralela al avance de las técnicas quirúrgicas experimentales del trasplante cardíaco. A principios del siglo XX, el embriólogo y zoólogo ruso **Élie Metchnikoff** (1845-1916), premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1908, descubrió el fenómeno de la fagocitosis en la inflamación y en la defensa del huésped, base de la teoría de la inmunidad celular. Por entonces, los experimentos de **Karl Landsteiner** (1868-1943) permitieron la tipificación sanguínea ABO, que más tarde sería uno de los pilares de la compatibilidad entre donante y receptor en los trasplantes. En 1912, **George Schöne** postuló las leyes básicas de la inmunología del trasplante en su libro “Heteroplastic and Homoplastic Transplantation”. Éstas eran:

- 1) El trasplante entre especies distintas (heteroplástico, xenogénico) invariablemente fracasa.
- 2) El trasplante entre miembros no relacionados de la misma especie (homoplástico, alogénico) frecuentemente fracasa.
- 3) El autotrasplante (injerto de y para el mismo individuo de cualquier especie) casi siempre es exitoso.
- 4) Hay un prendimiento inicial con rechazo posterior del primer injerto en el receptor alogénico.
- 5) Hay un rechazo acelerado del segundo injerto en el receptor que previamente ha rechazado un injerto del mismo donante.
- 6) A mayor “relación sanguínea” entre donante y receptor mayor probabilidad de éxito del injerto.

Llama la atención el rigor de dichas leyes, formuladas a principios del siglo XX, describiendo principios inmunológicos del trasplante que se comprobaron repetidamente en

años posteriores, como el fracaso de los xenotrasplantes y los aloinjertos, el éxito (por ausencia obvia de rechazo) de los autotrasplantes, el rechazo del aloinjerto tras el prendimiento inicial, el rechazo acelerado del segundo injerto (por sensibilización) y el mayor éxito del trasplante en casos de mayor compatibilidad inmunológica entre donante y receptor.

En 1924, **Emile Holman** (1890-1977) describió la especificidad y capacidad de memoria de la respuesta inmune. Ésta se dirige contra un antígeno determinado al que un individuo es expuesto, y no es instantánea; una segunda exposición a dicho antígeno genera una respuesta más rápida, más intensa y de mayor duración. La importancia de sus trabajos no fue valorada durante años en el ámbito del trasplante de órganos y tejidos.

En los años 40, los experimentos de **George Snell** (1903-1996) en los laboratorios Jackson (Bay Harbour, Maine) le llevaron a descubrir en ratones el locus H-2, relacionado con el fenómeno del rechazo tumoral y conocido actualmente como locus del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC) en estos animales. Recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1980 por sus trabajos sobre histocompatibilidad.

Durante la Segunda Guerra Mundial, los trabajos de **Peter Medawar** (1915-1987) y **T. Gibson** permitieron la descripción del fenómeno del rechazo del injerto. Observaron la evolución de autoinjertos y aloinjertos cutáneos aplicados en zonas de quemaduras. Los primeros podían llegar a cubrir las zonas donde eran implantados, mientras que los segundos eran rechazados rápidamente. Según los autores, este hecho era mediado por “inmunización activa”. Sus trabajos con conejos lograron su caracterización como fenómeno inflamatorio en el que los linfocitos tienen un papel destacado.

A finales de los años 40, los trabajos de **Frank MacFarlane Burnet** (1899-1985) y **Frank Fenner** (1914-) les permitieron postular la teoría de la selección clonal para explicar la capacidad de memoria y el retraso de la respuesta inmune descritos por Emile Holman.

Según estos autores, los anticuerpos son producidos por una célula y/o sus descendientes, genéticamente idénticas. De esta forma, ante una segunda exposición a un antígeno se produce una respuesta inmune de mayor envergadura que la inicial. Burnet y Medawar recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1960 por el descubrimiento de la tolerancia inmunológica.

Durante la segunda mitad del siglo XX se produjeron múltiples avances en los conocimientos sobre los mecanismos de la inmunidad celular que induce la respuesta inmune en contra de los órganos y tejidos trasplantados. Destacan, entre otros, la demostración de que los linfocitos pueden atacar directamente a los injertos (**N. A. Mitchinson**) y el descubrimiento de los antígenos HLA (**Jean Dausset**) a mediados de los años 50, la descripción de la estructura de los anticuerpos (**R. R. Porter, G. M. Edelman, M. D. Poulik**) en los años 60 y la obtención de anticuerpos monoclonales (**C. Milstein, G. J. F. Köhler**) en los 70. Se produjo asimismo un creciente desarrollo de fármacos inmunosupresores para controlar la respuesta inmune y mejorar el pronóstico postrasplante paralelamente a los progresos en la técnica quirúrgica. Desde las primeras experiencias (con corticoides, azatioprina y actinomicina C) en los años 60, múltiples fármacos se han incorporado al arsenal terapéutico empleado tras el trasplante. El rechazo agudo del injerto constituía entonces un factor limitante de la supervivencia de los pacientes. El punto de inflexión en su manejo fue la introducción y posterior generalización de la ciclosporina a lo largo de los años 80. Posteriormente, la utilización de fármacos como OKT3, micofenolato mofetil, tacrolimus, basiliximab o daclizumab y la estrecha monitorización de los pacientes en los primeros meses postrasplante han hecho que en la actualidad la mayor parte de episodios sean asintomáticos y prácticamente sin efecto sobre la supervivencia. Recientemente, fármacos como sirolimus y everolimus, con acción antiproliferativa además de inmunosupresora, buscan un lugar preferencial en el manejo de estos pacientes.

El sistema HLA

El sistema principal de histocompatibilidad (HLA, “Human Leukocyte Antigens”) es un sistema constituido por un conjunto de proteínas de membrana extraordinariamente polimórficas. Esto quiere decir que existen entre distintos individuos diferencias en la secuencia de nucleótidos de los genes que codifican dichas proteínas (y, en consecuencia, los aminoácidos que las conforman), si bien la estructura tridimensional resultante se mantiene¹⁴. Los antígenos HLA implicados en la respuesta inmune pueden ser de dos clases, la I y la II (figura 8). Los **antígenos HLA de clase I** se expresan con intensidad variable en la membrana de todas las células del organismo, salvo los hematíes. Por su parte, los **antígenos HLA de clase II** se encuentran en los linfocitos B, los linfocitos T activados, los macrófagos, las células dendríticas, las células de Langerhans, las células de Kupffer y algunas células endoteliales. Los antígenos HLA de clase I clásicos vienen codificados en los loci A, B y C del brazo corto del cromosoma 6, y están formados por una cadena proteica polimórfica unida a otra no polimórfica, la β -2 microglobulina (codificada por un gen del cromosoma 15). Por su parte, los antígenos HLA de clase II tienen 5 loci, también localizados en el brazo corto del cromosoma 6, con 2 cadenas peptídicas potencialmente polimórficas (α y β). Los antígenos se designan mediante 3 letras: la primera (D) indica la clase, la segunda (M, O, P, Q, R) la familia y la tercera (A, B) la cadena (α y β , respectivamente).

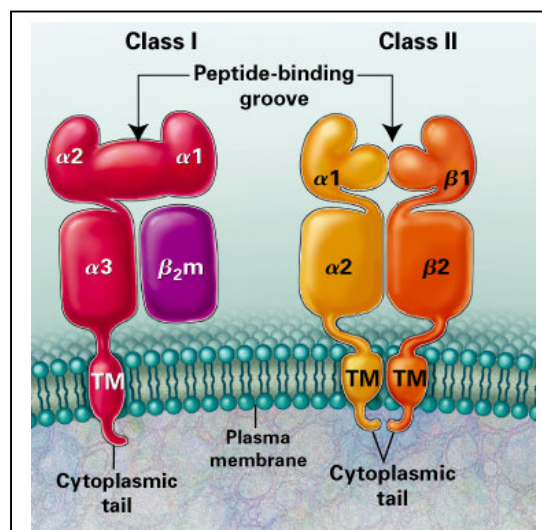


Figura 8: Estructura de los antígenos HLA de clase I y II. Tomado de referencia 15

La figura 9 representa esquemáticamente el complejo MHC (“Major Histocompatibility Complex”) con los genes responsables, entre otras, de la codificación de las proteínas HLA.

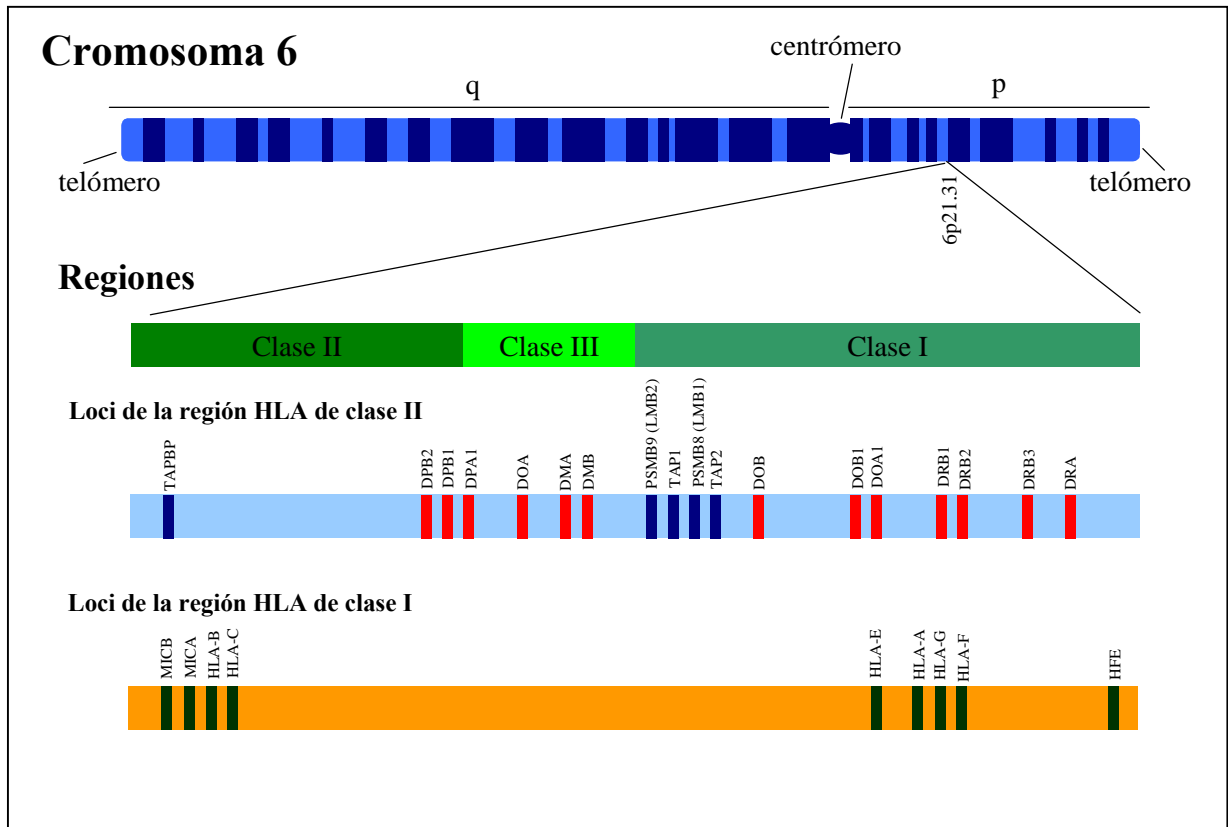


Figura 9: El complejo MHC. La región de clase III codifica componentes del complemento, factor de necrosis tumoral y linfoquinas. Modificado de referencia 15

Herencia de los antígenos HLA

El MHC contiene decenas de genes, algunos de los cuales son responsables de la codificación de los antígenos HLA¹⁵. Estos genes se heredan de forma codominante, por lo que cada individuo expresa un alelo procedente del padre y otro de la madre. El conjunto de alelos HLA heredado de cada uno de los progenitores se denomina haplotipo. Cada hijo hereda uno de los dos haplotipos paternos y uno de los dos haplotipos maternos, por lo que de una pareja de progenitores pueden surgir cuatro combinaciones de haplotipos diferentes. La probabilidad de que un individuo tenga un hermano con un sistema HLA idéntico es 1 –

$(3/4)^n$, siendo n el número de hermanos. La frecuencia de los distintos alelos HLA varía de entre unas poblaciones y otras. Algunos alelos se asocian entre sí con mayor frecuencia de la esperada. Este fenómeno, denominado desequilibrio de ligamiento, da lugar a haplotipos más comunes que otros, como A1-B8-DR3 o A3-B7-DR15.

Nomenclatura del sistema HLA

Las técnicas de identificación (tipificación) empleadas han determinado la nomenclatura tanto de los genes como de los antígenos del sistema HLA¹⁴. Tras el descubrimiento de los loci del MHC en ratones (vide supra), los trabajos sobre trasplante de órganos sólidos en humanos originaron interés para caracterizar dicho sistema en nuestra especie. En 1954, **Jean Dausset** (1916-) y sus colaboradores observaron que los sueros de pacientes receptores de injertos renales o transfusiones sanguíneas (denominados antisueros) contenían anticuerpos que reaccionaban con leucocitos procedentes del donante. Los antígenos a los que se unían dichos anticuerpos fueron denominados “human leukocyte antigens” o HLA, con las letras A, B y C por orden de descubrimiento. Posteriormente se identificó el antígeno HLA-D en cultivos mixtos de linfocitos. Se descubrieron asimismo unos anticuerpos que reaccionaban con antígenos originados en las proximidades del locus HLA-D. Dichos antígenos se denominaron “HLA-D related” o HLA-DR. Por tanto, las **técnicas serológicas** fueron las primeras empleadas en la identificación de los polimorfismos del sistema HLA. Estas técnicas han utilizado también sueros de mujeres multíparas^{16,17}, con anticuerpos inducidos por el embarazo (descritos por **Rose Payne** y **Johannes Joseph van Rood** en los años 50) y requieren pocas horas para su realización. Hasta hace poco, la mayor parte de centros con programas de trasplante de órganos sólidos realizaba la tipificación del sistema HLA exclusivamente por microlinfocitotoxicidad, también llamada citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), técnica descrita por Terasaki y McClelland a finales de los años 60. Las células que van a ser tipadas (linfocitos B y T) se incuban con anticuerpos

anti-HLA obtenidos de individuos sensibilizados previamente (vide supra) y se añade complemento, habitualmente derivado de suero de conejo. La unión de anticuerpos a células con un determinado antígeno HLA activa el complemento, dando lugar a la muerte celular por lisis, detectada mediante tinción supravital con eosina o azul tripán (figura 10).

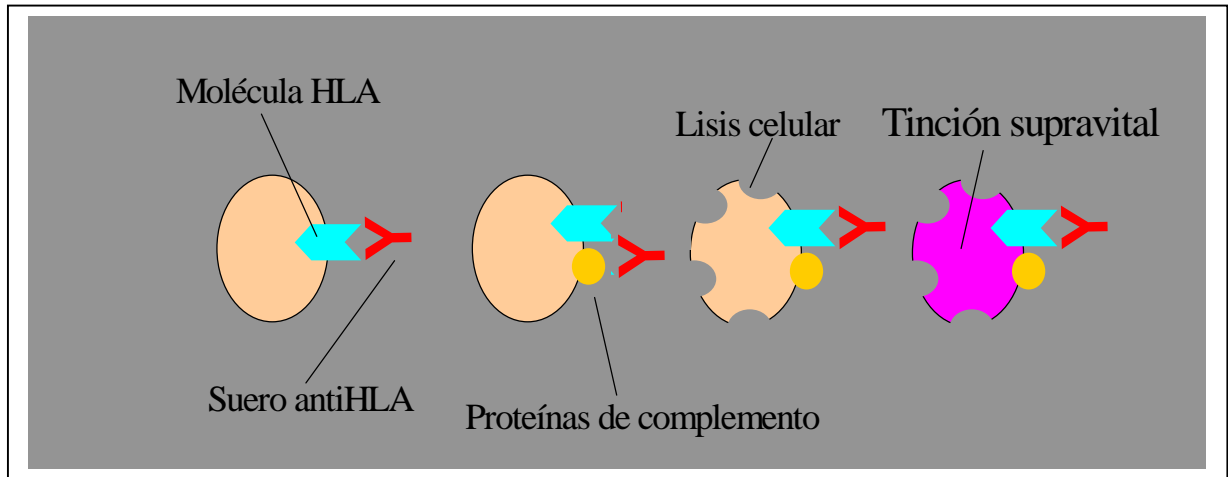


Figura 10: Tipificación del HLA mediante técnicas serológicas

Los antígenos HLA identificados mediante técnicas serológicas se denominan también “especificidades HLA”. En la tabla 2 aparecen representadas las distintas especificidades HLA conocidas en la actualidad. Utilizando linfocitos T se determinan las especificidades HLA-A, B y C, mientras que las especificidades HLA-DR son detectadas a partir de linfocitos B. Algunas especificidades HLA, llamadas “broad” (amplias), presentan subdivisiones (“splits”) que contienen algunos epítomos (determinantes antigénicos) comunes entre sí y otros que los diferencian de otros. Por ejemplo, la especificidad A9 se subdivide en A23(9) y A24(9). Un split reacciona frente a dos tipos de sueros: los específicos y los correspondientes a la especificidad amplia. La distinción entre split y especificidad amplia podría ser importante a la hora de predecir la supervivencia de los injertos en función de las incompatibilidades HLA existentes entre donante y receptor¹⁸.

Tabla 2: Especificidades HLA conocidas en la actualidad

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-D	HLA-DP	HLA-DQ	
A1	B5	B49(21)	Cw1	DR1	DPw1	DQ1
A2	B7	B50(21)	Cw2	DR103	DPw2	DQ2
A203	B703	B51(5)	Cw3	DR2	DPw 3	DQ3
A210	B8	B5102	Cw4	DR3	DPw 4	DQ4
A3	B12	B5103	Cw5	DR4	DPw 5	DQ5(1)
A9	B13	B52(5)	Cw6	DR5	DPw6	DQ6(1)
A10	B14	B53	Cw7	DR6		DQ7(3)
A11	B15	B54(22)	Cw8	DR7		DQ8(3)
A19	B16	B55(22)	Cw9(w3)	DR8		DQ9(3)
A23(9)	B17	B56(22)	Cw10(w3)	DR9		
A24(9)	B18	B57(17)		DR10		
A2403	B21	B58(17)		DR11(5)		
A25(10)	B22	B59		DR12(5)		
A26(10)	B27	B60(40)		DR13(6)		
A28	B2708	B61(40)		DR14(6)		
A29(19)	B35	B62(15)		DR1403		
A30(19)	B37	B63(15)		DR1404		
A31(19)	B38(16)	B64(14)		DR15(2)		
A32(19)	B39(16)	B65(14)		DR16(2)		
A33(19)	B3901	B67		DR17(3)		
A34(10)	B3902	B70		DR18(3)		
A36	B40	B71(70)				
A43	B4005	B72(70)		DR51		
A66(10)	B41	B73		DR52		
A68(28)	B42	B75(15)		DR53		
A69(28)	B44(12)	B76(15)				
A74(19)	B45(12)	B77(15)				
A80	B46	B78				
	B47	B7801				
	B48	B81				
		Bw4				
		Bw6				

La especificidad amplia de los diferentes splits se indica entre paréntesis.
Modificado de referencias 16 y 19.

Por otra parte, determinadas especificidades HLA comparten epítomos (epítomos públicos) y constituyen los denominados grupos de reacción cruzada (CREG). Ciertos sueros reconocen a múltiples miembros de un mismo CREG. La tabla 3 muestra los diferentes CREG y los antígenos HLA que se asocian a cada uno de ellos.

Tabla 3: Grupos de reacción cruzada (CREG)

<u>CREG</u>	<u>Antígenos HLA</u>
1C	A1, 3, 11, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36
2C	A2, 23, 24, 28, B57, 58
5C	B18, 35, 51, 52, 53, 57, 58, 62, 63, 71, 72
7C	B7, 13, 27, 41, 42, 47, 48, 54, 55, 56, 60, 61
8C	B8, 18, 38, 39, 63, 64
12C	B13, 41, 44, 45, 49, 50, 60, 61
4C (Bw4)	A23, 24, 25, 32, B13, 27, 37, 38, 44, 47, 49, 51, 52, 53, 57, 58, 59, 63, 77
6C	B7, 8, 18, 35, 39, 41, 42, 45, 46, 48, 50, 54, 55, 56, 60, 61, 62, 64, 65, 71, 72, 73, Cw1, w3, w7

Modificada de referencia 16.

Las técnicas serológicas están siendo progresivamente sustituidas por **técnicas basadas en DNA**, que detectan los polimorfismos directamente en la secuencia de nucleótidos del DNA que codifica dichos antígenos. No dependen de la expresión de antígenos ni de la viabilidad celular, por lo que son más fiables. Asimismo son más precisas, pues detectan incluso diferencias de nucleótidos que afectan a aminoácidos inaccesibles a anticuerpos y, por tanto, no detectables mediante técnicas serológicas. Por otra parte, a diferencia de los antisueros, los reactivos empleados en las técnicas basadas en DNA pueden

ser sintetizados de manera ilimitada. Estas técnicas son más reproducibles que las serológicas y han determinado modificaciones de la nomenclatura oficial del sistema HLA. Así, al emplear métodos de DNA se habla de “alelos HLA” en vez de especificidades, y se expresan¹⁹ incluyendo un asterisco “*” entre la letra que indica el locus y el número que identifica el alelo (ej: A*0102, B*0712, Cw*0102, DRA*0101). Existen diversas técnicas de tipificación del sistema HLA basadas en el DNA, como muestra la tabla 4. A continuación se describen las características principales de cada una de ellas.

<u>Tabla 4: Técnicas de tipificación de HLA basadas en el DNA</u>	
<u>Técnica</u>	<u>Método empleado</u>
PCR-SSP	PCR con cebadores específicos de secuencia
PCR-SSO	Hibridación de oligosondas específicas de secuencia
PCR-SSO-Reversa	Hibridación sobre oligosondas específicas fijadas a soporte
SBT	Secuenciación del DNA
PCR: reacción en cadena de la polimerasa	

La **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** es la base de las distintas técnicas de tipificación HLA basadas en DNA. La PCR permite la identificación y amplificación de una secuencia específica de DNA, en este caso de los genes del sistema HLA. Existen dos niveles de resolución en la identificación de los alelos HLA. La “**baja resolución**” identifica grupos de alelos muy similares y se expresa con los dos primeros dígitos de cada alelo. Suele corresponder con una especificidad serológica. Por su parte, la “**alta resolución**” reconoce individualmente cada uno de los alelos, que se enumeran mediante 4 dígitos. Así, un ejemplo de alelo de baja resolución es el B*55, mientras que B*5501, B*5502, B*5503, B*5504,

B*5505, B*5507 y B*5508 son alelos de alta resolución. Los avances en las técnicas de tipificación HLA basadas en DNA han sido más rápidos que los de las técnicas serológicas, por lo que determinados alelos no tienen un equivalente serológico reconocido. Este hecho es importante de cara a detectar el grado de compatibilidad entre dos individuos, precisando idealmente la tipificación mediante la misma técnica.

Un método habitual para la tipificación HLA¹⁶ mediante PCR consiste en la utilización de cebadores (“primers”) específicos de secuencia (PCR-SSP), oligonucleótidos complementarios a la secuencia de DNA. Pueden diseñarse paneles de reacciones de la polimerasa en las que el producto sea un determinado alelo, tras ajustar determinadas condiciones como la temperatura, la concentración de ión magnesio o cebadores y el tiempo. Otro método es la hibridación de oligosondas específicas de secuencia (PCR-SSO), en la que primers genéricos amplifican múltiples alelos diferentes, que son detectados por oligosondas específicas. Una variación de este método es la técnica PCR-SSO-Reversa, con oligosondas específicas fijadas a soporte. Finalmente, la tipificación mediante secuenciación (“sequence-based typing”, SBT) determina la secuencia de nucleótidos de los genes del sistema HLA mediante primers específicos de grupo en la reacción de amplificación o secuenciación de exones²⁰. Es una técnica relativamente costosa en equipamiento y laboriosa, por lo que se utiliza en casos particulares donde es necesaria una tipificación de alta resolución, como en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Las técnicas basadas en DNA son actualmente cada vez más empleadas y han hecho que el **cultivo mixto de linfocitos**, empleado hace años para detectar incompatibilidades en los antígenos HLA de clase II, haya caído prácticamente en desuso.

Función del sistema HLA

Las moléculas del sistema HLA presentan péptidos resultantes del fraccionamiento intracelular de antígenos, endógenos o exógenos^{15,21}. Las moléculas de clase II presentan

básicamente antígenos extracelulares, como los bacterianos, procesados por células presentadoras de antígenos (CPA), mientras que las moléculas de clase I presentan antígenos intracelulares, como los víricos, diana de las células citotóxicas. Son, por tanto, esenciales en la puesta en marcha de la respuesta inmune frente a infecciones por patógenos intra y extracelulares (figura 11). La presentación de antígenos consiste en la unión de éstos con lugares específicos de reconocimiento existentes en las moléculas de clase I y II. Estos complejos se unen a su vez con los receptores de los linfocitos T (TCR), con lo que se pone en marcha la activación y expansión clonal de estos últimos.

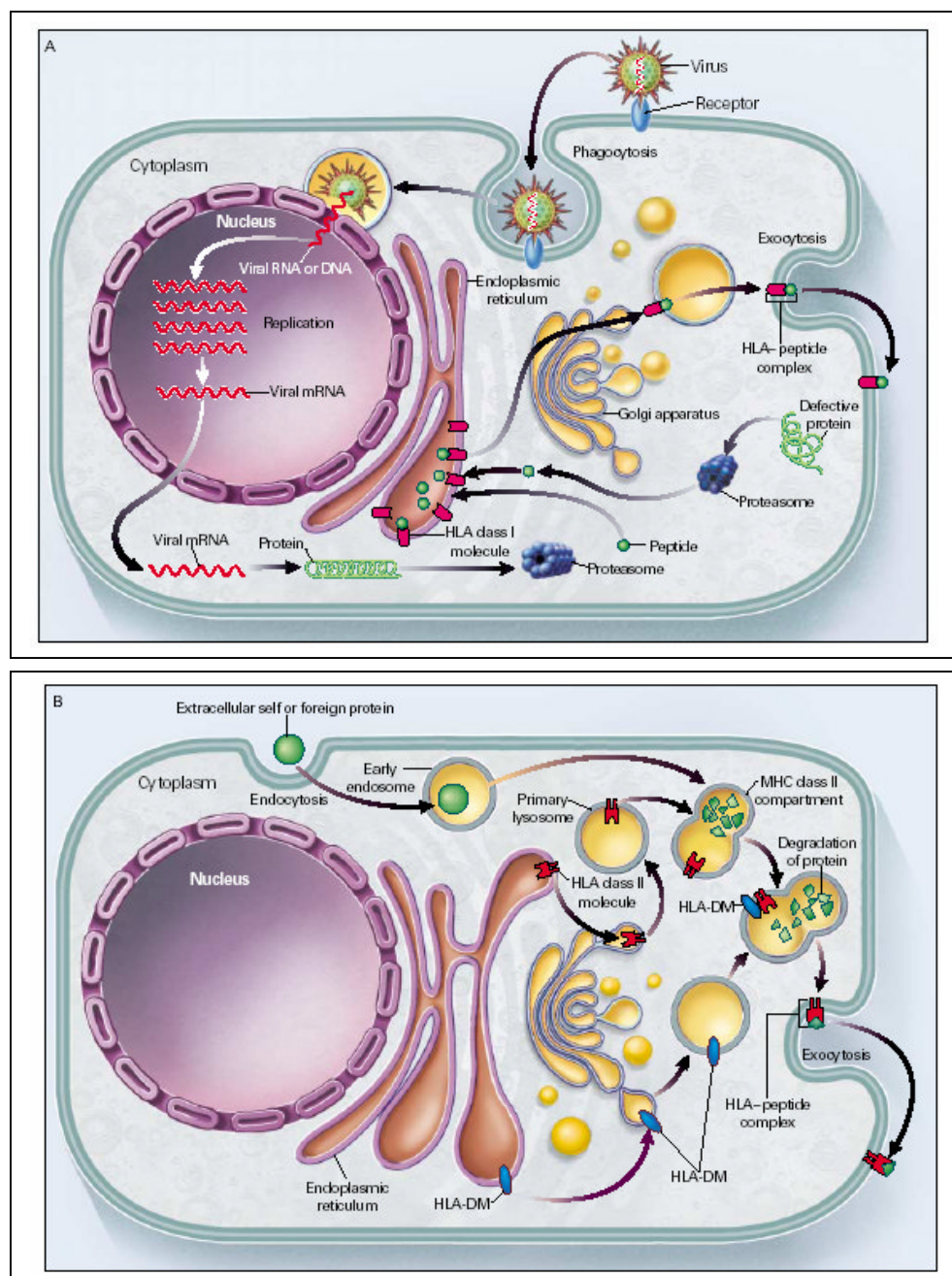


Figura 11: Procesamiento de los antígenos. Tomado de referencia 15.

En el contexto del trasplante, sin embargo, las moléculas HLA desempeñan otro papel: el de **antígenos**. Pueden ser reconocidas por el sistema inmune del receptor de dos formas^{14,21, 22-24}: la indirecta y la directa (figura 12). En la **vía indirecta** se produce un procesamiento de las moléculas HLA del donante por parte de las CPA del receptor, con posterior presentación de sus fragmentos a los linfocitos T, por las moléculas HLA del receptor, al igual que otros antígenos extracelulares. El resultado es la activación de dichos linfocitos con producción de citoquinas. Por su parte, la **vía directa** consiste en el reconocimiento directo de las moléculas HLA de la membrana de CPA del donante, junto con un péptido, con lo que se pone en marcha la respuesta celular al unirse al TCR.

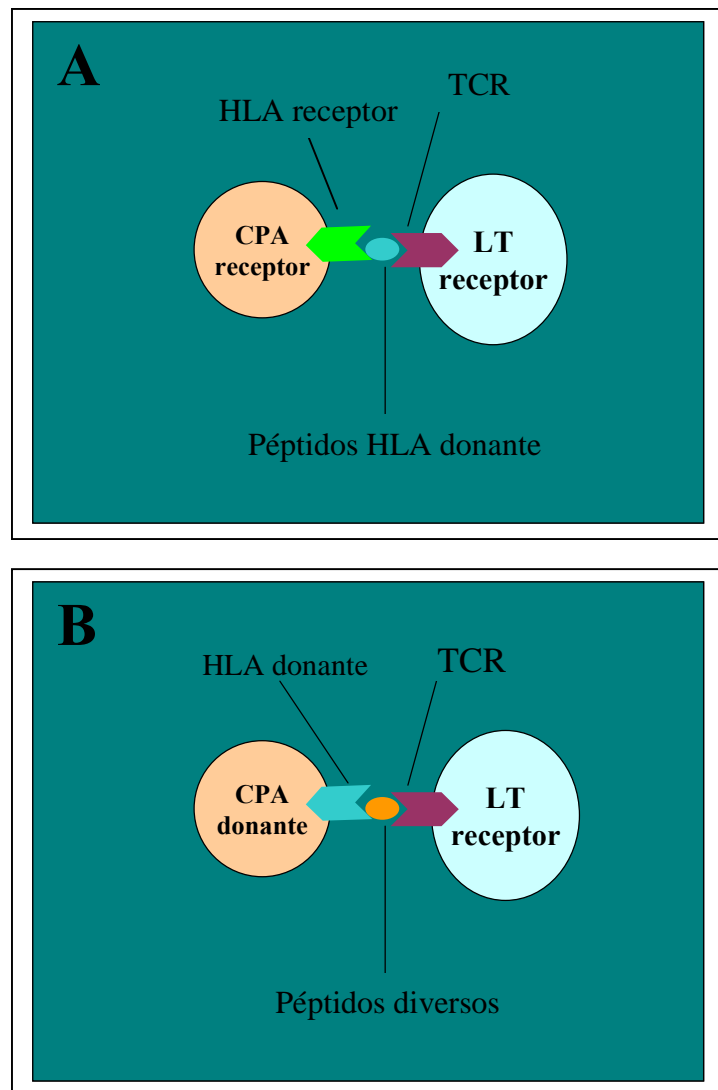


Figura 12: Reconocimiento de los antígenos HLA. A: vía indirecta. B: vía directa. Abreviaturas en texto.

Estas dos vías no son excluyentes y pueden observarse simultáneamente. En cada una participan clonas diferentes de linfocitos T. La directa es responsable de la actividad citotóxica frente a las células del injerto, mientras que ambas participan en el inicio y la amplificación de la actividad de los linfocitos T colaboradores, que secretan citoquinas [como la interleuquina-2 (IL-2), el interferón gamma (γ -IFN) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)]. Dichas citoquinas producen la activación de linfocitos T citotóxicos, linfocitos B y macrófagos, la hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos CD4+ y el incremento de la expresión de moléculas HLA que caracterizan el rechazo agudo del injerto. A mayor disparidad de antígenos HLA entre donante y receptor de un trasplante, mayor respuesta en número de clonas de linfocitos T y, como veremos, mayor severidad del proceso del rechazo²⁵.

HLA, rechazo agudo y supervivencia tras trasplante cardíaco

Desde principios de la década de los 90 diversos autores han demostrado la relación existente entre la incompatibilidad HLA entre donante y receptor y los episodios de rechazo agudo del injerto cardíaco²⁶⁻³². Esto se ha puesto de manifiesto en forma de mayor precocidad, frecuencia y gravedad de dichos episodios. El grupo de DiSesa²⁶, observó la correlación entre un mayor número de incompatibilidades entre antígenos HLA-A y HLA-B de donante y receptor y un aumento en la incidencia de episodios de rechazo corticorresistentes en un pequeño grupo de receptores de trasplante cardíaco. Un año más tarde, Zerbe et al²⁷ estudiaron una serie de 349 pacientes y evidenciaron una mayor frecuencia de episodios de rechazo celular en los casos con más incompatibilidades entre antígenos HLA-A, B, DR y DQ entre donante y receptor. A mitad de la década de los 90 encontramos trabajos multicéntricos con más de 1.000 pacientes, como los de Smith²⁸ y Jarcho²⁹, que obtuvieron resultados en el mismo sentido. El estudio de Smith et al²⁸ mostró una prolongación del tiempo hasta el primer episodio de rechazo en los casos con mayor compatibilidad, si bien sólo se valoraron los antígenos HLA-DR. El grupo de Jarcho (Universidad de Alabama, EEUU) realizó el tipaje

HLA completo (A, B y DR) en 1.190 receptores de trasplante cardíaco. Tras un año de seguimiento, se puso de manifiesto que los pacientes con 2 ó menos incompatibilidades HLA habían presentado episodios de rechazo con menor frecuencia que aquellos con 3 ó más incompatibilidades (46% frente a 64%, $p=0.02$). Igualmente, se observó una tendencia, aunque no significativa, a una menor probabilidad de fallecimiento por rechazo del injerto o retrasplante a los 2 años (0% frente a 5%, $p=0.14$). Por aquella época, con regímenes de inmunosupresión antiguos, se consideraba que dicha medicación podía tener un papel en atenuar el efecto de la incompatibilidad HLA en el pronóstico de los pacientes.

La incompatibilidad HLA entre donante y receptor también se ha asociado a una menor supervivencia postrasplante cardíaco. A finales de los 80, el grupo de Norman Shumway³² comunicó los resultados del análisis de la evolución de 164 receptores de trasplante cardíaco en función del grado de incompatibilidad HLA. Los pacientes con 3 ó 4 incompatibilidades HLA-A y B presentaron una menor supervivencia actuarial a los 4 años respecto a aquellos más compatibles ($88\pm 8\%$ si 0-1 incompatibilidades ($n=19$), $70\pm 12\%$ si 2 incompatibilidades ($n=39$), $59\pm 7\%$ si 3 incompatibilidades ($n=73$), $54\pm 14\%$ si 4 incompatibilidades ($n=33$), $p<0.05$ para la comparación entre grupos). Debemos recordar que este trabajo incluyó datos previos a la era de la ciclosporina. A mediados de los 90, Gerhard Opelz y Thomas Wujciak³³ publicaron los resultados del Collaborative Transplant Study con datos de más de 8.300 receptores de trasplante cardíaco, procedentes de 104 centros en 24 países. Tan solo 128 pacientes (1.5%) presentaban 0-1 incompatibilidades HLA (A, B y DR). La supervivencia de este grupo a los 3 años fue superior, de forma estadísticamente significativa, a la de los pacientes con más incompatibilidades (figura 13). Cabe destacar que las diferencias se observaron en los primeros 6 meses postrasplante, probablemente por la elevada incidencia de rechazo agudo, y se mantuvieron a posteriori, sin divergencia progresiva de las curvas de supervivencia tras ese periodo. El análisis multivariante mostró que dicho efecto era

independiente de factores como edad y sexo de donante y receptor, tipo de cardiopatía, duración de la isquemia fría y utilización de anticuerpos antilinfocitarios. Poco después, Hosenpud³⁴ analizó la influencia de las incompatibilidades HLA en el pronóstico del trasplante de órganos intratorácicos a partir del registro de la United Network of Organ Sharing/International Society for Heart and Lung Transplantation. Se estudió la evolución de 10.752 receptores de trasplante cardíaco en función de 16 potenciales factores de riesgo de mortalidad, incluyendo el grado de disparidad HLA donante-receptor, de forma global (número de incompatibilidades HLA-A, B y DR) e individualizada por locus HLA (A, B o DR). Los análisis uni y multivariado reflejaron que los receptores con mayor número de incompatibilidades HLA presentaban una menor supervivencia a 3 años, de forma estadísticamente significativa.

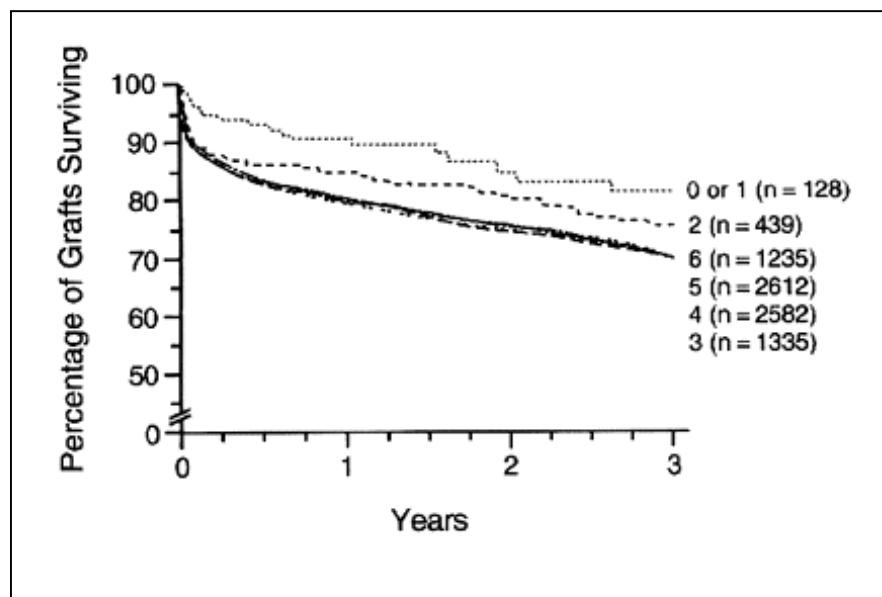


Figura 13: Supervivencia actuarial en receptores de trasplante cardíaco según el número de incompatibilidades HLA. Tomada de referencia 33.

De esta manera, la incompatibilidad HLA donante-receptor en el trasplante cardíaco ha constituido históricamente un factor de riesgo de rechazo agudo precoz y grave y de menor supervivencia, hechos observados también en el trasplante de otros órganos sólidos, como el riñón³⁵, el pulmón³⁶, el hígado³⁷ y el páncreas³⁸. Sin duda, el trasplante renal, donde la tipificación HLA se realiza de forma sistemática, ha sido fuente de la mayor parte de los

conocimientos actuales sobre las implicaciones de la histocompatibilidad en el trasplante cardíaco. De hecho, los dos principales criterios a la hora de destinar un órgano a trasplante renal son el tiempo en lista de espera y el grado de histocompatibilidad donante-receptor. Clásicamente, los candidatos sin incompatibilidades HLA-A, B y DR tienen máxima prioridad. No sabemos si con los regímenes de inmunosupresión actuales la disparidad HLA sigue ejerciendo el mismo efecto. De hecho, como veremos más adelante, recientemente se ha comunicado un menor efecto de la compatibilidad HLA-B en el pronóstico de los pacientes, lo que podría incrementar el número de trasplantes con similar pronóstico.

HLA y enfermedad vascular del injerto

La importancia de la histocompatibilidad no se limita al rechazo agudo, potencialmente grave, pero controlable con la inmunosupresión actual. Se considera, como veremos, que también podría desempeñar un papel destacado en el desarrollo de la enfermedad vascular del injerto, importante condicionante de la supervivencia a largo plazo tras el trasplante cardíaco.

Definición de enfermedad vascular del injerto

La enfermedad vascular del injerto (anteriormente conocida como rechazo crónico) consiste en el estrechamiento habitualmente concéntrico y difuso (aunque en ocasiones puede ser excéntrico y focal), de las arterias (epicárdicas e intramiocárdicas) y las venas del corazón trasplantado^{8,39,40}. Desde el punto de vista histológico, se caracteriza por un engrosamiento difuso y progresivo de la íntima vascular, debido a la proliferación de células musculares lisas, como puede observarse en las imágenes de la figura 14. A veces se pueden detectar macrófagos cargados de lípidos (también denominados “foam cells”) así como infiltrados linfocitarios subendoteliales (endotelialitis). Los depósitos de calcio no son tan frecuentes como en la aterosclerosis del corazón no trasplantado, al menos en fases iniciales de la enfermedad⁴¹.

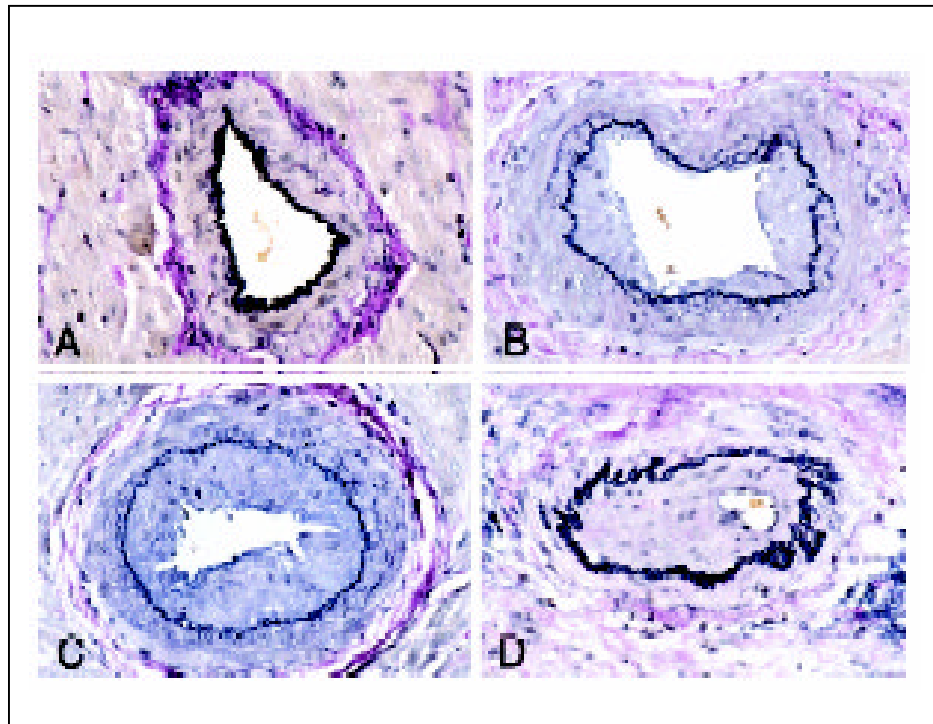


Figura 14: Progresivo (A-D) estrechamiento concéntrico de una arteria coronaria intramiocárdica por proliferación intimal en paciente con enfermedad vascular del injerto.

Como se ha comentado con anterioridad, las primeras descripciones, tanto en animales de experimentación como en el hombre, datan de finales de los años 60 del siglo pasado. A medida que los avances médico-quirúrgicos permitieron una supervivencia más prolongada, la enfermedad vascular del injerto fue adquiriendo mayor importancia. Una vez superada la fase inicial postrasplante, en la que las causas más comunes de muerte son las infecciones y el rechazo agudo, constituye junto con las neoplasias el principal factor limitante de la supervivencia a largo plazo.

Patogenia de la enfermedad vascular del injerto

En los últimos años se han publicado diversos trabajos sobre el origen de la EVI. Una de las principales conclusiones que pueden extraerse es que todavía no conocemos con exactitud los mecanismos implicados, aunque existe un acuerdo generalizado sobre la influencia de dos tipos de factores: no inmunológicos e inmunológicos, que podemos ver en la tabla 5.

Tabla 5: Factores de riesgo propuestos en la enfermedad vascular de injerto

a) NO INMUNOLÓGICOS

- Edad avanzada del donante / receptor
- Donante de sexo femenino-receptor de sexo masculino
- Infección por citomegalovirus
- Factores de riesgo cardiovascular
 - Hiperlipidemia
 - HTA
 - Diabetes
 - Tabaquismo
 - Obesidad
 - Hiperhomocisteinemia
- Etiología isquémica
- Tiempo de isquemia prolongado
- Lesión de isquemia-reperfusión

b) INMUNOLÓGICOS

- Incompatibilidad HLA entre donante y receptor
- Rechazo agudo humoral
- Rechazo agudo celular

HTA: hipertensión arterial. Modificada de referencia 8

A principios de los 90, el trabajo de Sharples et al⁴² con 323 pacientes puso de manifiesto que la edad avanzada (donantes mayores de 50 años y receptor mayores de 40) y el trasplante de un injerto procedente de donante mujer a un varón conferían un mayor riesgo de desarrollar EVI. La influencia de este último factor no ha podido confirmarse posteriormente¹¹. Años más tarde, Costanzo et al⁴³ publicaron los resultados de un estudio multicéntrico con 2.609 pacientes a los que se realizaron coronariografías a lo largo de su seguimiento tras el trasplante. El análisis multivariado demostró nuevamente que la edad avanzada del donante se asociaba a aparición precoz de EVI ($p < 0.0001$). Otros factores implicados fueron sexo

masculino del donante ($p=0.0006$) o del receptor ($p=0.02$) e hipertensión arterial en el donante ($p=0.07$).

Se ha buscado la acción de otros factores de riesgo clásicos de aterosclerosis (diabetes, tabaquismo, hiperlipidemia, obesidad) en la patogenia de esta enfermedad, aunque su influencia parece ser menor que en la aterosclerosis nativa^{8,44-46}. Varios autores han evidenciado la relación de la hiperhomocisteinemia con la aparición de enfermedad vascular del injerto⁴⁷⁻⁴⁸ e incluso ha llegado a plantearse el tratamiento con suplementos de ácido fólico para reducir los niveles plasmáticos de homocisteína⁴⁹ con vistas a reducir la incidencia de esta enfermedad, si bien aún no hay estudios que hayan podido demostrar la eficacia de esta medida.

Las primeras referencias a la implicación de la infección por citomegalovirus (CMV) en la patogenia de la EVI datan de finales de los 80. El trabajo de Grattan et al⁵⁰, con 301 pacientes, fue el primero que puso de manifiesto que el rechazo agudo y la EVI eran significativamente más frecuentes en pacientes con antecedente de infección por CMV. Asimismo, se asociaba a la pérdida del injerto (por retrasplante o por fallecimiento debido a EVI). De hecho, la serología positiva para CMV antes del trasplante ha demostrado ser un factor de riesgo de desarrollo de la vasculopatía⁵¹. La introducción de la profilaxis con ganciclovir parece haber atenuado el efecto de la infección sobre la patogenia de la EVI⁵².

La influencia de la cardiopatía que motivó el trasplante en la patogenia de la EVI ha sido motivo de debate en los últimos años. Aunque el estudio de Sharples et al⁴² evidenció que la etiología isquémica confería un mayor riesgo, no todos los trabajos publicados con posterioridad^{43,51,53,54} han conseguido confirmar dichos resultados.

Probablemente el daño más precoz que sufre el injerto cardíaco es el producido por el fenómeno de isquemia-reperfusión. Se cree que éste origina un proceso en la microvasculatura cardíaca consistente en la generación de radicales libres de oxígeno, activación del

complemento y de células inflamatorias, sobreexpresión de antígenos HLA y formación de anticuerpos contra el endotelio. El resultado final es el daño endotelial, punto de partida de la EVI⁸. Es lógico pensar que el tiempo de isquemia prolongado, por problemas en la extracción, preservación y reperfusión del órgano, pueda jugar un importante papel en la patogenia de esta enfermedad e incrementa el riesgo de su aparición⁵⁵.

El rechazo agudo humoral se caracteriza por la formación de anticuerpos frente a antígenos del endotelio vascular del injerto y la activación del complemento⁵⁶. Varios grupos han estudiado la asociación entre los episodios de rechazo agudo humoral y el desarrollo posterior de EVI. Así, a principios de los 90, Hammond et al⁵⁷ publicaron los resultados de un estudio con 268 receptores de trasplante cardíaco que habían presentado, según inmunofluorescencia de biopsias endomiocárdicas, rechazo celular, humoral o mixto. Al revisar retrospectivamente las coronariografías realizadas durante el seguimiento de los pacientes se puso de manifiesto una mayor incidencia de EVI en aquellos casos con antecedente de rechazo agudo humoral. Más recientemente⁵⁸, el mismo grupo ha evidenciado en una serie de 587 pacientes que aquellos con antecedente de rechazo humoral presentaban una tasa superior de pérdida del injerto debida a EVI en comparación con los pacientes con historia de rechazo celular (15.7% frente a 5.7%, $p=0.002$). La existencia de anticuerpos circulantes anti-HLA predispone a la aparición de estos episodios de rechazo humoral⁵⁹. Igualmente, se ha documentado que la presencia de anticuerpos anti-HLA se correlaciona con desarrollo más frecuente de EVI y con un peor pronóstico. Estos anticuerpos se pueden formar en el receptor de un trasplante cuando el injerto procede de un individuo con alelos HLA distintos. La presencia de anticuerpos anti-HLA (llamada también sensibilización humoral) puede detectarse enfrentando suero del receptor con un grupo (panel) de células (linfocitos) procedentes de individuos con alelos HLA conocidos¹⁴. De ahí la denominación PRA (“Panel Reacting Antibodies”) de los anticuerpos anti-HLA. El estudio de los PRA permite detectar la

presencia de aloanticuerpos, el porcentaje de reactividad (porcentaje de posibles donantes contra los que un determinado receptor presenta anticuerpos) y la especificidad (que indica contra qué antígenos HLA, que deberán ser evitados en el donante, reaccionan los anticuerpos). En la actualidad se considera que el test es positivo cuando se produce reacción frente a más del 10% de células del panel⁶⁰. Petrossian et al⁶¹ estudiaron la relación existente entre la presencia de anticuerpos anti-HLA y la aparición de EVI en una serie de 123 receptores de trasplante cardíaco. Observaron una mayor incidencia de esta enfermedad en aquellos pacientes que reaccionaban frente a 3 ó más células (14.8% frente a 2.3%, $p=0.05$). Igualmente, la mortalidad fue superior entre los que reaccionaban frente a más células (33.3% vs 7.1%, $p<0.01$). Poco después, Rose et al⁶² comunicaron la evolución de una serie de 240 pacientes a los que se les determinó los PRA. Este trabajo puso de manifiesto que los pacientes con un mayor porcentaje de reactividad presentaban una supervivencia a los 4 años inferior a la de aquellos con menor reactividad (70% frente a 93%, $p<0.01$). Actualmente el PRA positivo se considera uno de los factores de riesgo de mortalidad en el primer año postrasplante. Por otra parte, algunos autores^{63,64} han demostrado la relación existente entre la formación de otros anticuerpos contra antígenos de células endoteliales (como la vimentina) y el desarrollo posterior de EVI. Sugieren que estos antígenos “menores” son responsables de una respuesta inmune crónica tras el trasplante.

Otro de los factores de riesgo inmunológicos que se implicado en la patogenia de la EVI es el rechazo agudo celular, la forma más común de rechazo del injerto. Casi el 40% de pacientes en el primer mes y más del 60% en los primeros 6 meses postrasplante tienen uno o más episodios⁵⁶. El diagnóstico suele realizarse mediante biopsia endomiocárdica y existen desde hace años unos criterios uniformes de gradación⁶⁵. No todos los estudios dirigidos a encontrar una relación entre los episodios de rechazo agudo y la aparición posterior de EVI han mostrado resultados concordantes. A principios de los 90, Stovin et al⁶⁶ estudiaron el desarrollo

de EVI (mediante coronariografías o en necropsias) en 108 pacientes con supervivencia superior a 6 meses, en función de los distintos grados de rechazo celular objetivados en las biopsias endomiocárdicas realizadas. No observaron ninguna relación entre ambos fenómenos. Años antes, sin embargo, Uretsky et al⁶⁷ habían puesto de manifiesto una relación estadísticamente significativa entre el antecedente de uno o más episodios de rechazo agudo y el desarrollo ulterior de EVI. En la misma línea encontramos el trabajo de Schutz et al⁶⁸, en el que los pacientes con grados superiores de rechazo celular desarrollaban con más frecuencia EVI. Igualmente, Young et al⁶⁹ objetivaron, tras un seguimiento medio de 26 meses, que aquellos pacientes que desarrollaban EVI presentaban niveles plasmáticos de receptor soluble de interleuquina-2 (un marcador de activación linfocitaria) más elevados que los que no la presentaban. En un estudio mediante ecografía intracoronaria (EIC) de EVI en 101 pacientes, Mehra et al⁷⁰ detectaron mayor riesgo de desarrollo de ésta en pacientes con episodios de rechazo agudo celular más frecuentes y severos. Dos años más tarde, Ventura et al⁷¹ publicaron los resultados de un estudio multicéntrico con 2.134 pacientes sometidos a coronariografías para diagnosticar la vasculopatía. El análisis multivariado mostró varios factores de riesgo para su aparición, como el antecedente de episodios frecuentes y con compromiso hemodinámico de rechazo agudo celular en los primeros 6 meses postrasplante. Los resultados publicados en estos y otros trabajos han asentado la relación existente entre el rechazo agudo celular y la vasculopatía del injerto.

Hemos visto que la incompatibilidad de los antígenos HLA entre donante y receptor se ha implicado en los procesos de rechazo del injerto cardíaco, incluyendo el “rechazo crónico” (EVI), aunque en este último existe controversia. Nuestro trabajo aportará nuevos datos al respecto.

Implicaciones del diagnóstico

La EVI es una de las principales causas de muerte a largo plazo en receptores de trasplante cardíaco¹¹. Su detección, por tanto, tiene clara influencia en el pronóstico del paciente. Su incidencia y prevalencia vienen determinadas por el método diagnóstico empleado. Desde que el grupo de Stanford instauró un protocolo de **coronariografías** periódicas⁸ dentro del programa de seguimiento de los pacientes a principios de los 70, éstas han sido consideradas el método diagnóstico standard. De hecho, dicho grupo estableció la clasificación angiográfica de las lesiones coronarias más empleada^{72,73} (figura 15).

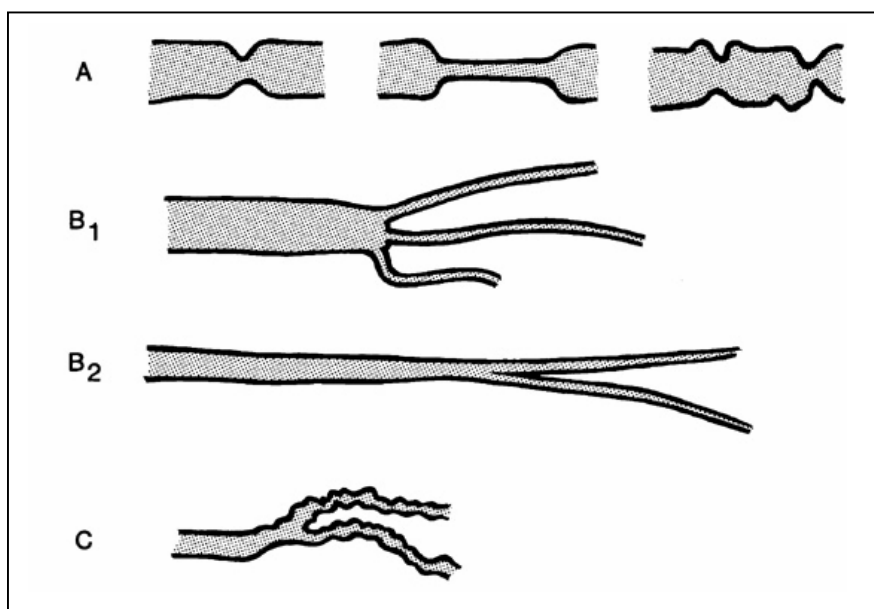


Figura 15: Clasificación de las lesiones angiográficas en la enfermedad vascular del injerto. Tomada de referencia 73. Explicación en el texto.

Las lesiones tipo A son focales, discontinuas, tubulares o en forma de múltiples áreas de estenosis en vasos epicárdicos. Las lesiones tipo B se caracterizan por un estrechamiento difuso y concéntrico, en ocasiones brusco, con obliteración de los vasos distales⁸. Las lesiones de tipo C consisten en un estrechamiento irregular de los vasos distales que terminan bruscamente, con oclusión de ramas y aspecto similar al de un árbol podado. Más tarde, el grupo de Costanzo et al⁴³ propuso otra clasificación angiográfica, en la que la EVI se dividía en leve, moderada o severa en función del número, localización y severidad de las estenosis

observadas en las coronariografías. El trabajo, con 3.837 pacientes, mostró una prevalencia de la enfermedad del 42% a los 5 años del trasplante, mayoritariamente en su forma leve (27%), con 8% de formas moderadas y 7% de severas. Pese a su extensión y probada utilidad, las coronariografías presentan varias desventajas de cara al diagnóstico de la EVI. En primer lugar, su carácter invasivo dificulta su repetición con la frecuencia necesaria para el seguimiento de las lesiones detectadas. Por otra parte, han demostrado ser poco sensibles e infraestimar la severidad de la enfermedad en comparación con la necropsia⁷⁴ (figura 16) y otra técnica de imagen más reciente, la EIC. Asimismo, no permite detectar la afectación de arterias penetrantes intramurales ni, frecuentemente, el estrechamiento de ramas secundarias o terciarias de las arterias coronarias epicárdicas principales⁸. La comparación de los segmentos arteriales claramente estenosados con otros aparentemente normales⁷⁵ y el fenómeno del remodelado vascular⁷⁶ (que se da en zonas estenóticas y mitiga el efecto estenótico del crecimiento de la placa) hacen que la enfermedad frecuentemente no pueda ser diagnosticada hasta que se encuentra en fases avanzadas.

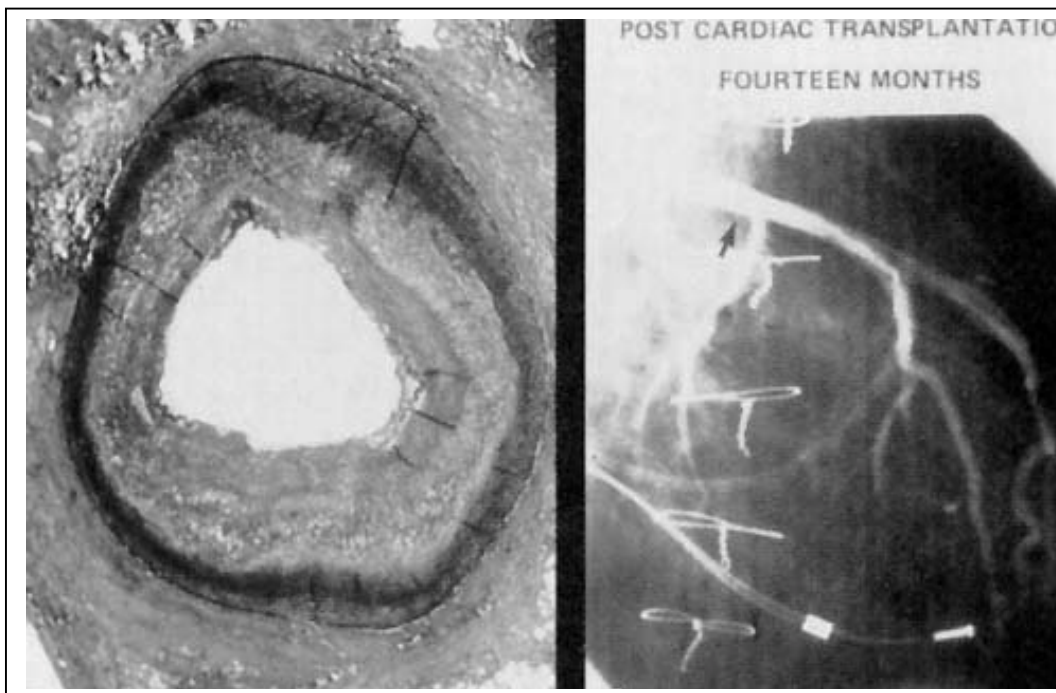


Figura 16: A: Corte histológico de una sección del tronco común izquierdo que muestra una placa ateromatosa concéntrica formada por una capa fibrosa y macrófagos cargados de lípidos. B: Coronariografía realizada 4 días antes del fallecimiento del paciente. La flecha indica la zona correspondiente a la imagen A, angiográficamente no estenótica. Tomada de referencia 6.

Los inconvenientes de las coronariografías hicieron necesario desarrollar una nueva técnica diagnóstica que permitiese una detección más precoz y precisa⁷⁷ de la EVI. A principios de los 90, el grupo de Stanford⁷⁸⁻⁸⁰ publicó varios trabajos en los que mostraba la factibilidad y la seguridad de la **ecografía intracoronaria** (EIC) como método diagnóstico en receptores de trasplante cardíaco. Una de las conclusiones que pudieron extraerse es que, a diferencia de las coronariografías, la EIC detecta el engrosamiento intimal en fases precoces de la EVI, cuando las coronariografías son aún normales (figura 17). Aunque la investigación en el campo de la imagen intravascular se remonta a principios de la década de los setenta⁸¹, fue a finales de los 80 cuando se redujo el tamaño de los catéteres intracoronarios y se mejoró la calidad de las imágenes obtenidas, con lo que tomó forma la EIC tal como la conocemos actualmente⁸². Mediante la introducción de un catéter intracoronario de unos 3 Fr (en torno a 1 mm de diámetro) con un transductor de 30-40 MHz podemos visualizar en tiempo real imágenes en corte transversal de las arterias coronarias en sus segmentos proximales y medios⁷⁷. El aspecto habitual de las arterias coronarias del injerto cardíaco muestra una disposición trilaminar [con una capa interna brillante (íntima), una intermedia hipoecoica (muscular media) y una densa externa (adventicia)], que indica que la íntima tiene un grosor superior a 0.16 mm. La EIC caracteriza de forma precisa la pared arterial mediante varias mediciones cuantitativas⁸³: el engrosamiento intimal (distancia máxima entre el borde interno de la íntima y el borde interno de la adventicia), el área luminal (trazado entre el borde interno de la pared vascular y la luz; a partir de ésta se obtiene el diámetro luminal), el área total (luz e íntima combinadas) y el índice de engrosamiento intimal (cociente entre el área intimal y el área total). La precisión de la medida del engrosamiento intimal (equivalente a la placa) por esta técnica ha sido validada por estudios histológicos⁸⁴ y es la base, junto con la extensión de la pared vascular afectada, de la clasificación de la severidad de la EVI realizada por el grupo de la Universidad de Stanford⁸⁵ (tabla 6).

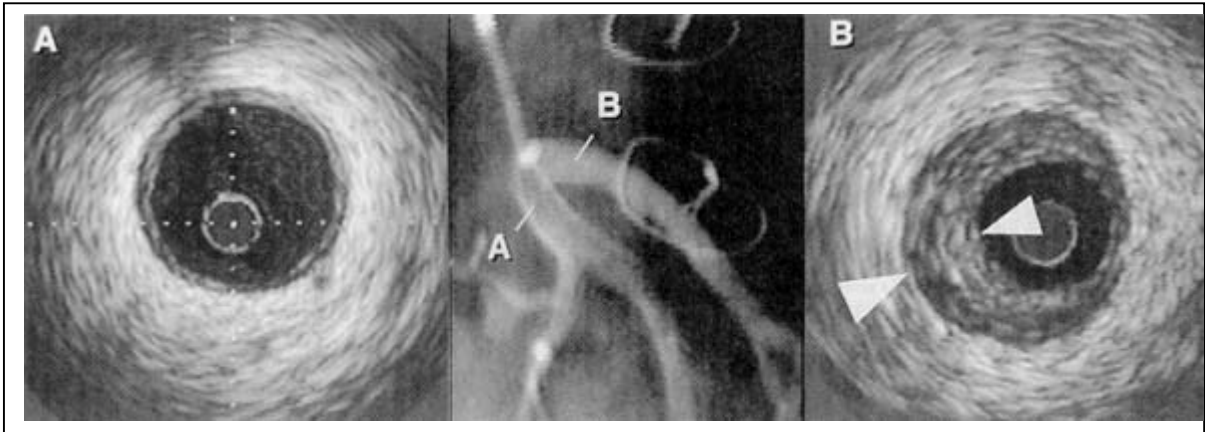


Figura 17: A: Imagen de EIC a nivel de la arteria descendente anterior señalado con la letra A en la coronariografía central. B: Imagen de EIC de la arteria circunfleja a nivel proximal correspondiente al nivel B señalado en la coronariografía central. Las flechas indican engrosamiento intimal. Tomada de referencia 6.

Tabla 6: Clasificación de Stanford de la enfermedad vascular del injerto

Clase	Grado	Engrosamiento intimal (mm)	Circunferencia del vaso
0		Ninguno	Ninguna
I	Mínima	<0.3	<180°
II	Leve	<0.3	>180°
III	Moderada	0.3-0.5	>180°
IV	Severa	>0.5	>180°

Tomado de referencia 83

Las distintas densidades ecográficas permiten determinar con precisión las características histológicas de las lesiones coronarias observadas en la EIC. Pueden distinguirse depósitos lipídicos (anecogénicos), zonas de tejido conectivo laxo (hipoecogénicas), zonas fibrosas (con ecogenicidad aumentada, similar a la adventicia) y calcificaciones (con máxima ecogenicidad y que dejan sombra acústica).

Pese a estar ampliamente extendida y haber demostrado correlación con el pronóstico en términos de eventos cardíacos y supervivencia^{86,87}, la clasificación de Stanford presenta la limitación de valorar únicamente el punto más enfermo del árbol coronario⁸³ (habitualmente en la descendente anterior) por lo que no caracteriza con exactitud la extensión de la enfermedad. Un trabajo de la Cleveland Clinic⁸⁸ mostró una mayor prevalencia de EVI al valorar 2 ó 3 vasos en comparación con el estudio convencional de la descendente anterior. Poco después, el grupo de Segovia et al⁸⁹ propuso un nuevo método de valoración, que tiene en cuenta varios segmentos coronarios (habitualmente 7: 3 en la descendente anterior, 3 en la circunfleja y el tronco común izquierdo), así como la presencia de fibrosis o calcificación (densidad) de las lesiones (figura 18). En comparación con la clase IV de la graduación de Stanford, una puntuación (“score S”) superior a 7 presentó mayor especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y eficacia diagnóstica para predecir acontecimientos clínicos mayores (muerte, retrasplante, revascularización coronaria).

Score = Índice de Stanford (0-4) + Índice intimal medio (0-4) + Densidad (0-2)

Índice intimal = Área de la íntima / área del vaso (promedio de los segmentos estudiados)

Tomado de referencias 83 y 89.

Figura 18: Puntuación de la enfermedad vascular del injerto según los hallazgos de la EIC. Score S. Segovia et al⁸⁹.

Además, en algunos centros se valora el engrosamiento intimal existente antes o inmediatamente después del trasplante, que refleja la afectación aterosclerótica de las coronarias del donante⁷⁷. Diversos trabajos, basados en coronariografías⁹⁰ y en EIC⁹¹, han demostrado la existencia de lesiones ateroscleróticas en personas aparentemente sanas, que, eventualmente convertidas en donantes cardíacos, serían “transmitidas” al receptor. Debido al incremento reciente^{92,93} del porcentaje de donantes mayores de 50 años, es razonable

pensar que podemos encontrar con cierta frecuencia alteraciones precoces en la EIC de los receptores de trasplante⁹⁴. La presencia de lesiones ateroscleróticas en las coronarias del donante, no obstante, no parece contribuir a la aparición de nuevas lesiones postrasplante^{95,96}, aunque sí, según un reciente estudio⁹⁷, al desarrollo de fallo primario del injerto.

Pese a considerarse actualmente la mejor herramienta diagnóstica de la EVI, la EIC presenta varias limitaciones importantes⁸. Al igual que las coronariografías, es una técnica invasiva y, además, con un coste elevado⁸³. Por otra parte, el tamaño de los catéteres actuales impide valorar vasos con diámetro inferior a 1 mm, por lo que en ocasiones no es posible estudiar todos los segmentos coronarios indicados anteriormente sino sólo de segmentos proximales con diámetros superiores a 1 mm. Finalmente, hay que recordar el riesgo de inestabilización de lesiones coronarias por el paso de los catéteres (disección o hemorragia intraplaca), aunque en manos experimentadas es excepcional (incidencia inferior al 1%).

Los primeros estudios sobre la **fisiología vascular coronaria** y su relación con la presencia o desarrollo posterior de EVI datan de finales de los años ochenta⁹⁸. Fish et al estudiaron la respuesta de la arteria descendente anterior a la infusión de acetilcolina en 13 receptores de trasplante cardíaco. En las arterias normales la acetilcolina produce un efecto vasodilatador; los autores observaron ausencia de dicho efecto e incluso vasoconstricción tanto en arterias angiográficamente finas como en aquellas que presentaban irregularidades. Las alteraciones en la respuesta a la acetilcolina en las arterias no estenóticas fueron consideradas un dato predictivo de desarrollo posterior de EVI. Como se ha comentado con anterioridad, la disfunción endotelial es el punto de partida de la EVI, previa a la aparición de lesiones anatómicas⁹⁹ y acontecimientos clínicos, como muerte súbita o disfunción del injerto¹⁰⁰. Una de las principales características de la fisiología del endotelio coronario consiste en la regulación de los fenómenos de vasodilatación y vasoconstricción, que determinan el flujo sanguíneo. Éste puede ser estudiado en el laboratorio de hemodinámica

desde un punto de vista anatómico (con coronariografías), o fisiológico, mediante la determinación de la **reserva de flujo coronario (RFC)**. La RFC se refiere a la máxima capacidad de vasodilatación coronaria en respuesta a la demanda (estímulo hiperémico, habitualmente acetilcolina o adenosina) y se expresa como el cociente del flujo sanguíneo máximo hiperémico y el flujo basal^{8,81}, si bien en la práctica se realizan medidas de la velocidad de flujo mediante estudio doppler con una sonda flexible intracoronaria con un transductor de 12 MHz (figura 19). La respuesta del endotelio de personas sanas sin aterosclerosis a la acetilcolina intracoronaria es la vasodilatación, por liberación de óxido nítrico. En el endotelio dañado, sin embargo, la producción de óxido nítrico está alterada, y predomina la vasoconstricción debida a la unión de la acetilcolina a receptores muscarínicos. La RFC normal, en la población general y en receptores de trasplante cardíaco^{8,101}, es superior a 3. En fases iniciales postrasplante se produce una reducción leve relacionada con la disfunción endotelial producida por la isquemia-reperfusión, la anemia relativa y el incremento de las presiones de llenado tras la intervención. Posteriormente se mantiene dentro de la normalidad hasta los 2-4 años del trasplante, cuando empieza a reducirse, en probable relación con el desarrollo de enfermedad a nivel microvascular.

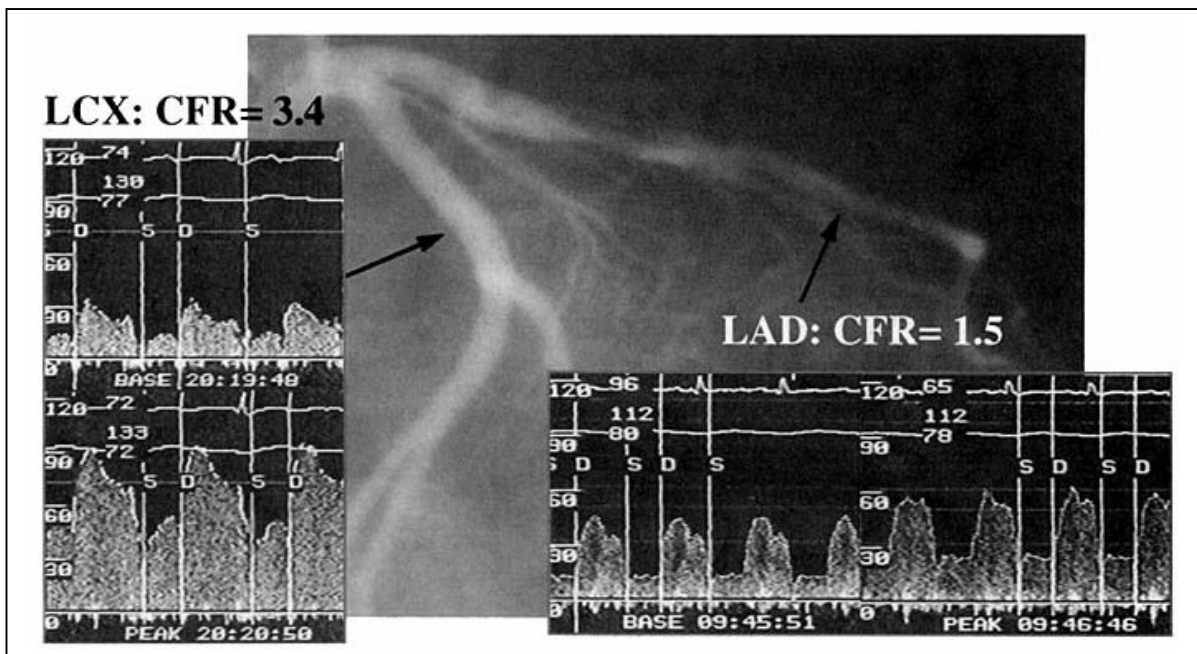


Figura 19: Reserva de flujo coronario (RFC) normal (3.4) en una coronaria no estenótica (circunfleja, LCX) y disminuída (1.5) en una coronaria estenótica (descendente anterior, LAD). Tomado de referencia 81.

La RFC expresa la función del endotelio de la microvasculatura coronaria, responsable de la resistencia al flujo mediante los fenómenos de vasodilatación y vasoconstricción, puesto que las arterias coronarias epicárdicas simplemente actúan como conductos. Vemos, por tanto, que podemos valorar la repercusión de la EVI a nivel epicárdico mediante las coronariografías y la EIC, y a nivel microvascular mediante la RFC, en relación con el concepto de compartimentalización de la enfermedad⁷⁷. En muchas ocasiones encontramos pacientes que presentan coronariografías normales y mínima hiperplasia intimal en la EIC pero con gran alteración de la RFC, indicativa de afectación microvascular. Ésta no consiste únicamente en disfunción endotelial, sino también en obliteración arteriolar⁸ y pérdida de capilares¹⁰², aunque ésta última no se haya correlacionado con las alteraciones de la RFC y sí con otros parámetros de resistencia vascular.

La utilización de otros medios diagnósticos ante la sospecha de enfermedad vascular (electrocardiograma, biopsia endomiocárdica, marcadores de inflamación o necrosis miocárdica, técnicas de imagen no invasivas) no ha demostrado los resultados esperados, por lo que el diagnóstico se sustenta habitualmente en los hallazgos de las coronariografías y de EIC⁸.

La importancia de las exploraciones complementarias descritas en la detección de la enfermedad vascular radica no sólo en la caracterización de las lesiones, sino en que pueden permitir un diagnóstico en fases tempranas. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se manifiesta en estadios avanzados⁷⁷ en forma de insuficiencia cardíaca, arritmias (supraventriculares y, especialmente, ventriculares), síncope, muerte súbita, angina y síndromes coronarios agudos^{8,75}. Esto hace que cuando se realiza el diagnóstico clínico frecuentemente no sea posible aplicar determinados tratamientos (como la revascularización) debido a la extensión de las lesiones coronarias. Por lo que se refiere al pronóstico, un trabajo

clásico del grupo de Stanford¹⁰³ con 353 pacientes puso de manifiesto una menor supervivencia a corto (1 año) y medio plazo (5 años) en aquellos casos con afectación de dos o tres coronarias. En el mismo sentido encontramos el trabajo de Sharples et al¹⁰⁴, en el que se analizaron las coronariografías y evolución clínica de 240 receptores de trasplante cardíaco, que mostró que la tasa de progresión de coronariografías normales a EVI era baja en comparación con el paso de afectación leve a severa. Asimismo, la tasa de mortalidad anual era superior en aquellos casos con enfermedad severa (0.415 pacientes/año) en comparación con los casos leves (0.076 pacientes/año). Poco después, de nuevo el grupo de Stanford¹⁰⁵ publicó un trabajo con 139 pacientes que evidenció un mayor riesgo de acontecimientos cardíacos (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, muerte súbita, retrasplante) tras el diagnóstico angiográfico de EVI en aquellos casos con progresión de coronariografía normal a presencia de lesiones de al menos el 50% en una o más coronarias del injerto en el primer año postrasplante en comparación con los pacientes con coronariografías normales.

Prevención y tratamiento

El mal pronóstico de la enfermedad ha hecho que se haya investigado en el desarrollo de diferentes medidas terapéuticas y, especialmente, preventivas⁷⁷. Se han realizado diversos trabajos para valorar el efecto protector de los diferentes fármacos inmunosupresores en el ámbito de esta enfermedad. Aunque el tratamiento con ciclosporina A se asocia a hiperlipidemia con mayor frecuencia que tacrolimus¹⁰⁶, no se han podido evidenciar diferencias en la evolución angiográfica entre ambos¹⁰⁷. **Micofenolato mofetil** ha demostrado un beneficio modesto, aunque significativo en términos de reducción del grosor intimal por EIC en comparación con azatioprina en un estudio multicéntrico con 650 pacientes¹⁰⁸. Uno de los efectos de este fármaco consiste en la inhibición de la proliferación del músculo liso¹⁰⁹, lo que podría explicar su efecto en la EVI¹¹⁰. Los inhibidores de la TOR

("target of rapamycin"), un enzima citoplasmático fundamental en las señal de transducción intracelular debida a la interacción entre la interleukina-2 y sus receptores, son unos inmunosupresores que han cobrado especial importancia en los últimos años por su posible beneficio en la prevención de la EVI. El primero de ellos, la **rapamicina (sirolimus)**, inhibe la proliferación celular estimulada por factores de crecimiento, incluyendo las células musculares lisas. Se ha demostrado en un modelo animal su capacidad para revertir dicha enfermedad¹¹¹ y recientemente se ha comunicado en humanos la regresión de lesiones angiográficas¹¹² y una menor incidencia de eventos cardiovasculares¹¹³. De posterior aparición, **everolimus (RAD)**, otro inhibidor de la TOR, se ha comparado con azatioprina en un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego con 634 pacientes¹¹⁴. El seguimiento con EIC al año del trasplante mostró que la incidencia de EVI fue, en los dos grupos de tratamiento con everolimus, significativamente menor en comparación con el grupo tratado con azatioprina. El tratamiento con **estatinas** ha demostrado reducir la progresión de la EVI y prolongar la supervivencia de los pacientes¹¹⁵; independientemente de su acción hipolipemiente, tienen efectos inmunomoduladores que podrían explicar dichos beneficios⁸. La utilidad de otros tratamientos farmacológicos (calcioantagonistas, inhibidores del enzima conversor de la angiotensina, antiagregantes, anticoagulantes, estrógenos) en la prevención o el tratamiento de la EVI no ha sido totalmente demostrada hasta el momento⁸. La frecuente afectación difusa de varias arterias coronarias impide en muchas ocasiones los **procedimientos de revascularización**, ya sean quirúrgicos¹¹⁶ o percutáneos¹¹⁶⁻¹¹⁸. Aun así, la angioplastia con implantación de stents es frecuentemente practicada como tratamiento paliativo de la EVI en pacientes con estenosis coronarias susceptibles de dicho tratamiento. No obstante, por el momento, el único tratamiento efectivo es el **retrasplante cardíaco**⁸, que tiene como principales inconvenientes la escasez de órganos y los peores resultados en comparación con el primer trasplante.

Los continuos avances experimentados en los aspectos técnicos, inmunológicos y de manejo médico del trasplante cardíaco desde las primeras intervenciones experimentales no han impedido que la EVI sea responsable de una elevada morbilidad y mortalidad postrasplante. A lo largo de los años se han descrito posibles mecanismos fisiopatológicos. Las manifestaciones clínicas e histológicas son sobradamente conocidas, así como las alteraciones angiográficas y de EIC que permiten su detección, pero las medidas preventivas o terapéuticas actuales, incluyendo el retrasplante cardíaco, no parecen ser suficientes para neutralizar su impacto pronóstico. Uno de los factores inmunológicos que se han implicado en su patogenia es la disparidad entre los antígenos HLA del donante y del receptor. Diversos estudios clásicos la han relacionado con una peor supervivencia^{28,31-35} y una elevada incidencia de rechazo agudo²⁸⁻³². En cuanto a la EVI, la posible influencia de la disparidad HLA no está aún clara: mientras que algunos estudios hallaron una relación¹¹⁹⁻¹²¹, otros^{32,122} no han podido demostrarla. De hecho, el segundo de estos trabajos, perteneciente al grupo de Stanford¹²² tampoco pudo demostrar que dicha disparidad condicionase una menor supervivencia postrasplante. La evidencia de esta relación podría ser útil para predecir la aparición de EVI y para individualizar el tratamiento inmunosupresor, en función de su probabilidad de desarrollar dicha complicación, con fármacos que incidan en sus mecanismos fisiopatológicos primarios. El objetivo sería mejorar a corto y a largo plazo la supervivencia y la calidad de vida de los receptores de trasplante cardíaco mediante la reducción de la incidencia tanto de rechazo agudo como de EVI.

Los trabajos sobre la influencia de la disparidad HLA en la evolución de los receptores de trasplante cardíaco realizados por otros grupos muestran varias limitaciones. Desde el punto de vista del método inmunológico, muchos emplearon únicamente la tipificación serológica^{26,32,119}. Por otra parte, no en todos se realizó un estudio completo de donante y receptor (HLA A, B y DR), y en alguno sólo se analizó el papel de las

incompatibilidades HLA-DR^{28,29}. Desde el punto de vista clínico, las pautas de inmunosupresión de los pacientes estudiados datan en ocasiones de los años 80. El seguimiento medio postrasplante fue mayoritariamente inferior a 3 años^{26,29,30,32,119}. Los trabajos analizaron la influencia de la disparidad HLA donante-receptor en la incidencia de rechazo agudo y, sólo en ocasiones, en la supervivencia y la aparición de EVI. Por ello, decidimos realizar un trabajo que superase los defectos de diseño de los anteriores, mediante 1) la realización de un estudio inmunológico más completo [con determinación de las incompatibilidades de clase I (HLA-A y -B) y clase II (HLA-DR)] y moderno (mediante técnicas de tipificación HLA serológicas y de DNA), 2) el empleo de pautas inmunosupresoras posteriores a 1990 (con nuevos fármacos que no aparecen en muchos de los trabajos citados), 3) el seguimiento prolongado postrasplante (superior a 3 años) y 4) el análisis de la influencia de la disparidad HLA donante-receptor sobre la supervivencia, incidencia de rechazo agudo e incidencia y gravedad de EVI mediante el empleo de la EIC, técnica más sensible que los datos clínicos y angiográficos utilizados en otros trabajos.

2. OBJETIVOS DEL TRABAJO

Nuestro objetivo general es estudiar una serie extensa de receptores de trasplante cardiaco con seguimiento prolongado en la que analizaremos el grado de incompatibilidad HLA con sus respectivos donantes, así como distintos aspectos relacionados con la aparición de complicaciones, con especial atención a la enfermedad vascular del injerto.

Los objetivos concretos son los siguientes:

- 1) Determinar el número de incompatibilidades HLA a partir de los antígenos o alelos de las distintas especificidades HLA (A, B y DR) de donante y receptor, con el fin de conocer su distribución en nuestros pacientes.
- 2) Describir la incidencia de enfermedad vascular del injerto en nuestra serie, definida según los diferentes criterios aceptados (clínico, angiográfico y mediante ecografía intracoronaria)
- 3) Analizar la influencia de la disparidad HLA en la aparición de las diversas formas de enfermedad vascular del injerto
- 4) Valorar la implicación de la disparidad HLA en la supervivencia tras el trasplante cardíaco
- 5) Estudiar el efecto de la disparidad HLA en la incidencia de rechazo agudo del injerto.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

Entre septiembre de 1984 y octubre de 2002 se han realizado en nuestro centro 588 trasplantes cardíacos. De forma prospectiva, la Unidad de Trasplante Cardíaco del Hospital Universitario Puerta de Hierro ha recopilado a lo largo de estos años más de 100 variables correspondientes a datos del receptor previos al trasplante, del donante, de la intervención y de la evolución posterior del receptor, que configuran una de las bases de datos con información fundamental para el trabajo. Por otra parte, el Laboratorio de Histocompatibilidad del Servicio de Inmunología de dicho hospital dispone de otra base de datos con la tipificación HLA de donantes y receptores, en la que figuran los antígenos (o alelos) HLA. A partir de éstos, hemos estimado el número de incompatibilidades de las distintas especificidades (A, B y DR). Hasta la introducción de las técnicas de DNA la determinación del número de incompatibilidades HLA de clase II (DR) existentes entre donante y receptor no era suficientemente exacta, por lo que decidimos incluir en el estudio sólo a aquellos pacientes trasplantados desde 1993 (n=232), fecha en la que se generalizaron dichas técnicas en nuestro centro. Determinadas circunstancias, como la no recogida de datos o muestras en los trasplantes urgentes o la falta de envío de los mismos en algunos donantes procedentes de otros centros, han hecho que no dispongamos de la tipificación HLA completa en donante y receptor en algunos casos. Una parte fundamental del trabajo ha consistido en la inclusión de la información inmunológica en la base de datos clínica, con el fin de disponer de una única base de datos que aglutinase las variables clínicas e inmunológicas de los pacientes. Esta base de datos constituye la fuente fundamental de información y análisis del trabajo. La configuración de aquellas variables relacionadas con la EVI precisó, no obstante, de la revisión sistemática de las historias clínicas de los pacientes. Por otra parte, creímos necesario excluir a aquéllos que fallecieron en el primer año postrasplante, debido a complicaciones como fallo primario del injerto, infecciones post-

quirúrgicas o fallo multiorgánico (n=70) puesto que, dada su reducida supervivencia, no existía posibilidad de desarrollo de EVI, y podrían alterar los resultados y las conclusiones del trabajo. De esta manera, el grupo de estudio para este objetivo lo constituyeron pacientes sometidos a trasplante cardíaco entre enero de 1993 y octubre de 2002 con una supervivencia superior al año en los que disponíamos de la tipificación HLA completa tanto del donante como del receptor (n=162).

Tipificación HLA

Como hemos visto, las técnicas de tipificación HLA han evolucionado sustancialmente en los últimos años, sobre todo con la introducción de las técnicas basadas en DNA a principios de los años 90. En la actualidad, en nuestro centro se realiza tipificación de HLA de clase I (A y B) a los receptores por técnicas serológicas (microlinfocitotoxicidad dependiente de complemento, NIH-CDC, según la descripción inicial¹²³ de Terasaki). En caso de dudas, se confirma, desde 1997, mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR SSO-Reversa¹²⁴, Dynal Reli-SSO). Tras el trasplante, se emplea la misma técnica de PCR SSO-Reversa para tipificación de HLA-DR. Cabe decir que entre 1991 y 1997 la tipificación de HLA-DR se realizó mediante una técnica de DNA denominada RFLP (“restriction fragment-length polymorphism”), variedad de Southern Blot^{125,126}. Por lo que respecta a los donantes, la sistemática difiere en función de la procedencia del injerto. En donantes multiorgánicos de nuestro centro, del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, se realiza tipificación de HLA-A, B y DR de urgencia mediante técnicas serológicas (y técnica de DNA, Dynal AllSet “low resolution” PCR-SSP¹²⁷, desde 1997). En donantes procedentes de otros centros, la tipificación de HLA-A y B depende de éstos, y se confirma en nuestro hospital la tipificación de HLA-DR mediante PCR SSO-Reversa. Como se ha indicado anteriormente, hasta 1997 la tipificación de clase II se confirmaba o revisaba mediante la técnica RFLP.

Tabla 7: Técnicas de tipificación HLA en donantes y receptores de trasplante cardíaco

INDIVIDUO	HLA-A y B	HLA-DR	OBSERVACIONES
RECEPTOR	TÉCNICAS SEROLÓGICAS al entrar en lista de espera	PCR-SSO-Reversa	Tipaje de HLA-A y B por PCR-SSO-Reversa en casos de
DONANTE MULTIORGÁNICO de HUPH, HGUGM y FJD	TÉCNICAS SEROLÓGICAS y PCR-SSP de urgencia	PCR-SSP de urgencia	duda. Hasta 1997, para el tipaje de HLA-DR se
DONANTE DE OTRA PROCEDENCIA	Según centro de procedencia	Tipaje confirmatorio por PCR-SSO-Reversa	empleaba la TÉCNICA RFLP

HUPH: Hospital Universitario Puerta de Hierro

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

FJD: Fundación Jiménez Díaz

La muestra más empleada para tipificación HLA es sangre periférica anticoagulada con heparina (método serológico), citrato o EDTA (técnicas de DNA). Se emplean unos 10 ml para cada una de las técnicas. Alternativamente se ha usado una cuña de bazo o al menos un ganglio linfático, conservados en suero salino al 0.9%, para tipificación de donantes.

Un aspecto determinante de la tipificación HLA es la duración, que es diferente en función de la técnica empleada. Las serológicas consumen unas 4 horas para la tipificación HLA-A y B y alrededor de 6 horas para el HLA-DR. En la técnica RFLP, las distintas fases (electroforesis, incubaciones, revelado por autorradiografías con sondas marcadas con P³²) se prolongaban durante días. Por su parte, las técnicas de DNA duran entre 3 y 5 horas en la PCR-SSP y entre 8 y 10 horas en el caso de la PCR-SSO-Reversa.

Consideramos incompatibilidad donante-receptor cada especificidad HLA principal demostrada sólo en el donante. Se excluyen la diferencias debidas a splits o alelos de un

mismo antígeno HLA (incluirlas reduciría el número de pacientes compatibles) y la presencia de un “blanco” en el fenotipo del donante. Ésta se debe a que no se han podido detectar 2 antígenos y se considera que el paciente es homocigótico para el único detectado, si bien, sensu stricto, habría que realizar un estudio genético familiar para demostrar la homocigocia.

En concordancia con otros trabajos, dividimos los pacientes en dos grupos, según el número de incompatibilidades HLA entre donante y receptor; el primero (A, n=27), con 3 ó menos incompatibilidades, y el segundo (B, n=135), con 4 ó más. Analizamos la relación entre el número de incompatibilidades de las distintas especificidades (A, B y DR, de forma global y separando las incompatibilidades DR de las de clase I) y el desarrollo de enfermedad vascular del injerto y la supervivencia.

Estudio de la enfermedad vascular del injerto

Asimismo comparamos las características de severidad de la EVI entre los grupos descritos. Creamos variables clínicas, angiográficas y de EIC (tabla 8). Una de las variables clínicas del estudio fue la aparición de datos clínicos compatibles con EVI (dolor torácico, arritmias, alteraciones electrocardiográficas (como bloqueos de rama y alteraciones de la repolarización), presíncope, síncope, muerte súbita, baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo (por debajo del 40% y no justificada por rechazo agudo u otras causas) o insuficiencia cardíaca, según los criterios¹²⁸ de Framingham). Consideramos la baja fracción de eyección ventricular izquierda y la insuficiencia cardíaca como datos clínicos mayores. Otras variables clínicas fueron desarrollo de acontecimientos cardíacos adversos mayores tras el diagnóstico angiográfico o por EIC de la enfermedad y necesidad de retrasplante y/o muerte por la enfermedad. Definimos enfermedad vascular del injerto clínica como confirmación por coronariografías o EIC (vide infra) de lesiones coronarias en pacientes que presentaban síntomas compatibles con la enfermedad.

Tabla 8: Valoración clínica de la enfermedad vascular del injerto

A) En la presentación

-Datos clínicos (una o varias de las siguientes manifestaciones)

- Baja fracción de eyección ventricular izquierda (<40%)
- Insuficiencia cardíaca
- Arritmias
- Alteraciones electrocardiográficas
- Presíncope
- Síncope
- Dolor torácico
- Muerte súbita

-Datos clínicos mayores (uno o ambos)

- Baja fracción de eyección ventricular izquierda (<40%)
- Insuficiencia cardíaca
- Muerte súbita

B) Durante el seguimiento

-Acontecimientos cardíacos adversos mayores (uno o varios)

- Baja fracción de eyección ventricular izquierda (<40%)
- Ingreso por insuficiencia cardíaca
- Revascularización coronaria
- Retrasplante cardíaco
- Muerte

-Muerte o retrasplante

-Muerte

-Enfermedad vascular del injerto clínica

Síntomas y demostración por coronariografías y/o IVUS de lesiones coronarias

Con independencia de las posibles hospitalizaciones por complicaciones, durante los 6 primeros meses postrasplante el seguimiento de los pacientes consistió en ingresos programados, en cada uno de los cuales se realizaron biopsia endomiocárdica, analítica (incluyendo niveles plasmáticos de ciclosporina A), electrocardiograma y radiografía de tórax. Pasado este periodo inicial sin evidencia de episodios frecuentes y/o graves de rechazo agudo del injerto, las revisiones tuvieron lugar en consulta externa, con una periodicidad semestral. Asimismo, al año del trasplante se realizó un nuevo ingreso programado con biopsia endomiocárdica, para seguir, en lo sucesivo, con revisiones en consulta externa.

La aparición de EVI se detectó mediante cateterismo cardíaco con coronariografías, EIC y estudio de la fisiología coronaria mediante la determinación de la RFC, realizadas en el Servicio de Hemodinámica del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid. Dichas exploraciones tuvieron lugar de forma rutinaria y a modo de control en aquellos receptores con una supervivencia de 10 años, así como en casos en los que se presentaron manifestaciones clínicas sugestivas de EVI, como insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular (detectada por pruebas de imagen no invasivas), dolor torácico, presíncope, síncope o arritmias. El umbral para realizar dichas técnicas de imagen fue bajo. Se estudiaron pacientes que presentaban síntomas leves o inespecíficos (como astenia, disnea, edema) y con mínimas alteraciones electrocardiográficas (como trastornos de la repolarización o extrasistolia de nueva aparición). En primer lugar se realizaron las coronariografías y la ventriculografía izquierda, lo que permitió localizar las eventuales lesiones en las coronarias epicárdicas y sus consecuencias en la función contráctil global y segmentaria del ventrículo izquierdo. Las lesiones coronarias fueron clasificadas en tres categorías: irregularidades (disminución luminal inferior al 50% en comparación con el segmento coronario adyacente normal), lesiones moderadas (disminución luminal entre el 50-70%) y lesiones severas (disminución luminal superior al 70%). Definimos dos variables angiográficas de EVI:

presencia de irregularidades angiográficas y presencia de lesiones moderadas y/o severas. En la mayor parte de los casos es posible el estudio mediante EIC y la determinación de la RFC, generalmente del tronco común izquierdo y arterias descendente anterior y circunfleja. Ocasionalmente, la severidad de las estenosis coronarias impidieron estas exploraciones. Se utilizó la clasificación de la Universidad de Stanford⁸³ y el score S⁸⁹ (vide supra) para caracterizar la afectación coronaria. Definimos de esta forma dos variables de severidad por EIC: puntuación de Stanford = IV y score S \geq 8. Una vez conocida la anatomía coronaria y sus implicaciones en la función ventricular, se decidió la actitud terapéutica a seguir, que fue expectante en ausencia de enfermedad angiográfica o ecográfica significativas. En una paciente con estenosis angiográficas difusas (enfermedad de triple vaso) se implantó un stent en tercio medio-distal de la coronaria derecha, que posteriormente precisó angioplastia y braquiterapia por reestenosis intrastent. Esta actitud estuvo en concordancia con la mayor experiencia de diversos grupos en detrimento de la revascularización quirúrgica¹¹⁶⁻¹¹⁸.

Además de la implicación en la aparición de enfermedad vascular del injerto analizamos la posible relación entre la disparidad HLA y la incidencia de episodios de rechazo agudo del injerto que precisaron corticoides intravenosos a altas dosis (grado 3A de la clasificación de la ISHLT y superiores) y la supervivencia tras el trasplante.

Análisis estadístico

Para la estadística descriptiva se emplearon las medidas de tendencia central y dispersión habituales: media y desviación estándar si la variable presentaba distribución normal, mediana y rango si no cumplía criterios de normalidad una vez pasado el test de Kolmogorov-Smirnoff. El estudio de las variables cualitativas se expresó por medio de proporciones, con representación pertinente en gráficos (diagrama de sectores o barras). Los gráficos de cajas (*box plots*) representan la mediana, percentiles 25 y 75 y el rango 10-90%,

para variables cuantitativas. El estudio de supervivencia empleó el método actuarial de Kaplan-Meier, con expresión gráfica en curva de supervivencia actuarial.

Para la comparación de variables entre los dos grupos a estudio, utilizamos tests basados en la T de Student para variables cuantitativas con distribución normal. Para aquellas con distribución no gaussiana empleamos tests no paramétricos, especialmente el test de U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas fueron comparadas mediante el test de Chi cuadrado (con la corrección de Yates en los casos apropiados) y el test de Fisher, especialmente indicado si alguna celda de la tabla de contingencia mostraba valores menores de 5. La prueba de log-rank permitió comparar curvas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier.

Se consideró que existía diferencia significativa entre los grupos cuando la p fue inferior a 0.05; entre 0.05 y 0.1 se consideró que existía una tendencia estadística que no alcanzaba la significación.

El paquete estadístico utilizado fue el SPSS versión 10.0 para Windows de Microsoft (versión 2000).

4. RESULTADOS

Características basales

De los 162 trasplantes con supervivencia superior incluidos en nuestro estudio (tabla 9), la mayor parte (n=127, 78%) se realizaron en varones, en concordancia con el registro de la International Society of Heart and Lung Transplantation¹²⁹ del 2003. La edad media de los pacientes fue de 51 ± 11 años (rango: 12-68 años), ligeramente superior en mujeres (52.37 ± 11.49 frente a 50.67 ± 10.87 años en los varones), aunque no se observaron diferencias significativas en la comparación (p=0.42). Los donantes fueron mayoritariamente varones (74%) y su edad media fue de 28.9 ± 11.9 años.

En concordancia con los datos comunicados en el último Registro Español de Trasplante Cardíaco¹², la principal causa que motiva el trasplante en nuestros pacientes es la cardiopatía isquémica (n=65, 40% de los pacientes), seguida de la miocardiopatía dilatada idiopática (n=53, 33%) y, en tercer lugar, de la miocardiopatía dilatada de origen valvular (n=16, 10%). El código del trasplante fue mayoritariamente electivo (n=133, 82%). Esta proporción es similar a la publicada recientemente en el último Registro Español de Trasplante Cardíaco. La técnica quirúrgica más empleada fue la estándar, salvo en 5 casos (3% del total) en los que se realizó la técnica bicava.

Los pacientes recibieron mayoritariamente (n=149, 92%) tratamiento inmunosupresor de inducción, que se basa principalmente en anticuerpos monoclonales (OKT3, n=147, 91%) a dosis de 2.5 mg/día durante 3-7 días. La inmunosupresión de mantenimiento consistió fundamentalmente en la triple terapia clásica con ciclosporina A (n=149, 96%), azatioprina (n=116, 73%) y prednisona (n=157, 99%). En los últimos años se han introducido fármacos como rapamicina, ácido micofenólico, micofenolato mofetil y tacrolimus en los protocolos de inmunosupresión empleados en nuestro centro, tanto en receptores de trasplante cardíaco como de otros órganos sólidos. El seguimiento medio de la serie fue de 76 ± 38 meses.

Tabla 9: Características basales de los receptores de trasplante cardíaco

Variable

Edad	51 ± 11 años
Sexo masculino	78%
Cardiopatía que motivó el trasplante	
Isquémica	40.1%
MD idiopática	32.7%
MD valvular	10%
Otras	17.2%
Código de trasplante electivo	82.1%
Técnica quirúrgica estándar / bicava	95% / 5%
Terapia de inducción	
OKT3	90.7%
Otros	1.8%
Terapia de mantenimiento	
Ciclosporina A (%)	96%
Azatioprina (%)	73%
Prednisona (%)	99%
Otros inmunosupresores	
Micofenolato mofetil	24%
Tacrolimus	3%
Ácido micofenólico	2%
Rapamicina	0.6%

MD: miocardiopatía dilatada

Incompatibilidades HLA

A partir de la tipificación HLA de donante y receptor (apéndices I y II), se determinó el número de incompatibilidades HLA de clase I y II existentes entre ambos (figuras 20-22).

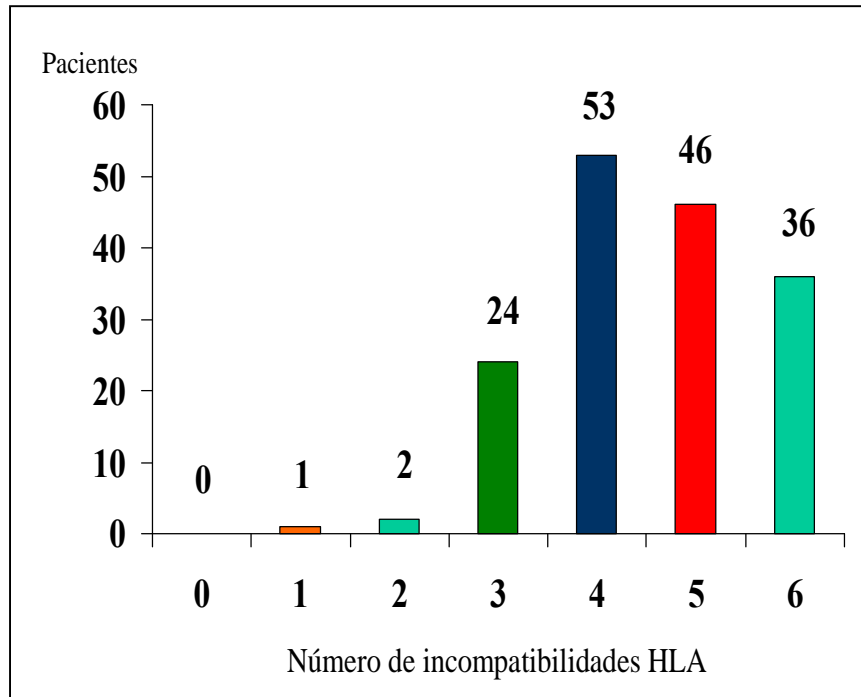


Figura 20: Distribución de los pacientes según el número total de incompatibilidades HLA.

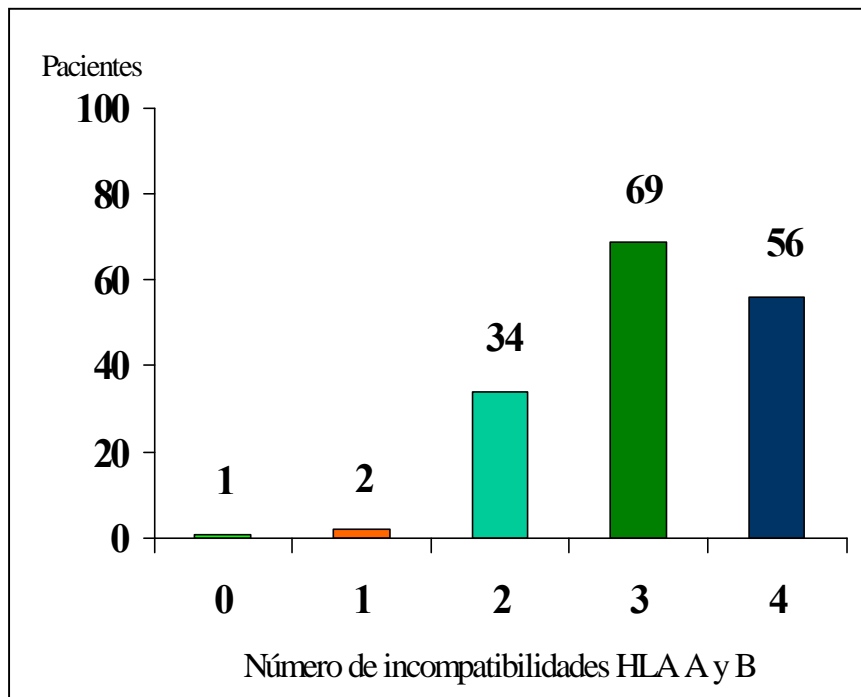


Figura 21: Distribución de los pacientes según el número de incompatibilidades HLA A y B.

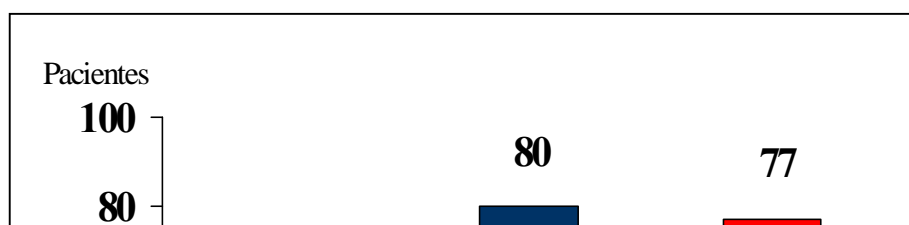


Figura 22: Distribución de los pacientes según el número de incompatibilidades HLA DR.

Solo una pequeña proporción (n=5, 2%) de nuestros receptores presentaba un alto grado de compatibilidad HLA (0-2 incompatibilidades) con el donante, de forma similar a lo publicado en el Registro de la ISHLT¹²⁹ del 2003 (4,5%). La mayoría presentaba 3-4 (n=77, 47%) ó 5-6 (n=82, 51%) incompatibilidades (40,4% y 55,1% respectivamente en dicho Registro). Según el número de éstas dividimos a los pacientes en dos grupos: A (3 ó menos incompatibilidades, n=27, 17%) y B (4 ó más incompatibilidades, n= 135, 83%).

Estudio de la enfermedad vascular del injerto

Tras un seguimiento medio superior a 6 años, en 49 pacientes (30%) se realizaron coronariografías, generalmente acompañadas de EIC (46 pacientes, 94%). El resto permaneció asintomático durante todo el seguimiento, sin alteraciones clínicas, analíticas o electrocardiográficas que hicieran sospechar EVI. En 33 pacientes (67%) el motivo de las coronariografías fue la aparición de síntomas compatibles con EVI. En los restantes 16 casos se realizaron a modo de control, tras 10 años del trasplante, como podemos ver en la figura 23. El síntoma que más frecuentemente precedió a las coronariografías fue insuficiencia cardíaca (n=20, 61%), generalmente aislada, salvo en dos casos (acompañada de alteraciones

electrocardiográficas y dolor torácico). Las indicaciones clínicas de coronariografías aparecen en la figura 24. Las figuras 25 a 27 muestran la distribución de las incompatibilidades en los pacientes sometidos a coronariografías.

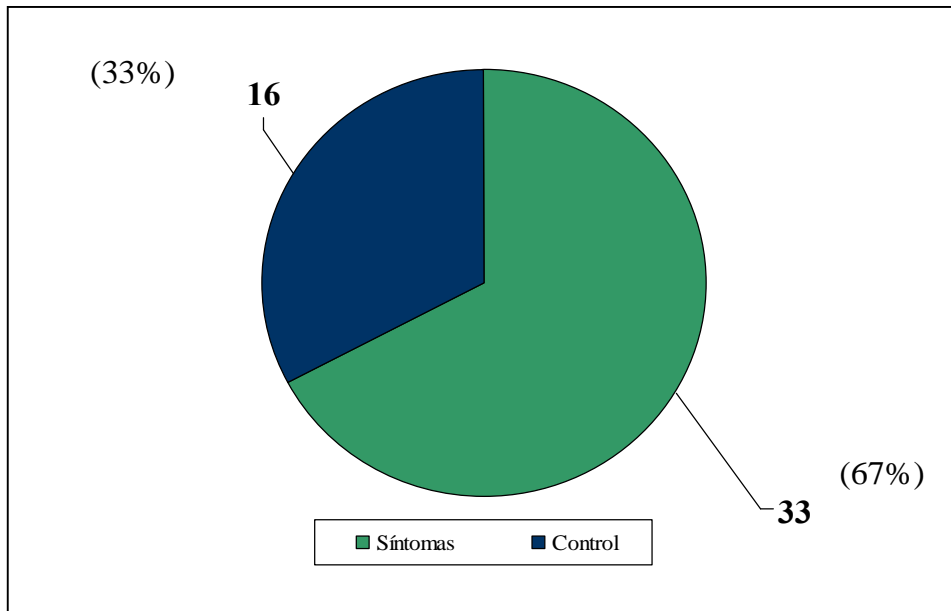


Figura 23: Indicaciones de coronariografías en los pacientes del estudio

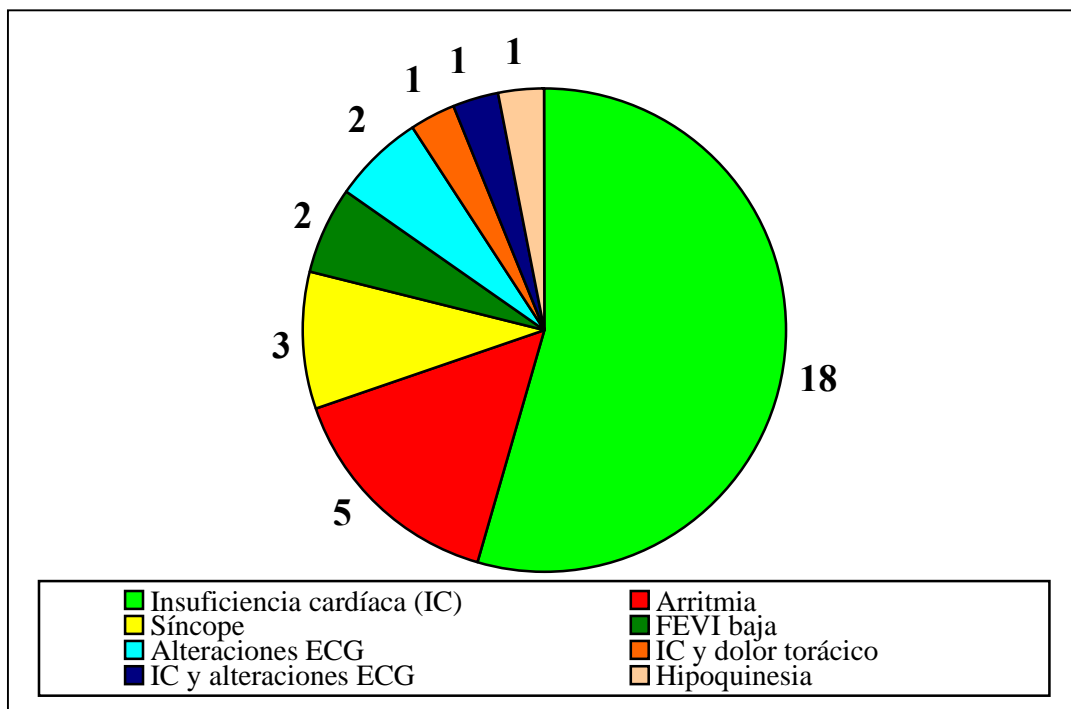


Figura 24: Indicaciones clínicas de coronariografías en los pacientes del estudio (FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda)

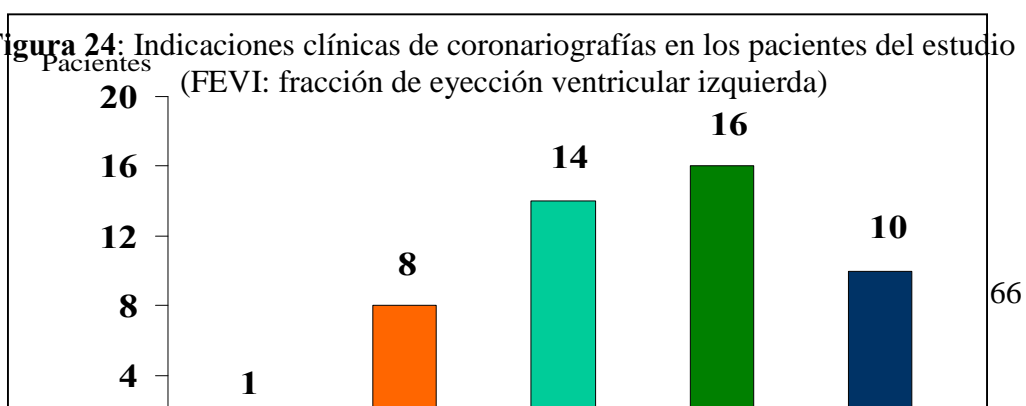


Figura 25: Distribución de los pacientes sometidos a coronariografías según el número total de incompatibilidades HLA.

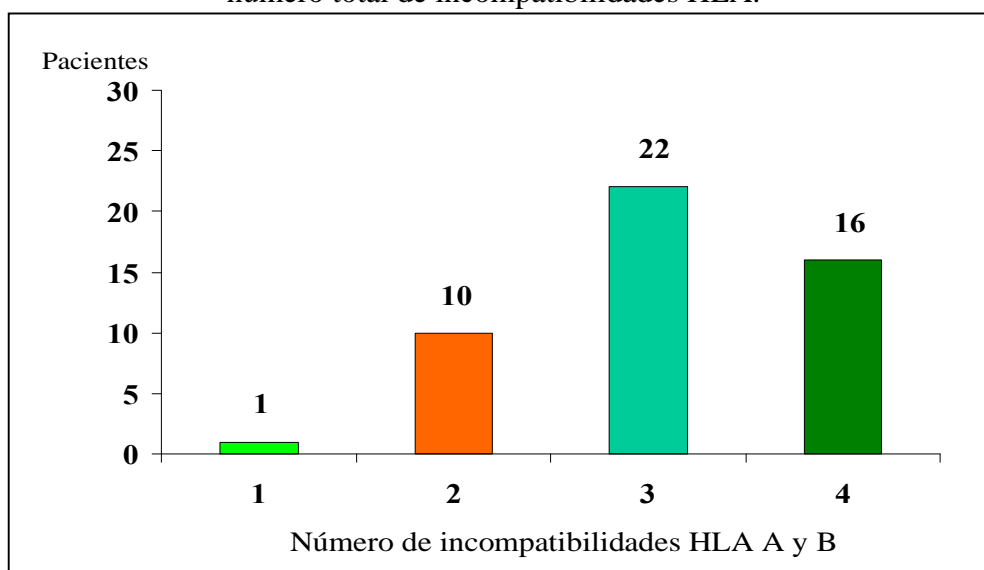


Figura 26: Distribución de los pacientes sometidos a coronariografías según el número de incompatibilidades HLA de clase I.

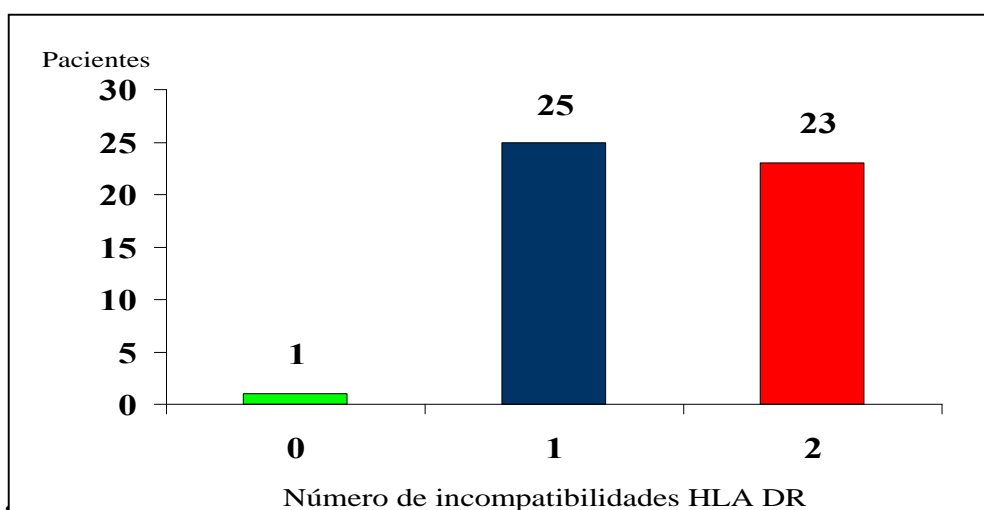


Figura 27: Distribución de los pacientes sometidos a coronariografías según el número de incompatibilidades HLA de clase II. (La relación de eyección ventricular izquierda) no se correlacionó con el número total de incompatibilidades

HLA (figura 28). Tampoco hallamos relación positiva entre los síntomas y el número de incompatibilidades de clase I y II por separado (figuras 29 y 30), aunque en esta última, en contra de lo esperado, se observó correlación inversa.

Figura 28: Relación entre el número total de incompatibilidades HLA y la aparición de síntomas mayores de enfermedad vascular del injerto

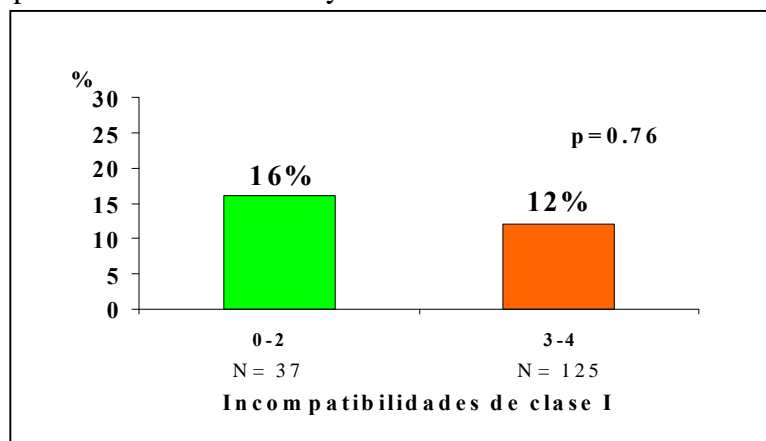
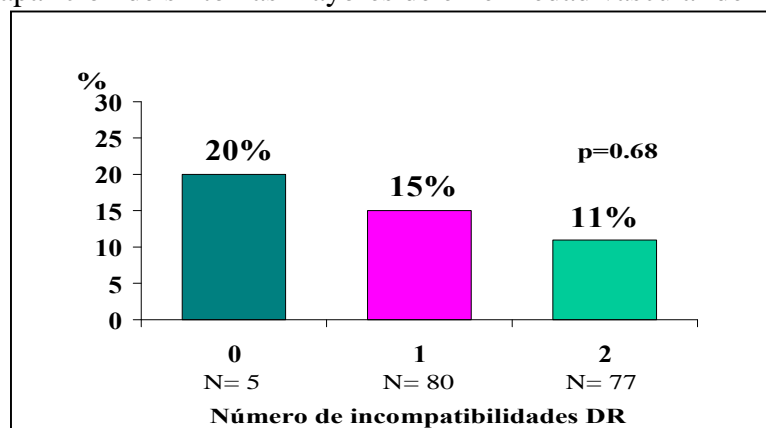
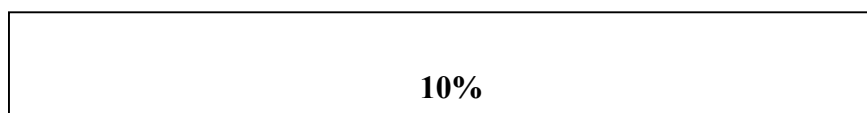


Figura 29: Relación entre el número de incompatibilidades HLA de clase I y la aparición de síntomas mayores de enfermedad vascular del injerto



La Figura 30 muestra la relación entre el número de incompatibilidades HLA de clase II y la aparición de síntomas mayores de enfermedad vascular del injerto angiográficas (figura 31). En cambio, la EIC mostró vasculopatía del injerto significativa



(puntuación de Stanford igual a 4, score S mayor o igual a 8) con mayor frecuencia (figura 32) lo que es acorde con su mayor sensibilidad.

Figura 31: Lesiones angiográficas en los pacientes del estudio

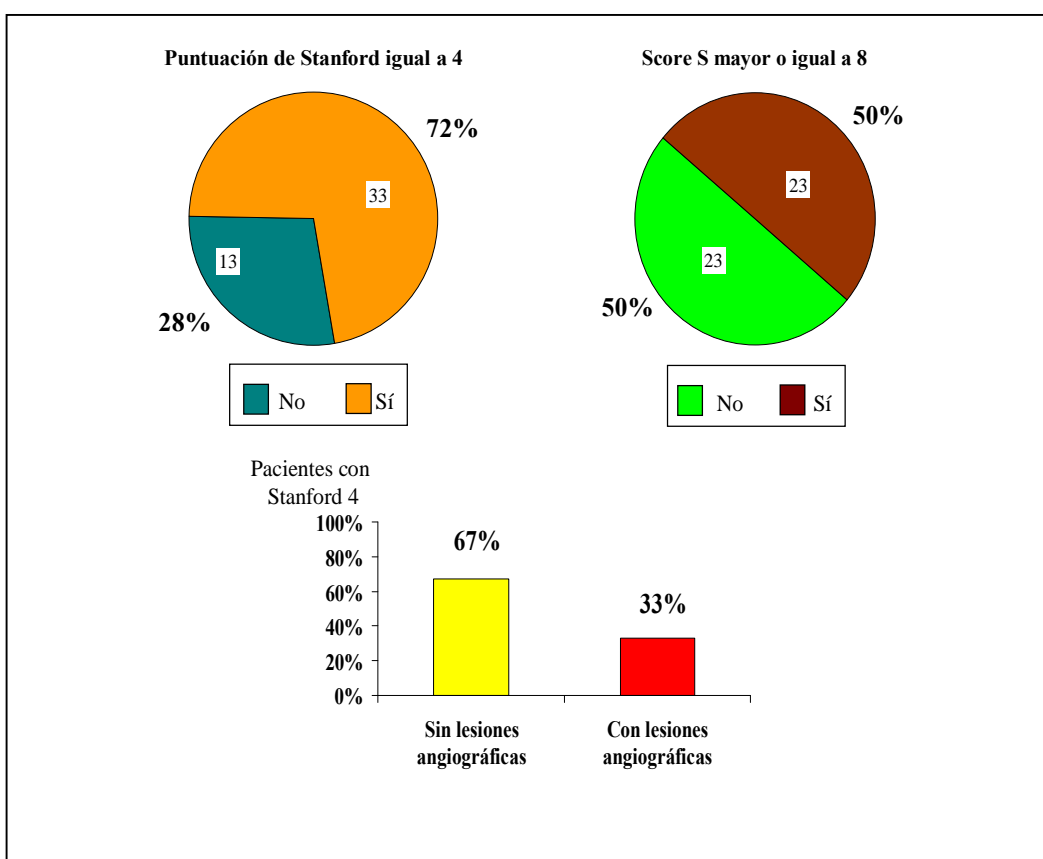


Figura 32: Valoración en la ecografía intracoronaria en los pacientes del estudio. El gráfico inferior muestra los hallazgos angiográficos en pacientes que presentaban puntuación de Stanford = 4.

Un total de 26 pacientes (16%) desarrollaron **enfermedad vascular del injerto clínica** (EVIC) a lo largo del seguimiento. Se estudió la relación entre el desarrollo de ésta y

el número de incompatibilidades HLA (total, clase I y clase II). No se detectó asociación estadísticamente significativa entre el número total de incompatibilidades HLA y la aparición de EVIC (figura 33). Del mismo modo, la figura 34 muestra la ausencia de diferencias significativas en el grado de disparidad HLA entre los pacientes que desarrollaron EVIC y los que no la presentaron.

Figura 33: Relación entre el número total de incompatibilidades HLA y la aparición de enfermedad vascular del injerto (EVI) clínica

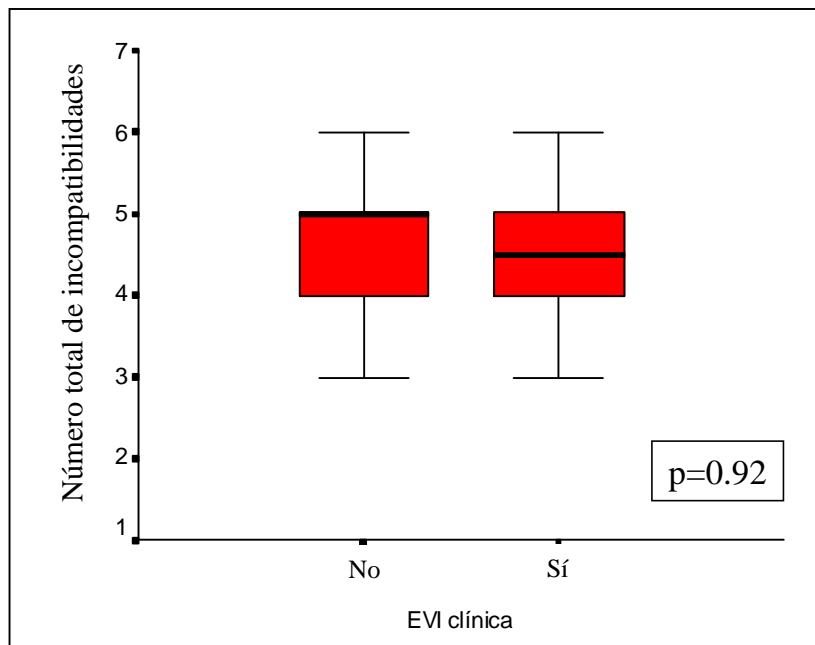


Figura 34: Mediana (línea gruesa), rango intercuartílico (rojo) y rango 10-90% del número de total de incompatibilidades HLA en función de la aparición de enfermedad vascular del injerto clínica. La incidencia de EVIC fue algo superior con incompatibilidades HLA de clase I más altas, pero sin que la diferencia alcanzase significación estadística (figura 35).

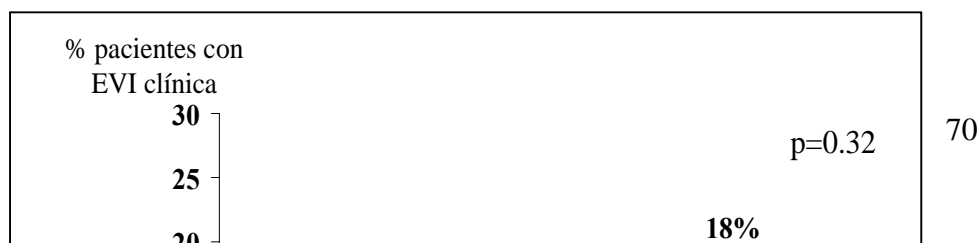
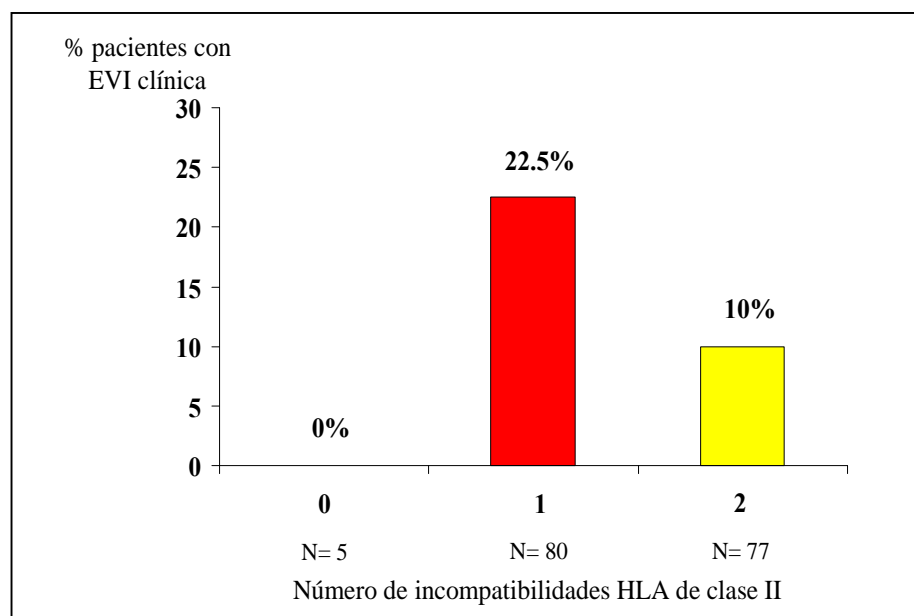


Figura 35: Relación entre el número total de incompatibilidades HLA de clase I y la aparición de enfermedad vascular del injerto (EVI) clínica

Respecto al HLA de clase II (figura 36), ninguno de los 5 pacientes con 0 incompatibilidades desarrolló EVIC, pero observamos mayor incidencia de EVIC en los casos con 1 incompatibilidad respecto a los de 2 incompatibilidades ($p=0.041$).



En cuanto a la relación entre el número total de incompatibilidades HLA y las lesiones detectadas en las coronariografías, se observó que los pacientes que presentaban un mayor número de incompatibilidades (grupo B) mostraban mayor frecuencia de lesiones

angiográficas (irregularidades y lesiones moderadas y severas) que los más compatibles (grupo A), aunque sin alcanzar significación estadística (figuras 37 y 38).

Figura 37: Relación entre el número total de incompatibilidades HLA y la frecuencia de lesiones angiográficas

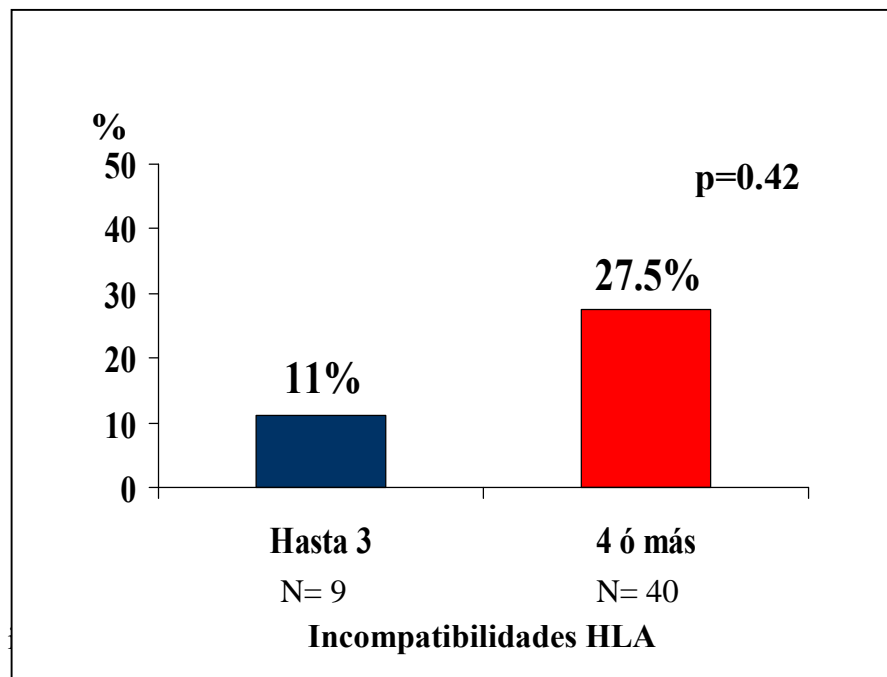


Figura 38: Relación entre el número total de incompatibilidades HLA y la frecuencia de lesiones moderadas y severas presentaban 0-2 incompatibilidades, pero sin diferencias significativas (figuras 39 y 40).

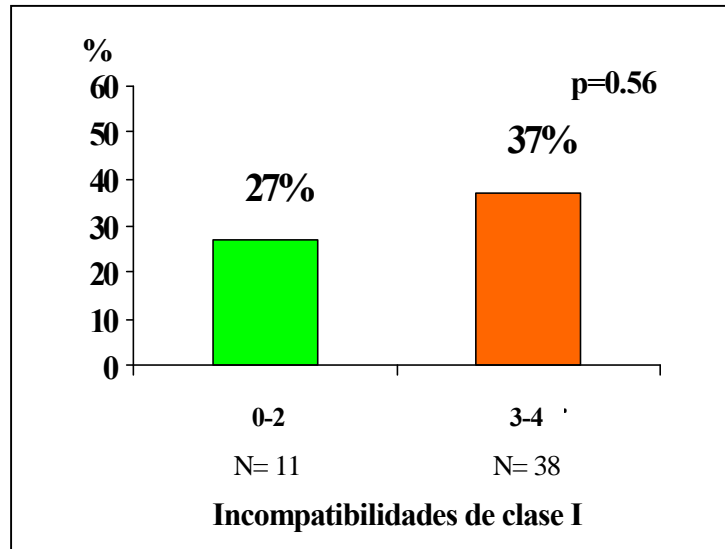


Figura 39: Relación entre el número de incompatibilidades HLA de clase I y la frecuencia de lesiones angiográficas

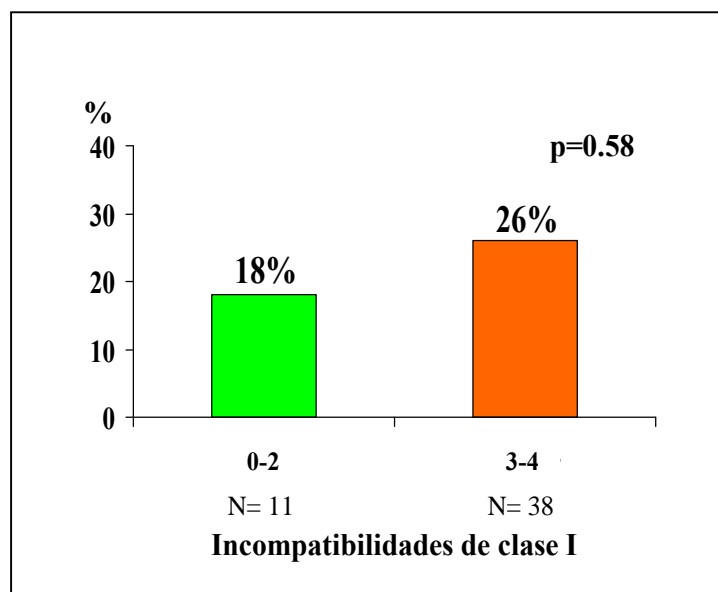


Figura 40: Relación entre el número de incompatibilidades HLA de clase I y la frecuencia de lesiones moderadas y severas

El número de incompatibilidades HLA de clase II no se correlacionó con la presencia de lesiones angiográficas (figuras 41 y 42). No se observó mayor frecuencia de lesiones en receptores con 2 incompatibilidades en comparación con aquellos con 1 incompatibilidad (irregularidades: 36 % frente a 34.7%, p=0.76; lesiones moderadas y/o severas: 26% frente a 24%, p=0.84). El único paciente con 0 incompatibilidades no presentó lesiones.

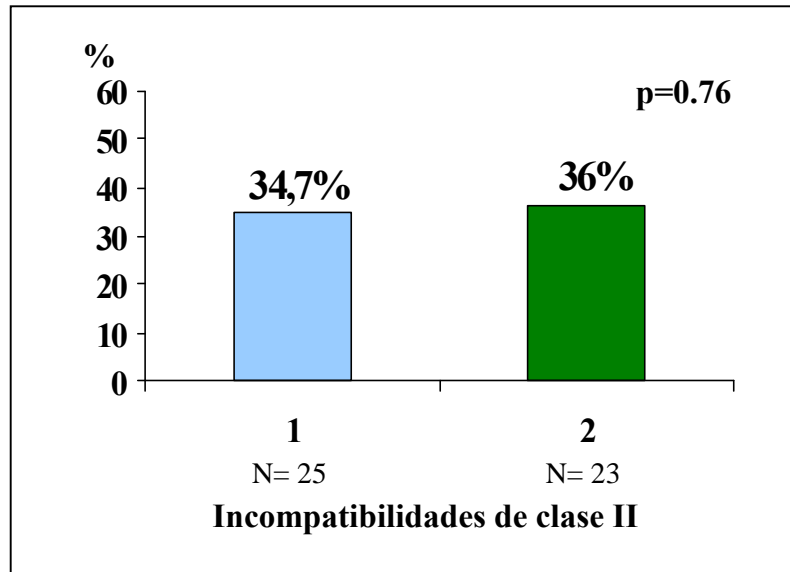


Figura 41: Relación entre el número de incompatibilidades HLA de clase II y la frecuencia de lesiones angiográficas

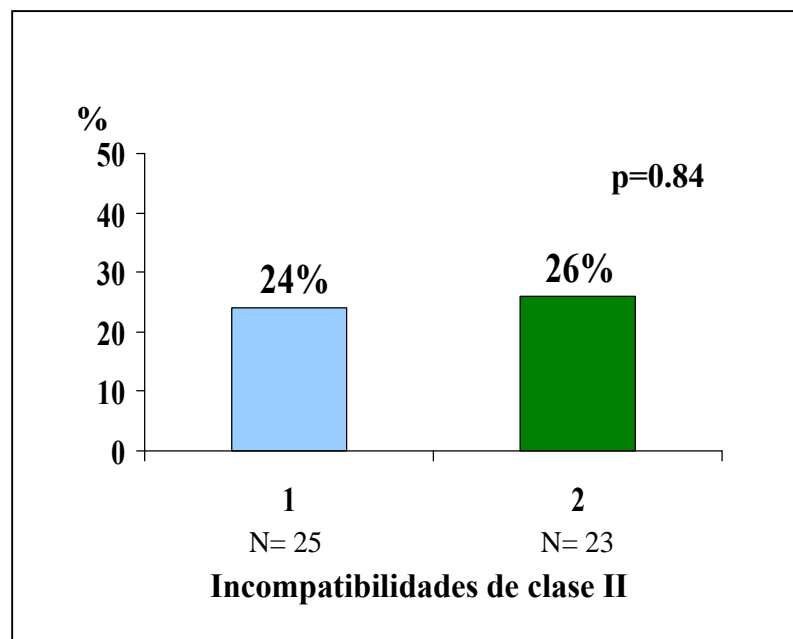


Figura 42: Relación entre el número de incompatibilidades HLA de clase II y la frecuencia de lesiones moderadas y severas

La relación entre el número total de incompatibilidades HLA y la asociación coronaria detectada por EIC, cuantificada mediante la puntuación de Stanford y el score S, aparece en las figuras 43 y 44. La presencia de lesiones severas por EIC (puntuación de Stanford igual a 4, score S mayor o igual a 8) se observó con más frecuencia en aquellos

receptores con mayor número de incompatibilidades, aunque sin alcanzar la significación estadística.

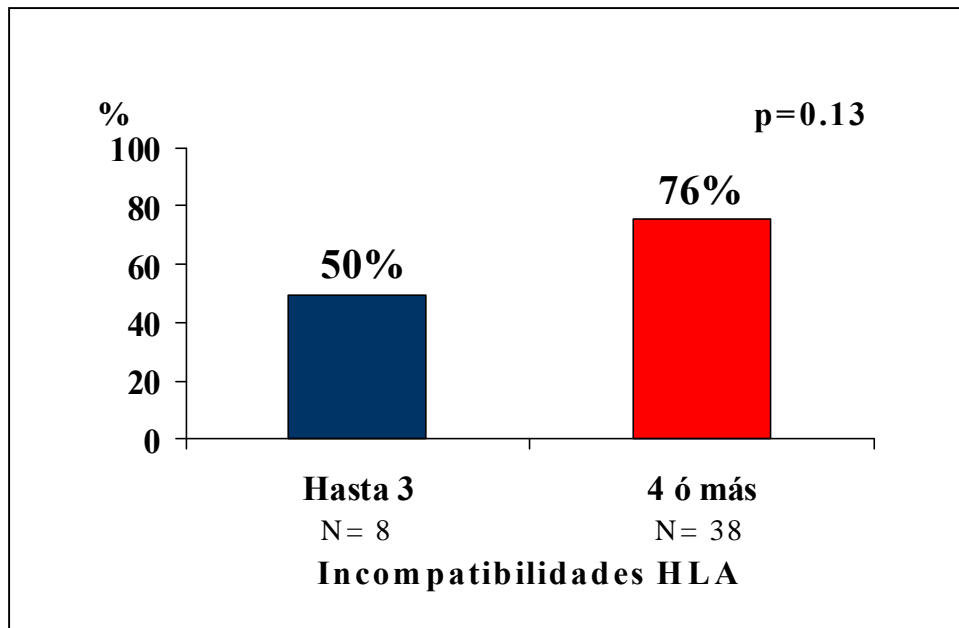


Figura 43: Relación entre el número de incompatibilidades HLA y la severidad de la enfermedad vascular del injerto por EIC (puntuación de Stanford)

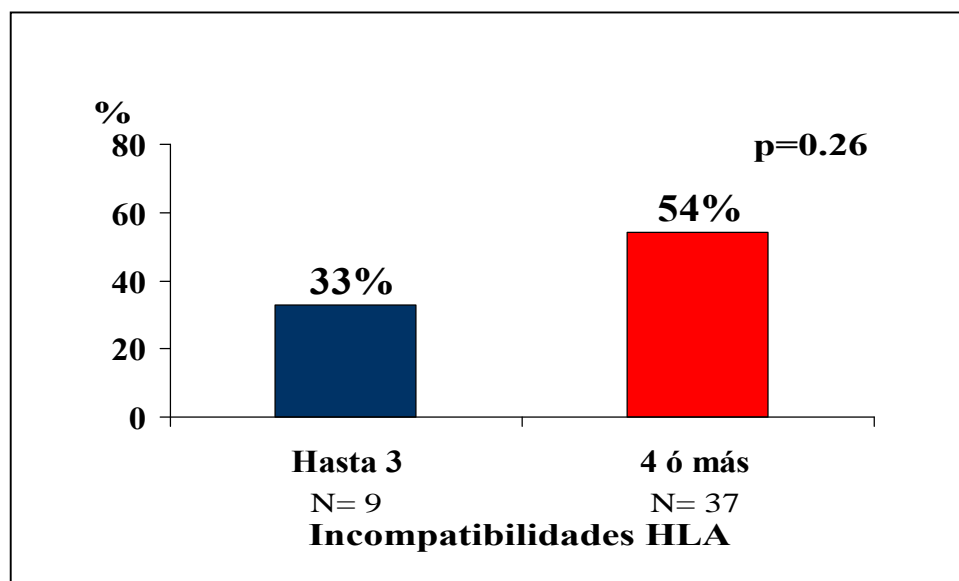


Figura 44: Relación entre el número de incompatibilidades HLA y la severidad de la enfermedad vascular del injerto por EIC (score S) en los receptores con afectación coronaria severa por EIC en comparación con los que mostraron grados menos importantes de lesiones coronarias (figuras 45 y 46). No hubo diferencias significativas en el número de incompatibilidades HLA.

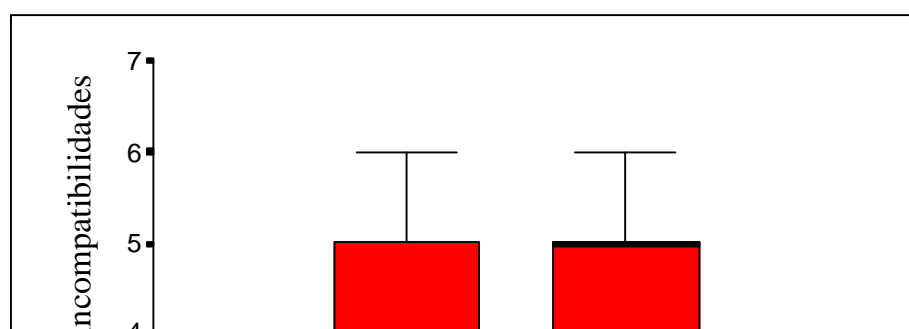


Figura 45: Relación entre el número de incompatibilidades HLA y la severidad de la enfermedad vascular del injerto por EIC (puntuación de Stanford)

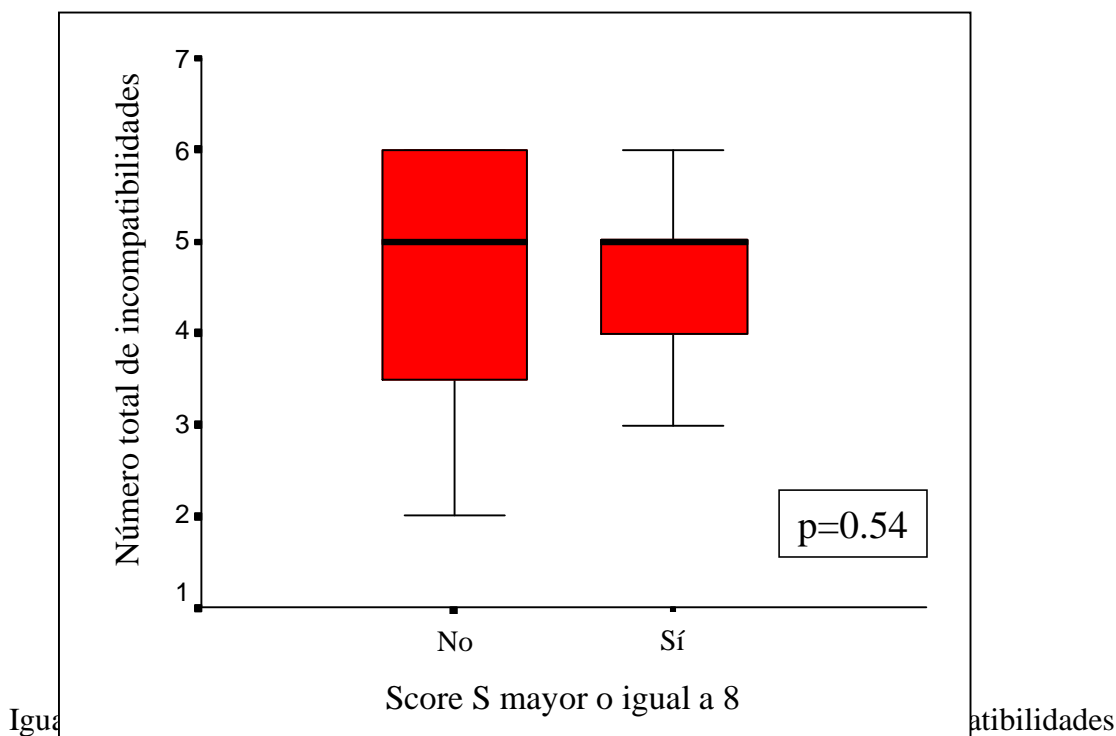


Figura 46: Relación entre el número de incompatibilidades HLA y la severidad de la enfermedad vascular del injerto por EIC (score S) análisis aparecen reflejados en las figuras 47 y 48. Nuevamente se pusieron de manifiesto con más frecuencia grados severos de afectación coronaria (cuantificada por los dos métodos descritos) en aquellos receptores que presentaban un mayor número de incompatibilidades

(3-4), lo que alcanzó categoría de tendencia estadística al comparar la proporción de pacientes con puntuación de Stanford igual a 4 (78% frente a 50%, $p=0.08$).

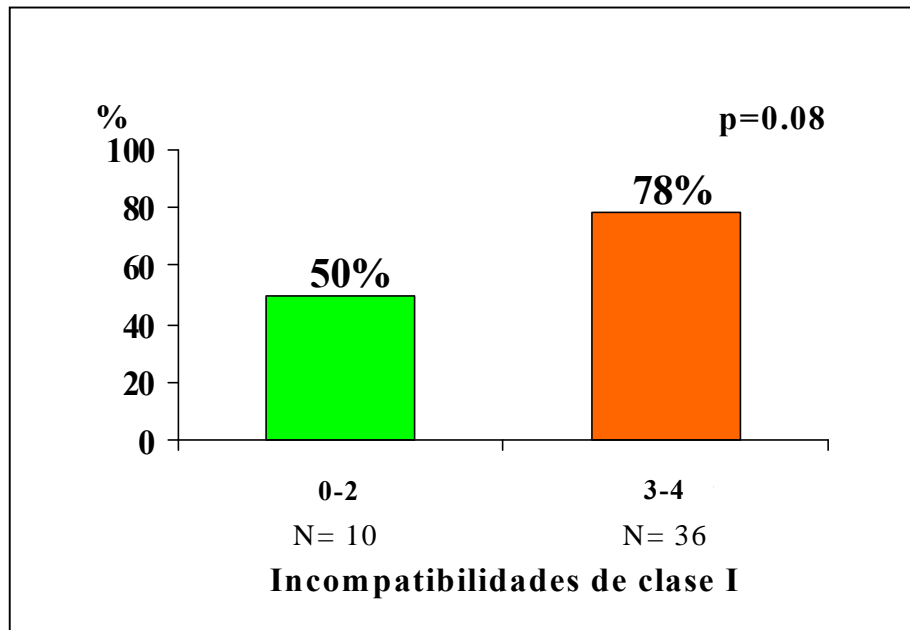


Figura 47: Relación entre el número de incompatibilidades HLA de clase I y la severidad de la enfermedad vascular del injerto por EIC (puntuación de Stanford)

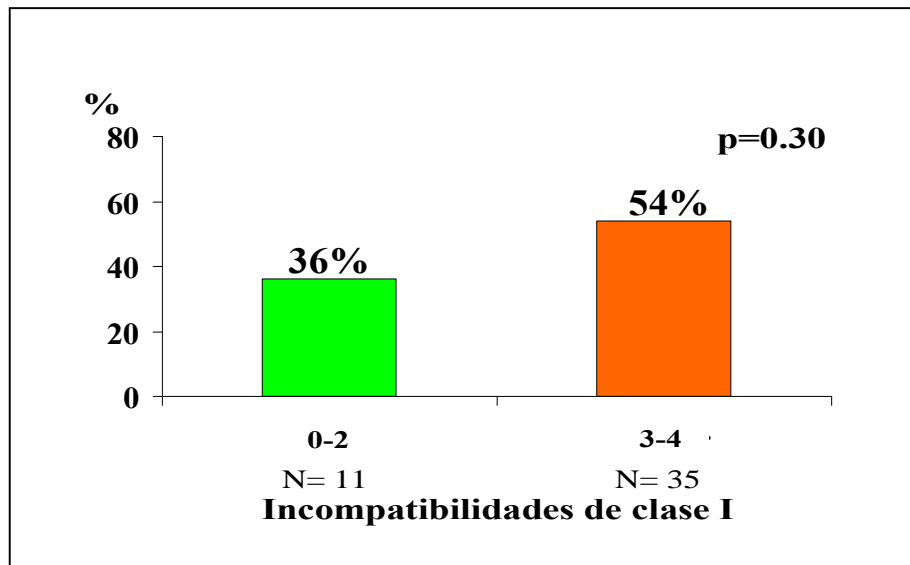


Figura 48: Relación entre el número de incompatibilidades HLA de clase I y la severidad de la enfermedad vascular del injerto por EIC (score S) cabe decir que el único paciente sin incompatibilidades mostró una puntuación menor de 4 en la escala de Stanford y de 8 en el score S. Los receptores con 1 incompatibilidad mostraron mayor frecuencia de afectación coronaria severa que los que presentaban 2 incompatibilidades, de nuevo, sin significación estadística (puntuación de Stanford: 77% frente a 70%, $p=0.23$; score S: 64% frente a 39%, $p=0.15$).

El diagnóstico de **enfermedad vascular del injerto precoz** (EVI en los primeros 2 años tras el trasplante) se hizo en 10 pacientes (6%). No se encontró relación entre su aparición y el número de incompatibilidades HLA total (figura 49), de clase I (figura 50) y clase II (no mostrado).

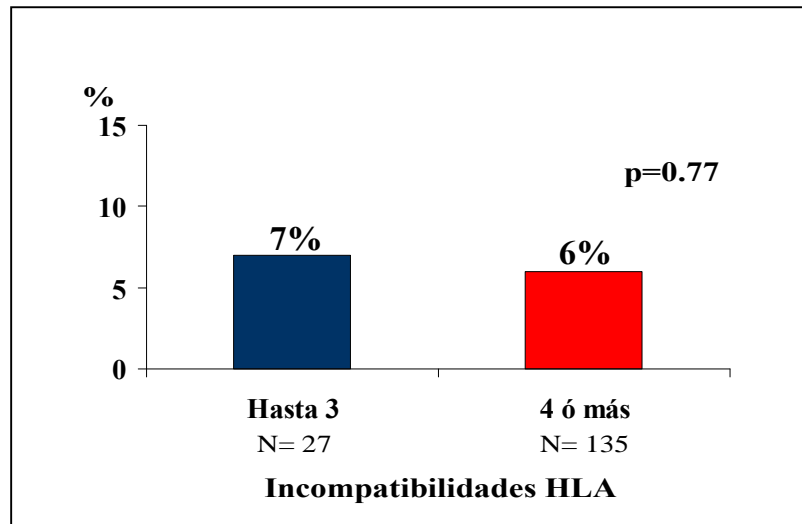


Figura 49: Relación entre el número total de incompatibilidades HLA y la aparición de enfermedad vascular del injerto (EVI) precoz

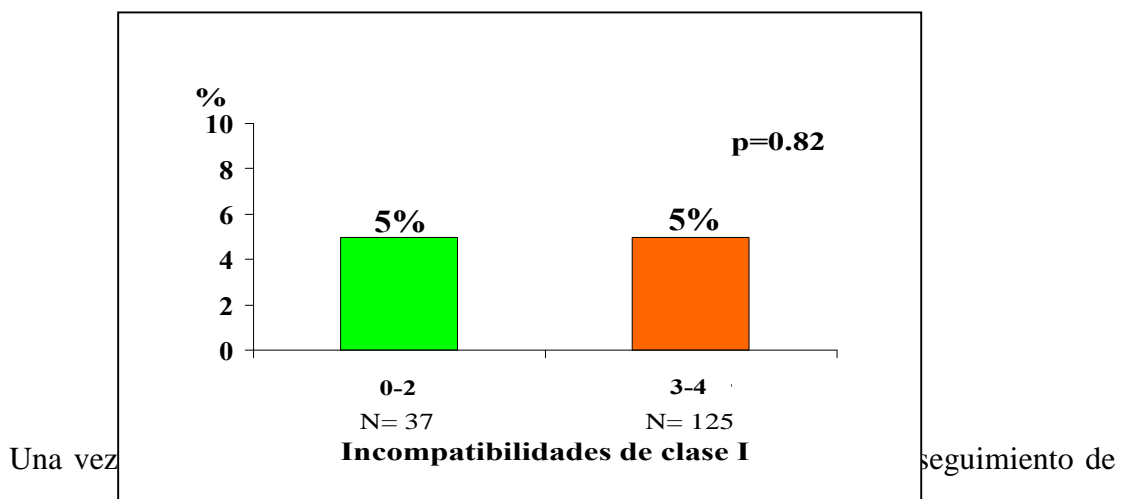


Figura 50: Relación entre el número de incompatibilidades HLA de clase I y la aparición de enfermedad vascular del injerto (EVI) precoz de la función ventricular. Dieciséis pacientes presentaron **acontecimientos cardíacos adversos mayores** (baja fracción de eyección ventricular izquierda, ingreso por insuficiencia cardíaca, revascularización coronaria, retrasplante cardíaco o muerte), de los cuales 8 los tuvieron tras el diagnóstico angiográfico de EVI, 5 con coronariografías sin lesiones y 3 como forma de presentación. No detectamos relación entre el número de incompatibilidades

HLA total y de clase I y la aparición de dichos acontecimientos (figuras 51 y 52). Tres pacientes fueron sometidos a revascularización percutánea. Otro diagnóstico de EVI fue post-mortem, tras presentar insuficiencia cardíaca.

Figura 51: Relación entre el número total de incompatibilidades HLA y la aparición de acontecimientos cardíacos adversos mayores. Se incluye un diagnóstico de EVI post-mortem.

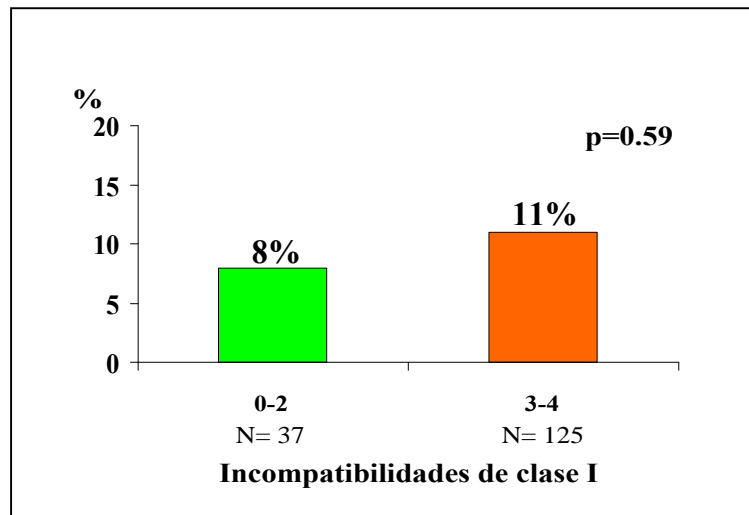


Figura 52: Relación entre el número de incompatibilidades HLA de clase I y la aparición de acontecimientos cardíacos adversos mayores. Se incluye un diagnóstico de EVI post-mortem.

figura 53.

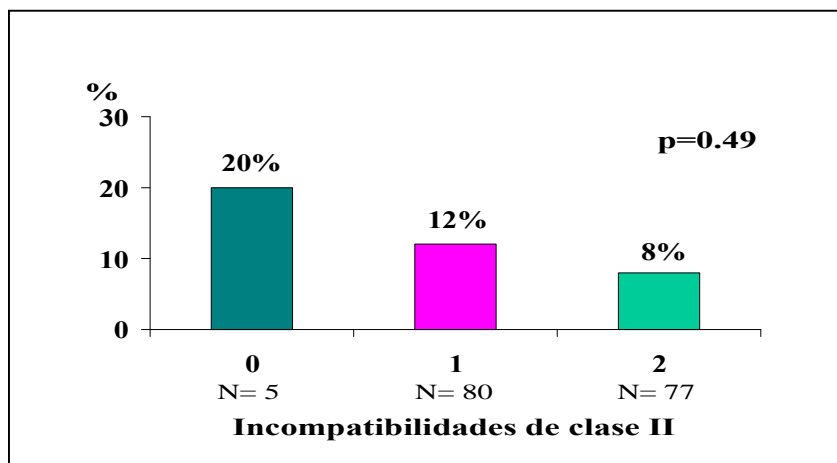


Figura 53: Relación entre el número de incompatibilidades HLA de clase II y la aparición de acontecimientos cardíacos adversos mayores

Las figuras 54 a 56 muestran la relación entre la **muerte por enfermedad vascular del injerto** y el número de incompatibilidades HLA. La presencia de grados mayores de incompatibilidad HLA entre donante y receptor no se correlaciona con dicha variable. Entre los pacientes con 0 incompatibilidades HLA DR (n=5) observamos mayor incidencia de muerte, aunque no se alcanzó significación estadística (p=0.14).

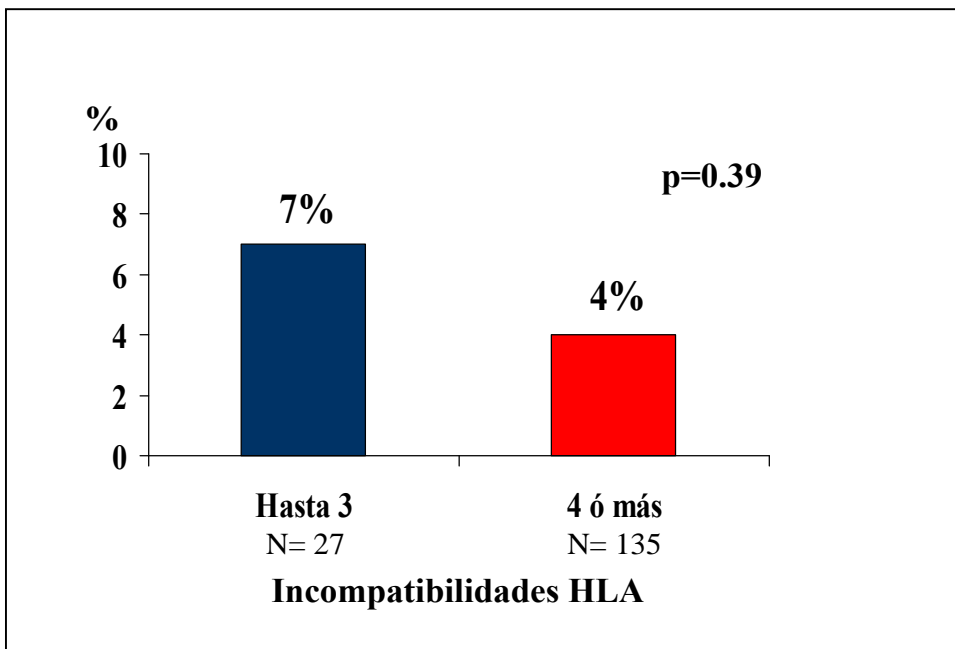


Figura 54: Relación entre el número de incompatibilidades HLA y la muerte por enfermedad

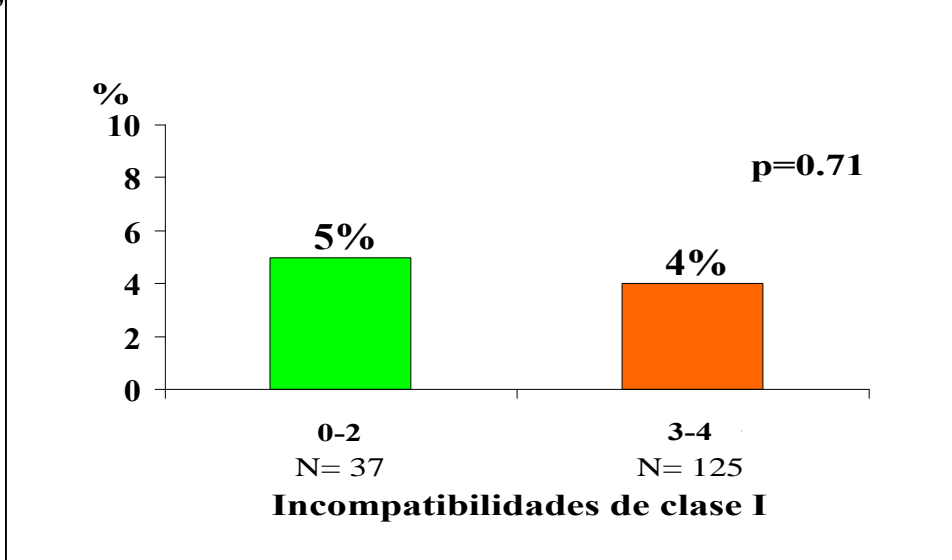


Figura 55: Relación entre el número de incompatibilidades HLA de clase I y la muerte por enfermedad vascular del injerto (EVI)

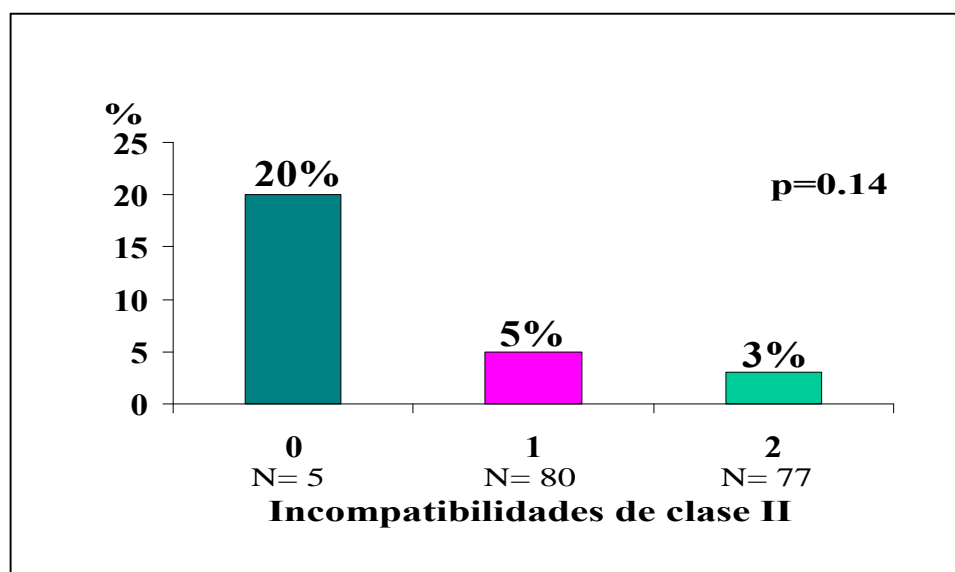


Figura 56: Relación entre el número de incompatibilidades HLA de clase II y la muerte por enfermedad vascular del injerto (EVI)

Relación entre enfermedad vascular del injerto y antígenos / alelos HLA específicos

No hay estudios publicados sobre la asociación entre la presencia de determinados antígenos/alelos HLA de donante o receptor y la incidencia de EVI. De existir, podría predecir el desarrollo de la enfermedad, y conllevaría una modificación de la inmunosupresión con el fin de evitarla. En nuestro trabajo no detectamos relación alguna entre ningún antígeno/alelo y la aparición de dicha complicación (p mayor de 0.05 para todas las comparaciones individuales de la proporción de cada uno de los antígenos/alelos entre los receptores con enfermedad vascular del injerto y sin ella según las distintas definiciones utilizadas; datos no mostrados).

Incompatibilidades HLA y supervivencia tras el primer año postrasplante

A lo largo del seguimiento, se produjeron 19 fallecimientos (12% de los pacientes). De éstos, en 7 (4.6%) la causa fue EVI, lo que constituye el 37% del total de muertes y la convierte en la principal causa de fallecimiento, por delante de las neoplasias (n=5, 26%). Como ya hemos podido ver en las figuras 54 a 56, en nuestro trabajo la presencia de un

mayor grado de disparidad HLA entre el donante y el receptor no se asocia a una incidencia superior de muerte por EVI.

En la figura 57 se muestran las causas de fallecimiento en los receptores de trasplante de nuestro trabajo. Es importante recordar que se excluyeron del análisis aquellos pacientes que fallecieron durante el primer año tras la intervención, puesto que no habían podido desarrollar EVI. De esta manera, se muestra una curva de supervivencia condicionada (que aparece en la figura 58), en la que la supervivencia al año del trasplante es del 100%, a los 2 años del 96%, a los 5 años del 93% y a los 10 años del 82%.

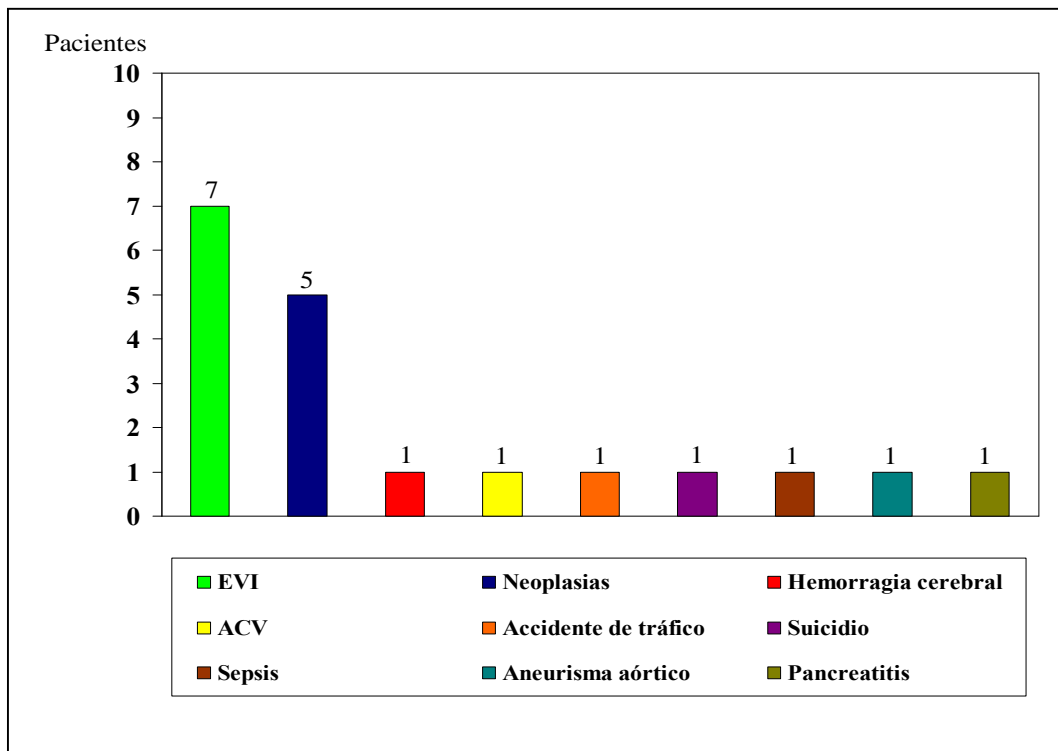


Figura 57: Causas de fallecimiento en los receptores de trasplante cardíaco del estudio (ACV: accidente cerebral vascular, EVI: enfermedad vascular del injerto)

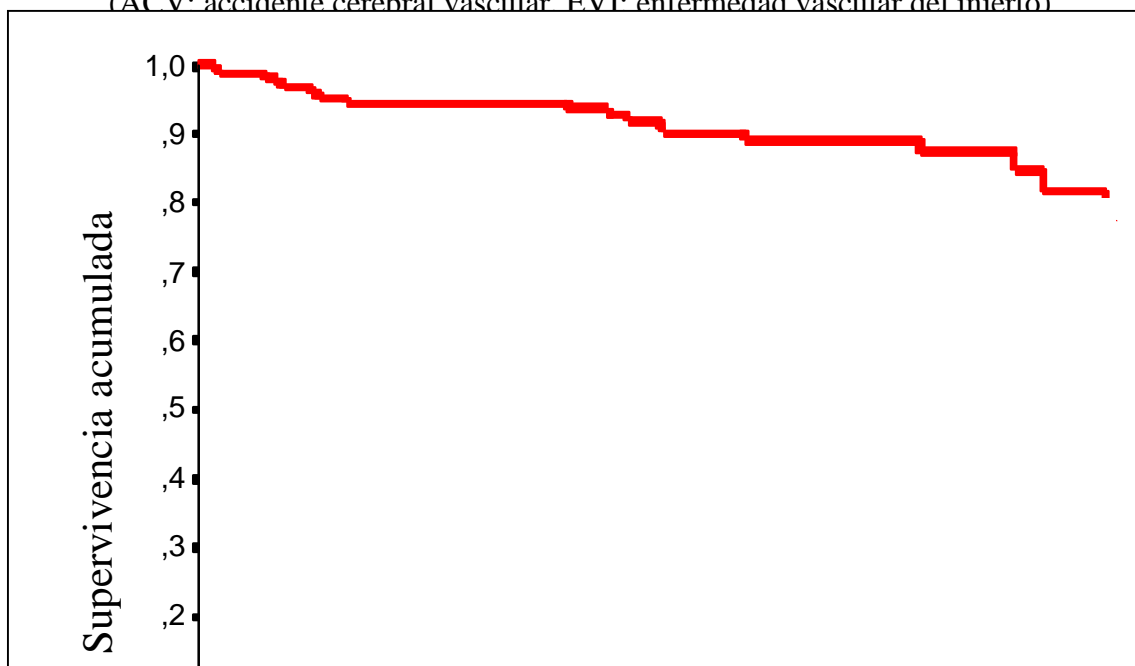


Figura 58: Curva de supervivencia de los receptores de trasplante cardíaco del estudio

Se analizó la relación existente entre el número total de incompatibilidades HLA y la supervivencia de nuestro grupo de receptores de trasplante cardíaco. La figura 59 pone de manifiesto la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del grupo A (con 3 ó menos incompatibilidades HLA) en comparación con la del grupo B (con 4 ó más incompatibilidades). Al igual que en la curva general descrita anteriormente, se trata de curvas de supervivencia condicionada, a partir del año del trasplante. En la tabla 10 se muestra numéricamente la supervivencia a los 2, 5 y 10 años en ambos grupos de pacientes.

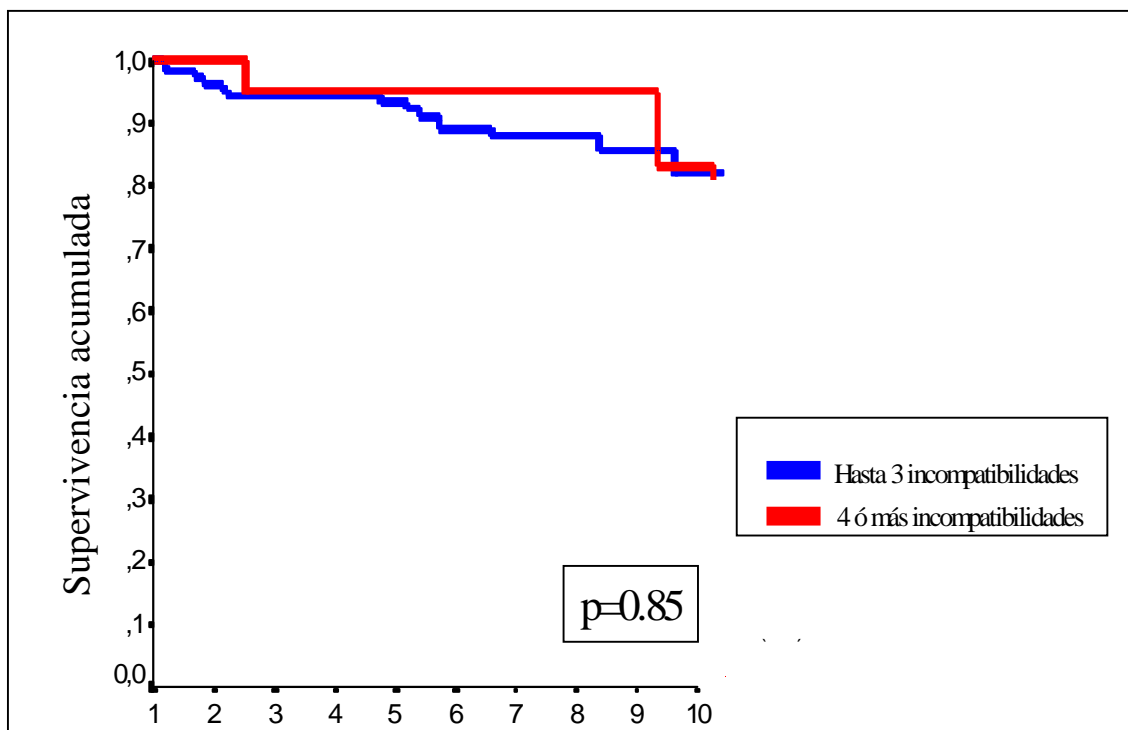


Figura 59: Supervivencia de los receptores según el número total de incompatibilidades HLA

<u>Tabla 10: Supervivencia según el número total de incompatibilidades HLA</u>			
	<u>2 años*</u>	<u>5 años*</u>	<u>10 años*</u>
Grupo A (n=27)	100%	95%	83%
Grupo B (n=135)	96%	93%	82%

*p=0.85

Igualmente, observamos que los pacientes con 0-2 incompatibilidades HLA de clase I presentaron una supervivencia similar a la de los receptores con 3-4 incompatibilidades (figura 60). La tabla 11 muestra numéricamente la supervivencia a los 2, 5 y 10 años en ambos grupos.

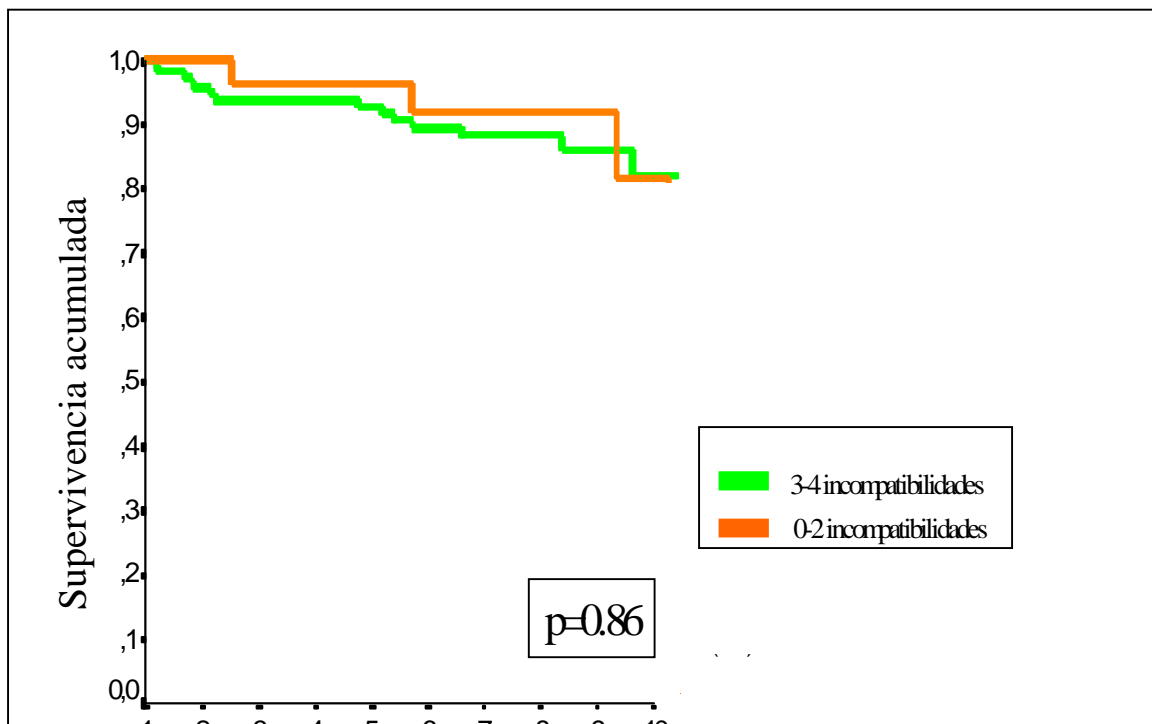


Figura 60: Supervivencia de los receptores según el número de incompatibilidades HLA de clase I

Tabla 11: Supervivencia según el número de incompatibilidades HLA de clase I

	<u>2 años*</u>	<u>5 años*</u>	<u>10 años*</u>
0-2 (n= 37)	100%	96%	82%
3-4 (n= 125)	96%	93%	82%

*p=0.86

Tampoco se pusieron de manifiesto diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia de los receptores con 0-1 incompatibilidades HLA de clase II y los de 2 incompatibilidades, aunque la supervivencia a los 10 años fue inferior en los pacientes con 2 incompatibilidades (figura 61), hallazgo descrito previamente en otros estudios. En la tabla 12 se detalla la supervivencia a 2, 5 y 10 años en estos dos grupos de pacientes.

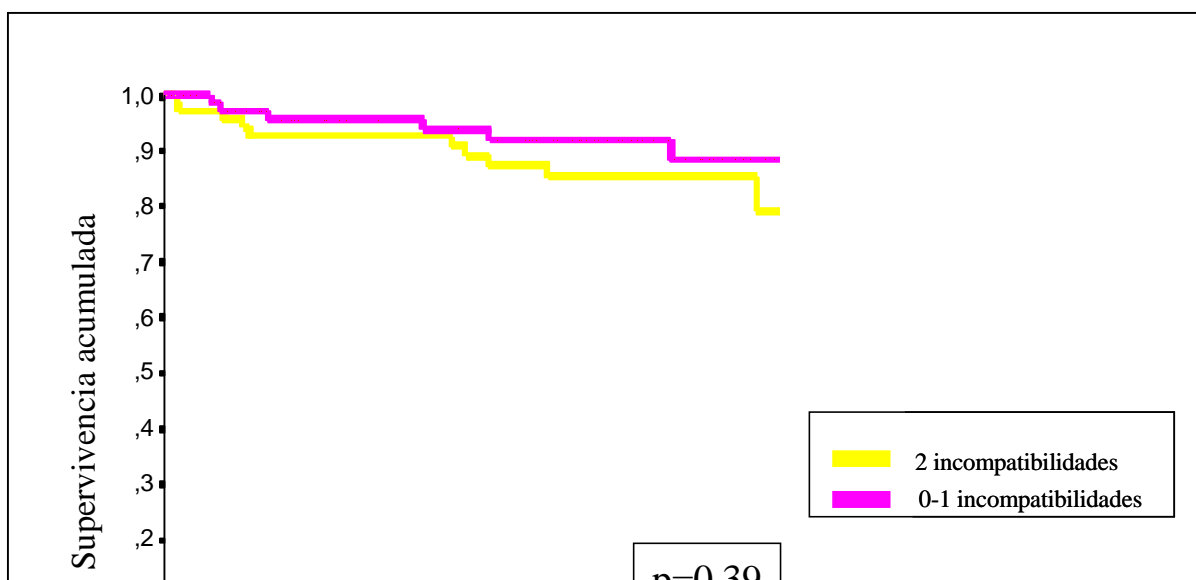


Figura 61: Supervivencia de los receptores según el número de incompatibilidades HLA de clase II

Tabla 12: Supervivencia según el número de incompatibilidades HLA de clase II

	<u>2 años*</u>	<u>5 años*</u>	<u>10 años*</u>
0-1 (n= 85)	97%	94%	89%
2 (n= 77)	96%	93%	79%

*p=0.39

Como podemos observar en las figuras 62, 63 y 64, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el número medio de incompatibilidades HLA total, de clase I y de clase II entre los pacientes que fallecieron y los que no.

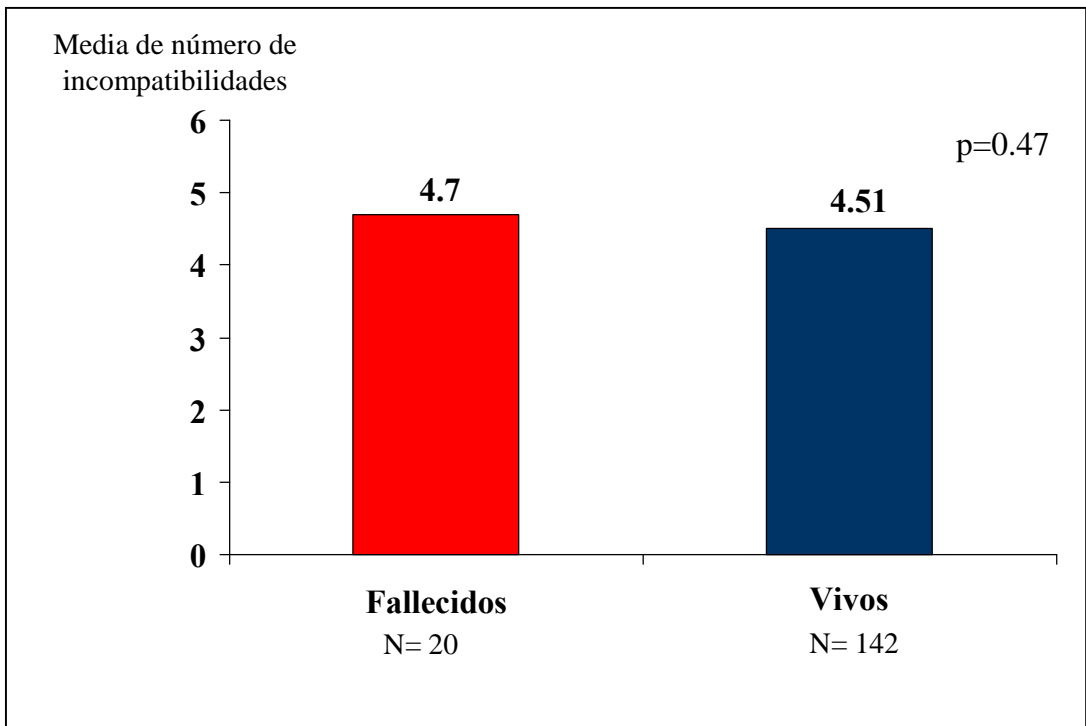


Figura 62: Media de número total de incompatibilidades HLA en pacientes fallecidos y vivos

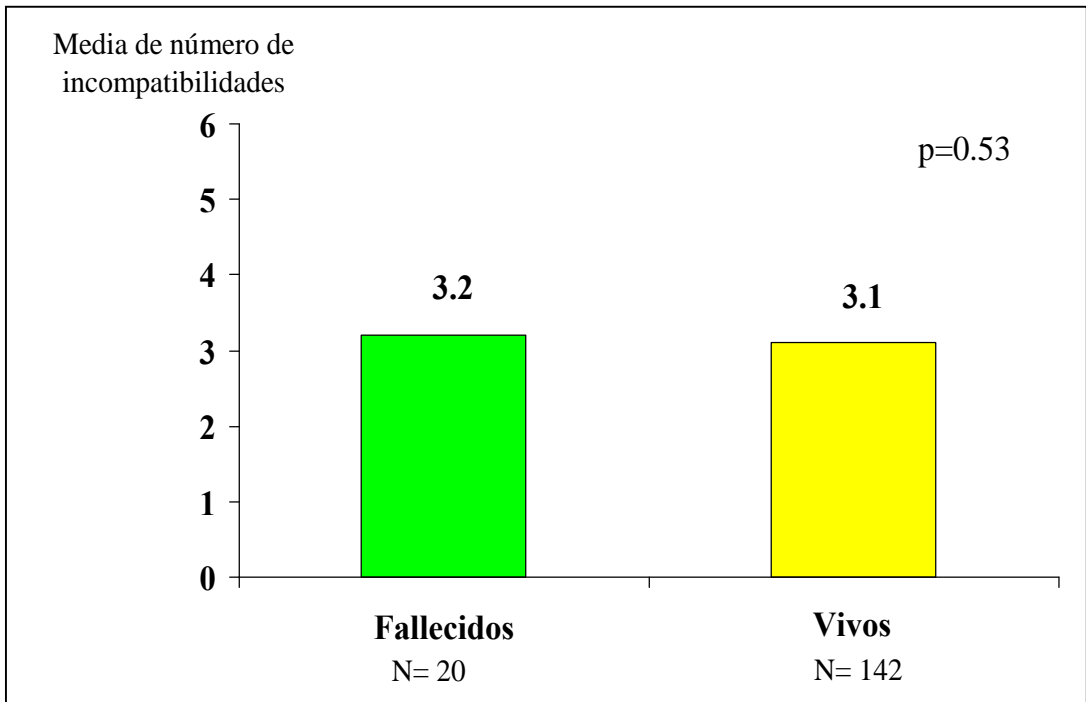


Figura 63: Media de número de incompatibilidades HLA de clase I en pacientes fallecidos y vivos

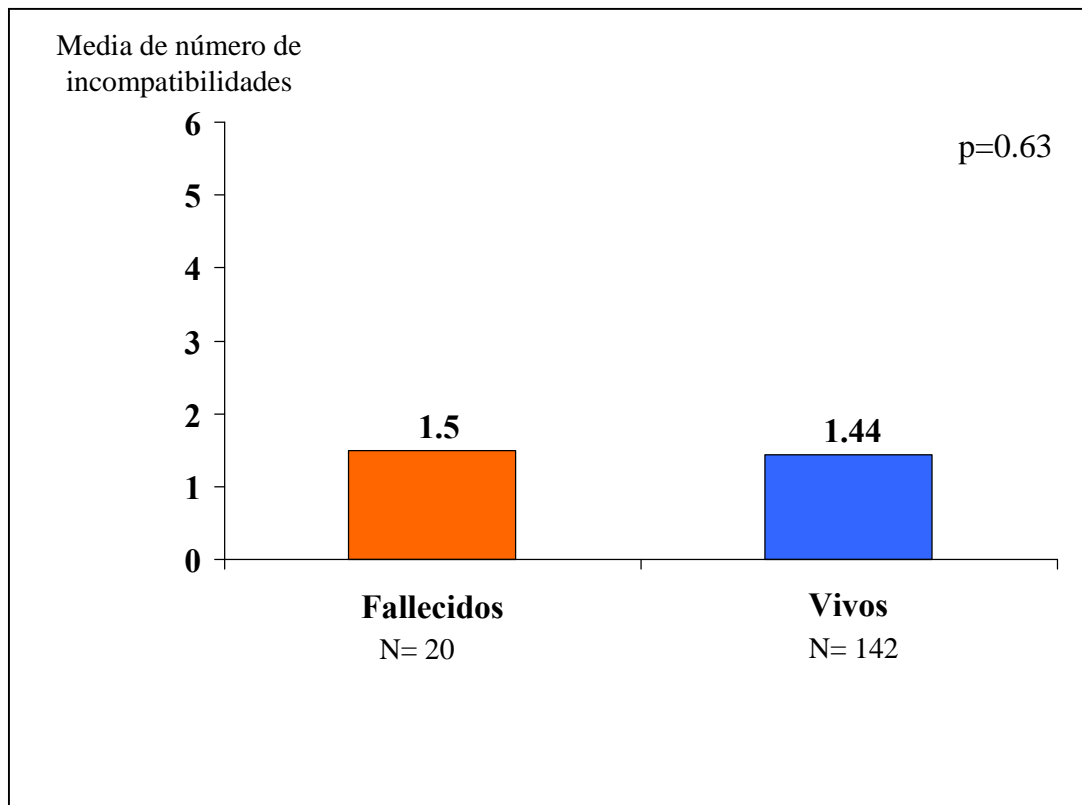


Figura 64: Media de incompatibilidades HLA de clase II en pacientes fallecidos y vivos

Incompatibilidades HLA y rechazo agudo del injerto

Otro de los objetivos que nos planteamos en nuestro trabajo fue confirmar las asociaciones previamente descritas entre un número superior de incompatibilidades HLA entre donante y receptor y una mayor incidencia de episodios de rechazo agudo del injerto que precisan tratamiento con corticoides intravenosos a altas dosis (grado 3A y superiores de la clasificación de la ISHLT). Al igual que en los análisis descritos con anterioridad, tuvimos en cuenta tanto el número total como el número de incompatibilidades HLA de clase I y II.

Observamos que la media de episodios de rechazo agudo del injerto que precisaron tratamiento corticoideo intensivo fue superior en los pacientes con mayor número de incompatibilidades HLA (2.02 ± 1.73 frente a 1.77 ± 1.86). Sin embargo, no se pusieron de manifiesto diferencias estadísticamente significativas, como muestra la figura 65.

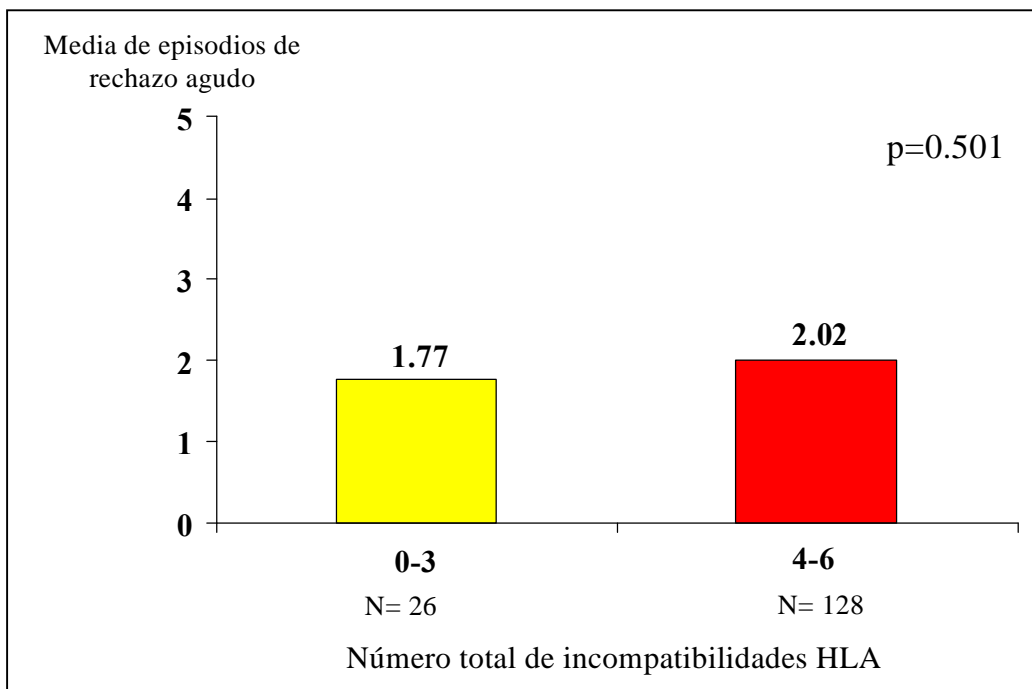


Figura 65: Episodios de rechazo agudo en función del número total de incompatibilidades HLA

Igualmente, el número de incompatibilidades HLA de clase I tampoco se correlacionó con los episodios de rechazo agudo (2.08 ± 1.84 en los pacientes más compatibles, 1.95 ± 1.72 en los más incompatibles, figura 66).

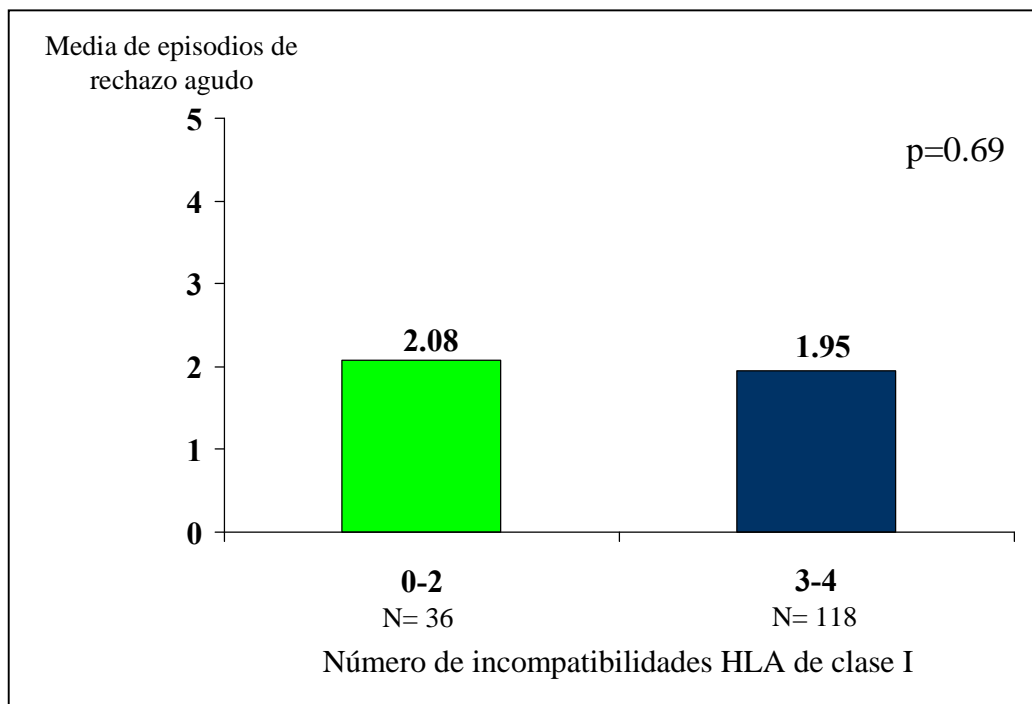


Figura 66: Episodios de rechazo agudo según el número de incompatibilidades HLA de clase I

En cambio, como muestra la figura 67, los episodios de rechazo agudo del injerto fueron más frecuentes en los pacientes con más incompatibilidades HLA de clase II (1.4 ± 1.52 en pacientes sin incompatibilidades, 1.66 ± 1.41 en pacientes con 1 incompatibilidad y 2.36 ± 2 en aquellos con 2 incompatibilidades).

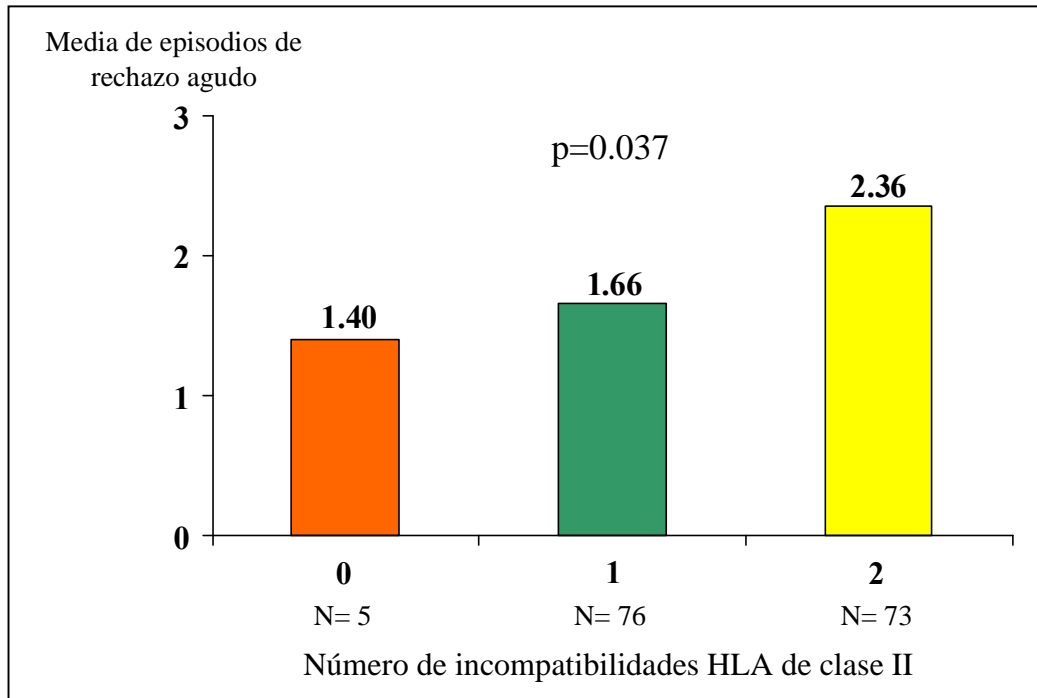


Figura 67: Episodios de rechazo agudo según el número de incompatibilidades HLA de clase II

5. DISCUSIÓN

Importancia de la histocompatibilidad en el trasplante de órganos sólidos

Clásicamente, la disparidad HLA entre donante y receptor se ha considerado un factor de riesgo para desarrollar rechazo crónico y se asocia con menor supervivencia postrasplante. Este hecho ha sido estudiado principalmente en el trasplante renal, donde los tiempos de isquemia prolongados permiten la tipificación pretrasplante del donante. Los receptores se clasifican en función del HLA y puede reducirse la incompatibilidad con los donantes. Esta estrategia consiguió reducir los episodios de rechazo agudo, la disfunción tardía y la pérdida del injerto a largo plazo^{35,131} y se cree que facilitó una menor inmunosupresión y el consiguiente descenso en la incidencia de efectos adversos como infecciones o tumores.

Sin embargo, información más reciente¹³² tiende a restar importancia al papel de la disparidad HLA en el trasplante renal, con similares resultados a largo plazo en grupos con diferentes grados de incompatibilidad HLA de clase I, mientras que la incompatibilidad DR incrementa el riesgo de pérdida del injerto. Ello parece indicar que la inmunosupresión actual ha reducido las complicaciones derivadas de dicha disparidad. No obstante, dada la gran desproporción entre receptores y donantes, el emparejamiento según la compatibilidad HLA permite gestionar la asignación de órganos a pacientes en lista de espera y mejorar la supervivencia del injerto a largo plazo, por lo que sigue realizándose.

En receptores de otros órganos sólidos, como el pulmón^{36,130}, el hígado^{133,134} y el páncreas^{135,136}, la experiencia en los años 80 y 90 con regímenes de inmunosupresión clásicos mostró que la histocompatibilidad se asocia a menor rechazo crónico y mayor supervivencia postrasplante. Sin embargo, a diferencia del trasplante renal, los tiempos de isquemia han de ser necesariamente más cortos y no permiten esperar la tipificación del donante, con lo que se asume una mayor incidencia de rechazo, la necesidad de inmunosupresión más potente y el

consiguiente incremento en los efectos adversos. La justificación o no de esta estrategia, seguida también en el ámbito del trasplante cardíaco, es el motivo de nuestro trabajo.

Histocompatibilidad y trasplante cardíaco: la experiencia pionera de Stanford

En los años 80, el grupo de la Universidad de Stanford³² estudió la influencia de la disparidad HLA-A y -B en 164 receptores de trasplante cardíaco, en términos de supervivencia, enfermedad vascular del injerto (EVI), rechazo agudo e infecciones tras la intervención. El diagnóstico de EVI se realizó mediante coronariografías anuales y fue definida como presencia de cualquier lesión coronaria con estrechamiento luminal superior al 30%. Los pacientes fueron divididos en 4 grupos según el número de incompatibilidades HLA (0-1, 2, 3 y 4). No observaron diferencias significativas en los resultados de las coronariografías entre los grupos. De hecho, 2 de los tres pacientes sin incompatibilidades que fallecieron presentaban EVI, por lo que se concluyó que la ausencia de disparidad HLA de clase I no impedía el desarrollo de la enfermedad. Tres aspectos se diferencian claramente de nuestro trabajo. En primer lugar, la inmunosupresión en nuestros pacientes es diferente y más variada, con tendencia a una menor carga de inmunosupresión general. En segundo lugar, realizamos tipificación HLA completo, no sólo de clase I. Finalmente, el manejo de la EIC nos permite diagnosticar la EVI con más precisión que las coronariografías.

Aspectos metodológicos de nuestro estudio

Sólo una pequeña proporción (n=3, 2%) de nuestros receptores presentaba un alto grado de compatibilidad HLA (0-2 incompatibilidades) con el donante, de forma similar a lo publicado en el Registro de la ISHLT¹²⁹ del 2003 (4,5%). La mayor parte de los pacientes presentaban 3-4 (n=77, 47%) ó 5-6 (n=82, 51%) incompatibilidades (40,4% y 55,1%, respectivamente, en el citado Registro). Esta distribución es habitual en el ámbito del trasplante cardíaco, con la excepción de la población china, cuyos trasplantes muestran una menor disparidad HLA debido a su mayor homogeneidad genética.

No empleamos técnicas invasivas de imagen de forma rutinaria para diagnosticar la EVI sino que se llevaron a cabo ante síntomas sugestivos de la enfermedad y a los 10 años de seguimiento, de forma sistemática. A diferencia de otros estudios, se clasificaron las lesiones angiográficas en leves, moderadas y severas para determinar si la disparidad HLA se correlacionaba con grados mayores o menores de EVI. Con el mismo propósito, empleamos dos escalas de severidad en la afectación coronaria por EIC, la puntuación de Stanford y el score S, lo que permitió una mejor caracterización anatómica de la gravedad de la enfermedad. Desde principios de los 90, varios trabajos han mostrado la factibilidad y la seguridad de la EIC como técnica diagnóstica. En contraposición a las coronariografías, que valoran el luminograma coronario, la EIC ofrece imágenes precisas de la pared arterial que permiten medidas cuantitativas⁸³, como el engrosamiento intimal (equivalente a la placa), el área vascular luminal, el área total (luz e íntima combinadas) y el índice de engrosamiento intimal (cociente entre el área intimal y el área total). La EIC es capaz de detectar el engrosamiento intimal en fases precoces de la enfermedad, cuando las coronariografías aún son normales. Los estudios necrópsicos han validado la precisión de esta medida⁸⁴ y es la base, junto con la el grado de excentricidad de las lesiones, de la clasificación de la severidad de la EVI que realizó la citada Universidad de Stanford en 1992⁸⁵.

El estudio de las repercusiones clínicas de la EVI (en forma de acontecimientos cardiovasculares adversos significativos) nos permitió una descripción completa de la enfermedad, clínica y anatómica, ausente en la mayoría de los trabajos publicados.

Compatibilidad HLA y enfermedad vascular del injerto

Aunque en términos absolutos la frecuencia de lesiones angiográficas y grados superiores de severidad de EVI ecográfica en nuestro trabajo fue entre 1.5 y 2.5 veces superior en los receptores con mayor grado de disparidad HLA total y de clase I, no se alcanzó la significación estadística ($p=0.08-0.84$).

El grado de disparidad HLA total no influyó en la incidencia de EVI clínica, si bien en receptores con menor compatibilidad de clase I se observó una proporción ligeramente superior de dicha condición. Ninguno de los 5 pacientes sin incompatibilidades de clase II desarrolló EVI clínica pero, paradójicamente, se detectó una tendencia a mayor incidencia en los casos con 1 incompatibilidad en comparación con los de 2 incompatibilidades (22.5% frente a 10%, $p=0.041$).

No observamos ninguna relación entre el número total de incompatibilidades HLA, de clase I y de clase II y la aparición de síntomas mayores de EVI. Igualmente, la aparición precoz de la enfermedad tampoco se relacionó con presencia de grados mayores de disparidad HLA (total, de clase I y de clase II).

Tras el diagnóstico de EVI por coronariografías y/o EIC, dieciséis pacientes (10% del total) presentaron acontecimientos cardíacos adversos mayores (fracción de eyección ventricular izquierda por debajo del 40%, ingreso por insuficiencia cardíaca, revascularización coronaria, trasplante o muerte). Tampoco se halló relación alguna entre el grado de disparidad HLA (total, de clase I y de clase II) y la aparición de éstos.

Con anterioridad, y tras los resultados del grupo de Stanford³², varios trabajos han estudiado la relación entre disparidad HLA y EVI. Algunos de estos aparecen en la tabla 13, que ilustra las principales diferencias existentes en el diseño, métodos y objetivos empleados.

Tabla 13: Trabajos sobre la influencia de la disparidad HLA en el trasplante cardíaco

Autor, año	n	Técnicas HLA		HLA			Inmunosupresión		Seguimiento medio		EIC	Objetivos		
		Serología	DNA	A	B	DR	Pre 1990	Post 1990	< 3 años	>3 años		RAg	Superv	EVI
Frist, 1987	164	+		+	+		+		+			+	+	+
Costanzo-Nordin, 1992	154	+		+	+	+	+		+			+	+	+
Cocanougher, 1993	101	+		+	+	+	+		+			+	+	+
Stempfle, 1995	34			+	+	+					+			+
Arbustini, 1997	258	+	+	+	+		+	+		+				+
Hornick, 1997	534	+	+	+	+	+	+	+		+				+
Peraira, 2007	162	+	+	+	+	+		+		+	+	+	+	+

EIC: ecografía intracoronaria, EVI: enfermedad vascular del injerto, RAg: rechazo agudo del injerto, Superv: supervivencia

En 1992, Costanzo-Nordin¹²⁰ no halló relación entre disparidad HLA y EVI en un grupo de 154 pacientes, aunque detectó una tendencia a mayor incidencia de EVI (diagnosticada por coronariografías) en receptores con disparidad completa de HLA-DR. Una conclusión del estudio fue la necesidad de desarrollar una inmunosupresión suficientemente efectiva para contrarrestar los efectos deletéreos de la incompatibilidad en términos de rechazo agudo y EVI, pues la tipificación prospectiva para implantar los órganos más compatibles no era factible por la necesidad de tiempos de isquemia breves. Un año más tarde, Cocanougher et al¹¹⁹ analizaron la relación entre disparidad HLA y la aparición de EVI (diagnosticada con coronariografías o en necropsia) en 101 receptores de trasplante cardíaco. No se detectó relación entre ambas, aunque los autores observaron que los fallecidos presentaban mayor incompatibilidad que los pacientes con supervivencia prolongada, a diferencia de nuestro estudio. De nuevo, la inmunosupresión de finales de los 80 y la falta de EIC para el diagnóstico de la EVI contrastan con nuestro trabajo. A mediados de los 90, Arbustini et al¹³⁷ comunicaron una correlación estadísticamente significativa entre el número de incompatibilidades HLA-B y el desarrollo de EVI (diagnosticada por coronariografías). Los resultados llevaron a iniciar un protocolo de seguimiento angiográfico en receptores con 2 incompatibilidades HLA-B. Otro estudio con coronariografías periódicas (tras 1, 2 y 4 años del trasplante) en 50 pacientes chinos fue publicado en 1999 por Hsu et al¹³⁸. En la mayoría (n=47) se hizo tipificación HLA completa de donante y receptor. Un resultado llamativo fue el bajo grado de disparidad HLA (el 15% de receptores tenía 2 ó menos incompatibilidades), en contraposición a series coetáneas de países occidentales, lo que parece ser reflejo de una población con antígenos HLA más homogéneos. La escasa incidencia de EVI (2% a los 4 años, claramente inferior a la comunicada por Costanzo et al⁴³ un año antes) se atribuyó, entre otros factores, al menor grado de disparidad HLA observado, aunque cabe decir que no se analizó, a diferencia de nuestro trabajo, la relación entre disparidad HLA y desarrollo de EVI.

En 1997, Hornick et al¹³⁹ estudiaron la relación entre el grado de disparidad HLA y el tiempo transcurrido hasta la aparición de EVI en un grupo de 534 pacientes, con tipificación HLA completa en donantes y receptores (principalmente mediante técnicas serológicas). Se diagnosticó la EVI con coronariografías anuales. No se halló relación entre la disparidad HLA o la presencia de determinados antígenos y el desarrollo de la enfermedad. Se concluyó que otros mecanismos, tanto inmunológicos como no inmunológicos, podrían contribuir a su aparición. Este trabajo presenta varias similitudes respecto al nuestro. En ellas destaca la tipificación HLA completa (clase I y II) de donante y receptor, el estudio de la correlación entre disparidad HLA y la presencia de determinados antígenos en los donantes o los receptores con el desarrollo de EVI angiográfica (precoz y tardía) y el seguimiento prolongado postrasplante. También son similares los resultados, aunque debemos recordar que, a diferencia de nuestro trabajo, no se estudió la EVI mediante EIC ni se analizó la relación entre disparidad HLA y manifestaciones clínicas de la enfermedad.

La primera descripción de la relación entre incompatibilidad HLA y EVI diagnosticada por EIC se realizó por Stempfle et al¹²¹ a mediados de los 90 en un grupo de 34 pacientes. La tipificación HLA de clase I se realizó mediante técnicas serológicas, y el de clase II con técnicas de DNA. Se realizaron coronariografías y EIC anualmente. Pese al reducido número de pacientes del trabajo, se observó que una mayor disparidad HLA se asociaba a un incremento del grado de EVI y del porcentaje de receptores que la presentaban.

En resumen, de la revisión de la literatura podemos concluir que, aunque en series con regímenes de inmunosupresión antiguos no se observaba una correlación entre disparidad HLA y desarrollo de EVI, a partir de la segunda mitad de los años 90 algunos trabajos sí hallaron dicha correlación. Únicamente cuando se utilizan herramientas extremadamente sensibles para detectar la enfermedad como la EIC, empleada en nuestra serie, parece existir una tendencia a una asociación (que no alcanza la significación estadística), entre la

presencia de formas de EVI con menor relevancia clínica y mayor disparidad HLA. La falta de correspondencia entre la frecuencia de lesiones angiográficas o en EIC (elevada) y la incidencia de EVI clínica (baja) es común en todas las series. Esta discordancia es debida a que la EIC es muy sensible (detecta fases muy tempranas de la enfermedad, con coronariografías aún normales) y a que la denervación del corazón trasplantado hace que estos pacientes no presenten angina ni ningún otro de los síntomas clínicos habituales en la coronariopatía. Debemos tener presente que, a diferencia de nuestro trabajo, en la mayor parte de los estudios descritos se analizó únicamente la relación entre disparidad HLA y EVI diagnosticada por técnicas de imagen, independientemente de la repercusión clínica de la enfermedad. Por otra parte, no todos los trabajos contaron con tipificación HLA completa de clase I y II y, en caso de disponer de éste, no siempre analizaron por separado su relación con la aparición de EVI. Estos dos hechos pueden condicionar la interpretación de los resultados con fines prácticos, dada la heterogeneidad en los métodos empleados.

La explicación probable de los hallazgos de estos trabajos conjuga varios factores. En primer lugar, los cambios en la inmunosupresión (más intensa en fases iniciales, con reducción posterior cuando el riesgo de rechazo agudo del injerto decrece). Por otra parte, la patogenia multifactorial de la EVI (con factores inmunológicos^{56-59,61,63,64,67,68,70,71} y no inmunológicos^{42-44,46-48,50,51,55}, de modo que la disparidad HLA sería un condicionante más dentro de una constelación de ellos). Finalmente, debemos tener en cuenta el efecto de las medidas de prevención de la enfermedad que han ido instaurándose progresivamente. Éstas últimas consisten, entre otras, en el uso sistemático de estatinas desde mediados de los años 90, el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, la reducción de la incidencia de rechazo agudo (0,8-1,2 episodios/paciente en los años 90¹⁴⁰, 0,5-0,6 episodios/paciente en series actuales¹⁴¹ y la profilaxis y el tratamiento eficaz de la enfermedad por citomegalovirus y virus de la hepatitis C. Aunque no se ha demostrado cuál

es la contribución de cada uno de estos factores en la prevención de la EVI, en su conjunto han mejorado considerablemente el pronóstico de la enfermedad en los últimos años¹⁴²

Disparidad HLA y supervivencia postrasplante cardíaco

A lo largo del seguimiento se produjeron un total de 19 fallecimientos (12% de los pacientes) por todas las causas, la más frecuente de las cuales fue la EVI. Al excluir los pacientes fallecidos en el primer año tras la intervención, por no haber podido desarrollar dicha enfermedad, podemos conocer mejor el peso específico de ésta en la mortalidad de los receptores de trasplante cardíaco. Obtuvimos, lógicamente, una curva de supervivencia condicionada (en la que la supervivencia a los 2 años fue del 96%, a los 5 años del 93% y a los 10 años del 82%), diferente de las publicadas por otros grupos entre 1987 y 1999, que estudiaron la supervivencia desde el momento del trasplante.

Como se comentó, fallecieron 7 pacientes (37% del total de exitus) a causa de EVI. El grado de disparidad HLA total no influyó en la mortalidad por esta causa. El hecho de que la proporción de fallecidos entre los pacientes con 1 ó 2 incompatibilidades de clase II (5% y 3%, respectivamente) fuese inferior a la de aquéllos sin incompatibilidades (1 de 5: 20%), no es acorde con lo esperado y es quizá atribuible al escaso tamaño muestral del último grupo.

En nuestro trabajo, grados superiores de incompatibilidad total no se asociaron con una menor supervivencia postrasplante. Igualmente, los pacientes con más incompatibilidades de clase I presentaron una supervivencia idéntica a la de los menos incompatibles. En pacientes con más incompatibilidades de clase II la supervivencia fue inferior a los 10 años (79% frente a 89%) aunque sin alcanzar significación estadística. Clásicamente se había postulado que una mayor disparidad HLA entre donante y receptor conllevaba una menor supervivencia postrasplante^{28,31-35}. Algunos trabajos publicados desde mediados de los años 90, como los de Keogh¹⁴³, Poli¹⁴⁴, Park¹⁴⁵ y, más recientemente (2003), por el grupo de Stanford¹²², no han demostrado dicha asociación. Las posibles causas de la

falta de efecto de la disparidad HLA que se proponen en este último trabajo, son el mejor conocimiento de los aspectos inmunológicos del trasplante que llevó a una diferente inmunosupresión y a optimizar la prevención y el tratamiento de las complicaciones postrasplante (rechazo agudo, infecciones, tumores y EVI). Entre los trabajos clásicos favorables a la asociación entre mayor disparidad HLA y menor supervivencia postrasplante destaca el estudio publicado en 1999 por Sheldon et al³¹ con 261 pacientes con tipificación HLA completa. Los pacientes con 4 incompatibilidades HLA de clase I presentaron una supervivencia actuarial inferior a los receptores con 0-3 incompatibilidades. No obstante, como en nuestro trabajo, dicha significación desaparece al analizar los pacientes con supervivencia superior a un año (supervivencia condicionada). Se justificó este hecho debido a que, con el tiempo, se reduce el número de células presentadoras de antígeno del donante (que estimulan a los linfocitos T que, a su vez, intervienen en los mecanismos de citotoxicidad del rechazo agudo y de la EVI). En el primer año postrasplante, se observan más células presentadoras de antígeno del donante, responsables de una mayor cantidad de episodios de rechazo agudo del injerto y una menor supervivencia en los pacientes con grados superiores de incompatibilidad de clase I en comparación con receptores más compatibles. Respecto a la disparidad HLA de clase II (HLA-DR), en dicho estudio la supervivencia condicionada fue inferior a los 7 años en los receptores con 2 incompatibilidades respecto a los que tenían 0-1 (70% frente a 83%, $p < 0.05$). Este hecho se explicó por la mayor incidencia de rechazo agudo en pacientes con más disparidades HLA-DR y su implicación en una menor supervivencia a largo plazo, como ya observaron Smith et al²⁸. Recientemente, Kaczmarek et al¹⁴⁶ también han comunicado una menor supervivencia a largo plazo en trasplantes con mayor disparidad DR (68.1% con 2 incompatibilidades, 79% con 1 incompatibilidad, 90% sin incompatibilidades, $p < 0.05$).

Incompatibilidad HLA y rechazo agudo del injerto

También analizamos la posible relación entre el número de incompatibilidades HLA y la incidencia de episodios de rechazo agudo del injerto que precisaron tratamiento inmunosupresor adicional (grado 3A de la clasificación de la ISHLT y superiores). Determinamos tanto el número total de incompatibilidades HLA, como el número específico de ellas de clase I y II. La disparidad HLA de clase II se asoció a mayor número de episodios de rechazo agudo (de acuerdo con el papel clave de las moléculas HLA de clase II en la respuesta alógena, como se comentó en la introducción), al igual que en estudios de otros autores^{27,28}. Aunque sin diferencias estadísticamente significativas, en términos absolutos la media de episodios de rechazo del injerto que precisaron tratamiento intensivo fue ligeramente superior en pacientes que presentaban mayor disparidad HLA total (4 ó más incompatibilidades). Mientras que la EVI o la supervivencia tienen influencias multifactoriales, es lógico que el rechazo agudo del injerto mantenga una relación más clara con la disparidad HLA, ya que es su origen es directamente inmunológico.

Diversos trabajos²⁶⁻³² han estudiado la relación entre disparidad HLA e incidencia de rechazo agudo del injerto. A principios de los 90, Zerbe et al²⁷ evidenciaron mayor incidencia de rechazo celular en donantes y receptores con más incompatibilidades HLA-A, B, DR y DQ. Más tarde, estudios con más de 1.000 pacientes^{28,29} obtuvieron resultados similares. En 1997, un trabajo preliminar de nuestro centro con los primeros 165 trasplantes cardíacos¹⁴⁷, en el periodo 1985-1995, mostró que pacientes con grados superiores de rechazo agudo presentaban más incompatibilidades HLA (4.66 ± 1 frente a 4.06 ± 1.1 , $p < 0.01$). En aquella época se realizaba tipificación HLA principalmente mediante técnicas serológicas y la inmunosupresión era diferente, menos individualizada.

Limitaciones del estudio

Podría argumentarse que el tamaño muestral final ($n=162$) es algo reducido, especialmente para el estudio de subgrupos poblacionales. Para explicar esto debemos tener en cuenta, en primer lugar, que la generalización de las técnicas de DNA en nuestro centro a partir de 1993 estableció la inclusión de pacientes desde ese año, puesto que con anterioridad la determinación del número de incompatibilidades HLA de clase II existentes entre donante y receptor era menos exacta. De esta forma, de los 588 pacientes trasplantados entre septiembre de 1984 y octubre de 2002 sólo pudieron analizarse los 232 sometidos a trasplante desde 1993. Por otra parte, los fallos históricos en la recogida de datos o muestras en los trasplantes urgentes o la falta de envío de los mismos en varios donantes procedentes de otros centros han impedido una tipificación HLA completa en donante y receptor en algunos casos posteriores a este año. Por último, la supervivencia superior a un año, necesaria para poder desarrollar EVI, limitó el número de pacientes del estudio a 162. No obstante, en el contexto del trasplante cardíaco es un número considerable de pacientes. Como muestra la tabla 13, la mayoría de las series incluyen, como la nuestra, entre 50 y 250 casos. Desde un punto de vista práctico, únicamente estudios multicéntricos con homogeneidad en los métodos y recogida exhaustiva de datos podrían proporcionar en un futuro series con un número superior de pacientes.

En concordancia con otros trabajos, dividimos los pacientes en dos grupos según el número de incompatibilidades HLA entre donante y receptor; uno con 3 ó menos incompatibilidades ($n=27$), y otro con 4 ó más ($n=135$). Como la selección de receptores se hizo por criterios clínicos, no existe un grupo numeroso de trasplantes verdaderamente compatibles (sólo un paciente presentó 5 ó 6 identidades HLA), cuya evolución sería muy informativa. La mayor parte del grupo llamado “compatible” presentaba 3 incompatibilidades (número que se considera elevado). Aunque fijar este punto de corte

permitió que las diferencias de tamaño entre ambos grupos no fuesen muy grandes (y facilitó la comparación estadística), fue a costa de que el grupo más compatible no lo fuera tanto. Cabe decir, no obstante, que esta limitación está presente en otros estudios publicados con anterioridad, incluyendo el Registro de la ISHLT.

A diferencia de otras series con coronariografías sistemáticas cada año, la valoración de la presencia de lesiones coronarias mediante coronariografías y EIC en los receptores de trasplante cardíaco de nuestro trabajo se realizó ante la sospecha de EVI y, rutinariamente, a los 10 años de la intervención. Estos criterios determinaron que sólo se hayan llevado a cabo coronariografías en casi un tercio de los pacientes de la serie. Pensamos, no obstante, que el umbral de sospecha clínica para realizar las técnicas diagnósticas era muy bajo (como alteraciones de la repolarización o aparición de extrasístoles en el electrocardiograma). Por otra parte, al tratarse de una enfermedad rápidamente progresiva desde el momento de la aparición de los síntomas pensamos que, dado lo prolongado del seguimiento (que supera el de estudios multicéntricos previos^{33,34}), es poco probable que hayan quedado sin detectar pacientes con EVI significativa. Creemos importante recordar que en el 94% de pacientes sometidos a coronariografías se realizó también EIC. La utilidad de la valoración sistemática de los pacientes mediante técnicas de imagen es un aspecto muy discutido. A principios de los años 70, el grupo de la Universidad de Stanford introdujo la práctica de coronariografías anuales en el seguimiento rutinario de los receptores de trasplante cardíaco⁸. Desde entonces, se consideró el principal método diagnóstico de la EVI. Sin embargo, la falta de sensibilidad para detectar lesiones coronarias en fases iniciales o, incluso, finales (con confirmación necrópsica en ocasiones) ha puesto en duda la utilidad de esta estrategia. Por otra parte, debemos tener en cuenta que la práctica anual de coronariografías en centros como el nuestro, con grandes series de receptores de trasplante cardíaco en seguimiento, incrementaría notablemente la carga asistencial en las unidades de hemodinámica, que

manejan actualmente un gran volumen de pacientes sometidos a procedimientos diagnósticos y terapéuticos. El beneficio de realizar EIC anuales en términos de mayor número de diagnósticos de EVI se contrapone, como ocurre con las coronariografías, con una mayor carga asistencial, difícil de soportar en la mayor parte de unidades de hemodinámica. En nuestro centro, con más de 400 receptores de trasplante cardíaco en seguimiento actualmente, se ha establecido un protocolo con realización de EIC cada 5 años, lo que permitirá una mejor aproximación diagnóstica con una presión asistencial no desbordante.

Consideraciones finales

El hallazgo principal de nuestro estudio es la escasa influencia del grado de incompatibilidad HLA entre donantes y receptores de trasplante cardíaco en la aparición de EVI, sobre todo con manifestaciones clínicas, y en la supervivencia de los pacientes.

Históricamente, en el trasplante renal se ha priorizado la implantación de órganos altamente histocompatibles, para evitar la respuesta alógena del receptor y mejorar los resultados¹⁴⁸. En general se busca una buena compatibilidad de clase II y, a ser posible, de HLA-B, y se da menos importancia al HLA-A¹⁴⁹. Las técnicas de tipificación serológicas y/o de DNA, como vimos, requieren un tiempo para su realización. Todas las consideraciones sobre un potencial beneficio del emparejamiento HLA donante-receptor se basan en que la viabilidad del injerto renal puede mantenerse durante más de 24 horas con almacenamiento simple en hipotermia, lo que permite la tipificación HLA y la determinación de incompatibilidades entre donante y receptor. No obstante, el reciente trabajo de Roberts et al¹³², con más de 70.000 pacientes en lista de espera de trasplante renal, ha demostrado que sin tener en cuenta la tipificación HLA-A y B puede incrementarse el número de trasplantes, sin reducción sustancial de la supervivencia del injerto. Esto apoya las conclusiones de nuestro estudio, en una época en la que ha cambiado la inmunosupresión y existe un mejor

conocimiento sobre la prevención y el tratamiento de las complicaciones postrasplante que ha contribuido a mejorar los resultados a corto y largo plazo.

El injerto cardíaco, a diferencia del renal, se mantiene viable durante menos tiempo (habitualmente hasta 4 horas, con un máximo de 6). Por ello, en épocas en que se pensaba que el emparejamiento HLA era clínicamente trascendente (en base a los resultados del trasplante renal), se buscó acortar el tiempo de tipificación HLA en el donante. Como se ha explicado, las técnicas serológicas requieren unas 4 horas para la tipificación HLA-A y B y alrededor de 6 horas para el HLA-DR, mientras que las técnicas de DNA (PCR-SSP) consumen entre 3 y 5 horas. Smith et al¹⁵⁰ publicaron en 1997 un trabajo con 120 trasplantes de órganos intratorácicos (67 corazones y 53 corazones y/o pulmones) donde intentaron la tipificación HLA-DR prospectiva de los donantes, lo que se consiguió en el 65% de los centros donantes. El tiempo medio entre tipificación HLA y el trasplante fue superior a 7 horas y 45 minutos. El estudio no ofrece datos sobre rechazo agudo, EVI ni supervivencia. Otra estrategia era la propuesta por Ketheesan et al¹⁵¹ en su revisión de 1999, donde consideraron que la aplicabilidad de las técnicas podría aumentar cuando se perfeccionasen los dispositivos “puente” al trasplante (asistencias ventriculares), se dispusiese de mejores técnicas de perfusión para preservar los órganos y se implementase el transporte de los mismos. En espera de dichas “mejoras”, propugnaban utilizar una técnica rápida con determinación cuantitativa del grado de histocompatibilidad donante-receptor. Años antes los autores habían desarrollado la técnica “block matching”, que requiere unas 2 horas para determinar la compatibilidad en el trasplante de médula ósea¹⁵². Hasta ahora, ni la citada técnica ni otras de similar duración se han implantado en el trasplante cardíaco. En el escenario actual, varios años tras el trabajo de Ketheesan y pese al perfeccionamiento de las asistencias ventriculares, las técnicas de perfusión y el transporte de órganos, la tipificación HLA de receptor y donante completo pretrasplante no parece factible por el alto riesgo de

fallo primario del injerto asociado a tiempos de isquemia prolongados. Por otro lado, el incremento progresivo de las indicaciones de trasplante urgente¹² requeriría que el tipaje fuese aún más rápido, lo que en la práctica significa la imposibilidad de su realización, a no ser que se efectúe con sangre periférica previamente a la extracción de órganos.

Las consideraciones anteriores justifican que se haya aceptado no emparejar a receptores y donantes en función del grado de compatibilidad HLA. En receptores con mayor incompatibilidad podría, de aceptarse la trascendencia de este hecho, implementarse selectivamente el diagnóstico precoz de la EVI (con un seguimiento más estrecho mediante coronariografías y EIC frecuentes), aplicar otras técnicas diagnósticas (como la determinación de los niveles plasmáticos de proteína C reactiva¹⁵³) e individualizar la terapia inmunosupresora en función de la probabilidad de desarrollar la enfermedad (con fármacos que inciden más en sus mecanismos fisiopatológicos, como sirolimus¹¹¹⁻¹¹³ o everolimus¹¹⁴). Por el contrario, nuestro estudio y otros recientes¹⁵⁴ muestran que el grado de compatibilidad entre donante y receptor no influye de manera importante en el pronóstico postrasplante, por lo que no estaría justificada una conducta diagnóstica o terapéutica más agresiva en los subgrupos más incompatibles.

Se están abriendo nuevos horizontes en el manejo postrasplante cardíaco, con una inmunosupresión suficientemente efectiva que evita un exceso de episodios de rechazo agudo (que aumenten el riesgo de EVI) y contrarresta en gran medida los efectos de la disparidad HLA sobre el pronóstico de los pacientes. Podría argumentarse que una inmunosupresión potente en fases iniciales puede incrementar la incidencia de infecciones, tumores y EVI en el seguimiento a muy largo plazo. Los nuevos fármacos (sirolimus, everolimus) con efecto antiproliferativo, y la terapia de inducción más selectiva (anticuerpos antiCD25) quizá puedan reducir aún más la incidencia de EVI en el futuro sin contrapartidas tardías.

En definitiva, apoyados en los resultados de nuestro trabajo y de otros estudios recientes creemos que en el trasplante cardíaco no estaría justificada la selección de los órganos con el fin de trasplantar aquéllos menos incompatibles con un determinado receptor, puesto que no parece que ello reduzca la incidencia de EVI ni mejore el pronóstico vital de los pacientes. También parece ser innecesaria una estrategia de especial vigilancia en pacientes con mayor grado de incompatibilidad HLA. A la inversa, queda por determinar si trasplantes con compatibilidades excepcionalmente altas siguen un curso más favorable que permita usar pausas de inmunosupresión menos agresivas.

6. CONCLUSIONES

- 1) La distribución de incompatibilidades HLA entre los receptores y donantes de trasplante cardíaco de nuestra serie es similar a la descrita en otros trabajos y en registros internacionales.
- 2) La incidencia de enfermedad vascular del injerto es elevada cuando el diagnóstico se basa en la ecografía intracoronaria, pero este diagnóstico tuvo trascendencia clínica sólo en un porcentaje pequeño de receptores.
- 3) Mayor grado de incompatibilidad HLA no predispuso al desarrollo de formas clínicas de enfermedad vascular del injerto, aunque se asoció débilmente con la aparición de signos de esta enfermedad definidos por técnicas de imagen.
- 4) Mayor incompatibilidad entre donante y receptor no conllevó menor supervivencia a los 10 años tras el trasplante.
- 5) Mayores grados de disparidad HLA de clase II, pero no de clase I, se asociaron a mayor incidencia de rechazo agudo del injerto.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1) www.piedrasdeica.com
- 2) www.alterguia.com
- 3) Reitz BA. The History of Heart and Heart-Lung Transplantation. En Baumgartner WA, Reitz BA, Achuff SC Eds. Heart and Lung Transplantation. W.B. Saunders Company. 1990. Philadelphia. Pags 1-14
- 4) Cooper DKC. Experimental Development and Early Clinical Experience. En Cooper DKC, Miller LW, Patterson GA Eds. The Transplantation and Replacement of Thoracic Organs. 2nd Edition. Kluwer Academic Publishers. Dodrecht. 1996. Pags 153-60.
- 5) George JF. History of Cardiac Transplantation. En Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC Eds. Heart Transplantation. Churchill Livingstone. Philadelphia. 2002. Pags 3-13.
- 6) Miniati DN, Robbins RC, Reitz BA. Heart and Heart-Lung Transplantation. En Braunwald E, Zipes DP, Libby P Eds. Heart Disease. 6th Edition. W.B. Saunders Company 2001. Philadelphia. Vol 1. Pags 615-34.
- 7) Hunt SA, Schroeder JS, Berry GJ. Trasplante cardíaco, apoyo ventricular mecánico y biopsia endomiocárdica. En Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King III SB, Wellens HJJ Eds. Hurst. El Corazón. 10^a Edición. McGraw-Hill-Interamericana de España, S.A.U. Madrid 2002. Pags 741-64.
- 8) Benza RL, Talla J. Cardiac Allograft Vasculopathy (Chronic Rejection). En Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC Eds. Heart Transplantation. Churchill Livingstone. Philadelphia. 2002. Pags 615-65.

- 9) Young JB. Cirugía, sistemas de asistencia y trasplante cardíaco para la insuficiencia cardíaca. En Crawford MH, DiMarco JP Eds. *Cardiología*. Ediciones Harcourt, S.A. 2002. Pags 5.8.1-5.8.14.
- 10) Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical Aspects of Heart Failure: High-Output Failure; Pulmonary Edema. En Braunwald E, Zipes DP, Libby P Eds. *Heart Disease*. 6th Edition. W.B. Saunders Company. 2001. Philadelphia. Vol 1. Pags 534-561.
- 11) Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Deng MC, Keck BM et al. Registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: Twenty-second Official Adult Heart Transplant Report 2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:945-55.
- 12) Almenar L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XVI Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante Cardíaco y Otras Alternativas Terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología (Años 1984-2004). *Rev Esp Cardiol* 2005;58(11):1310-7.
- 13) Naftel DC, Brown RN. Survival After Heart Transplantation. En Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC Eds. *Heart Transplantation*. Churchill Livingstone. Philadelphia 2002. Pags 587-614.
- 14) George JF. Immunology in Relation to Cardiac Transplantation. En Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC Eds. *Heart Transplantation*. Churchill Livingstone. Philadelphia 2002. Pags 14-56.
- 15) Klein J, Sato A. The HLA system. *N Engl J Med* 2000;343:702-9.
- 16) George JF. Pretransplant Immunologic Evaluation and Management. En Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC Eds. *Heart Transplantation*. Churchill Livingstone. Philadelphia 2002. Pags 232-51.

- 17) Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS Eds. Cellular and Molecular Immunology. 4th Edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia 2000. Pags 363-83.
- 18) Du Toit ED, Oudshoorn M, Smith DM. Pretransplant Immunological Considerations. En Cooper DKC, Miller LW, Patterson GA Eds. The Transplantation and Replacement of Thoracic Organs. 2nd Edition. Kluwer Academic Publishers. Dodrecht 1996. Pags 43-55.
- 19) Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2002. Tissue Antigens 2002;60:407-64.
- 20) Rozemuller EH, Tilanus MG. A computerized method to predict the discriminatory properties for class II sequencing based typing. Hum Immunol 1996;46:27-34.
- 21) Roitt I, Brostoff J, Male D Eds. Immunology. 5th Edition. Mosby International Ltd. Philadelphia 1998. Pags 107-19.
- 22) Sayegh MH, Salomon DR. Immunobiology of Allograft Destruction. En Cooper DKC, Miller LW, Patterson GA Eds. The Transplantation and Replacement of Thoracic Organs. 2nd Edition. Kluwer Academic Publishers. Dodrecht 1996. Pags 57-67.
- 23) Gould DS, Auchincloss H Jr. Direct and indirect recognition: the role of MHC antigens in graft rejection. Immunology Today 1999;20:77-82.
- 24) Klein J, Sato A. The HLA system. N Engl J Med 2000;343:782-6.
- 25) Bradley BA. The role of HLA matching in transplantation. Immunology Letters 1991;29:55-9.

- 26) DiSesa VJ, Kuo PC, Horvath KA, Mudge GH, Collins JJ Jr, Cohn LH. HLA histocompatibility affects cardiac transplant rejection and may provide one basis for organ allocation. *Ann Thorac Surg* 1990;49:220-3.
- 27) Zerbe TR, Arena VC, Kormos RL, Griffith BP, Hardesty RL, Duquesnoy RJ. Histocompatibility and other risk factors for histological rejection of human cardiac allografts during the first three months following transplantation. *Transplantation* 1991;52:485-90.
- 28) Smith JD, Rose ML, Pomerance A, Burke M, Yacoub MH. Reduction of cellular rejection and increase in longer-term survival after heart transplantation after HLA-DR matching. *Lancet* 1995;346:1318-22.
- 29) Jarcho J, Naftel DC, Shroyer TW, Kirklin JK, Bourge RC, Barr ML et al. Influence of HLA mismatch on rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:583-95.
- 30) Itescu S, Tung TC, Burke EM, Weinberg AD, Mancini D, Michler RE et al. An immunological algorithm to predict risk of high-grade rejection in cardiac transplant recipients. *Lancet* 1998;352:263-9.
- 31) Sheldon S, Yonan NA, Aziz TN, Hasleton PS, Rahman AN, Deiraniya AK et al. The influence of histocompatibility on graft rejection and graft survival within a single center population of heart transplant recipients. *Transplantation* 1999;68:515-9.
- 32) Frist WH, Oyer PE, Baldwin JC, Stinson EB, Shumway NE. HLA compatibility and cardiac transplant recipient survival. *Ann Thorac Surg* 1987;44:242-6.

- 33) Opelz G, Wujciak T. The Influence of HLA Compatibility on Graft Survival after Heart Transplantation. The Collaborative Transplant Study. *N Engl J Med* 1994;330:816-9.
- 34) Hosenpud JD, Edwards EB, Hung-Mo Lin, Daily P. Influence of HLA Matching on Thoracic Transplant Outcomes. *Circulation* 1996;94:170-4.
- 35) Opelz G, Wujciak T, Dohler B, Scherer S, Mytilineos J. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. *Rev Immunogenet* 1999;1:334-42.
- 36) Quantz MA, Bennett LE, Meyer DM, Novick RJ. Does human leukocyte antigen matching influence the outcome of lung transplantation? An analysis of 3.549 lung transplantations. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:473-9.
- 37) Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology* 1998;28:638-45.
- 38) Viste A, Moudry-Munns K, Sutherland DE. Prognostic risk factors for graft failure following pancreas transplantation: results of multivariate analysis of data from International Pancreas Transplant Registry. *Transpl Int* 1990;3:98-102.
- 39) Oni AA, Ray J, Hosenpud JD. Coronary venous intimal thickening in explanted cardiac allografts. Evidence demonstrating that transplant coronary artery disease is a manifestation of a diffuse allograft vasculopathy. *Transplantation* 1992;53:1247-51
- 40) Liu G, Butany J. Morphology of graft arteriosclerosis in cardiac transplant recipients. *Hum Pathol* 1992;23:768-73.

- 41) Arkonac B, Hosenpud JD. Pathogenesis of Cardiac Allograft Vasculopathy (Chronic Rejection). En Cooper DKC, Miller LW, Patterson GA Eds. The Transplantation and Replacement of Thoracic Organs. 2nd Edition. Kluwer Academic Publishers. Dodrecht 1996. Pags 153-60.
- 42) Sharples LD, Caine N, Mullins P, Scott JP, Solis E, English TA et al. Risk factor analysis for the major hazards following heart transplantation—rejection, infection, and coronary occlusive disease. *Transplantation* 1991;52:244-52.
- 43) Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, Heilman JK, Boehmer JP, Brozena SC et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multiinstitutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *Cardiac Transplant Research Database. J Heart Lung Transplant* 1998;17:744-53.
- 44) Munoz E, Lonquist JL, Radovancevic B, Baldwin RT, Ford S, Duncan JM, Frazier OH. Long-term results in diabetic patients undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:943-9.
- 45) Olivari MT, Homans DC, Wilson RF, Kubo SH, Ring WS. Coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving triple-drug immunosuppressive therapy. *Circulation* 1989;80 (Suppl. III):111-5.
- 46) Winters GL, Kendall TJ, Radio SJ, Wilson JE, Costanzo-Nordin MR et al. Posttransplant obesity and hyperlipidemia: major predictors of severity of coronary arteriopathy in failed human heart allografts. *J Heart Lung Transplant* 1990;9:364-71.
- 47) Gupta A, Moustapha A, Jacobsen D, Goormastic M, Tuzcu EM, Hobbs R et al. High homocysteinemia, low folate and low vitamin B6 concentration:

- prevalent risk factors for vascular disease in heart transplantation recipients. *Transplantation* 1998;65:544-50.
- 48) Ambrosi P, Garcon D, Riberi A, Habib G, Barlatier A, Kreitmann B et al. Association of mild hiperhomocysteinemia with cardiac graft vascular disease. *Atherosclerosis* 1998;138:347-50.
- 49) Kutscha I, Pethig K, Struber M, Dieterich C, Harringer W, Haverich A. Homocysteine-a treatable risk factor for allograft vascular disease after heart transplantation? *J Heart Lung Transplant* 2001;20:743-6.
- 50) Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989;261:3561-6.
- 51) McGiffin DC, Savunen T, Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, Paine TD et al. Cardiac transplant coronary artery disease. A multivariable analysis of pretransplantation risk factors for disease development and morbid events. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:1081-9.
- 52) Luckraz H, Parameshwar J, Wreghitt T, Wallwork J, Large S. Does CMV status influence acute and chronic rejection in heart transplantation during the ganciclovir prophylaxis era? *J Heart Lung Transplant* 2002;21 (abstr):111-2.
- 53) Aziz T, Burgess M, Rahman AN, Campbell CS, Yonan N. Cardiac transplantation for cardiomyopathy and ischemic heart disease: differences in outcome up to 10 years. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:525-33.
- 54) Sharples LD, Jackson CH, Parameshwar J, Wallwork J, Large SR. Diagnostic accuracy of coronary angiography and risk factors for post-heart-transplant cardiac allograft vasculopathy. *Transplantation* 2003;76:679-82.

- 55) Yamani MH, Haji SA, Starling RC, Tuzcu EM, Ratliff NB, Cook DJ. Myocardial Ischemic-Fibrotic Injury After Human Heart Transplantation Is Associated With Increased Progression of Vasculopathy, Decreased Cellular Rejection and Poor Long-Term Outcome. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:970-7.
- 56) Bourge RC, Rodríguez ER, Tan CD. Cardiac Allograft Rejection. En Kirklín JK, Young JB, McGiffín DC Eds. *Heart Transplantation*. Churchill Livingstone. Philadelphia 2002. Pags 464-520.
- 57) Hammond EH, Yowell RL, Price GD, Menlove RL, Olsen SL, O'Connell JB et al. Vascular rejection and its relationship to allograft artery disease. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:S111-9.
- 58) Taylor DO, Yowell RL, Kfoury AG, Hammond EH, Renlund DG. Allograft Coronary Artery Disease: Clinical Correlations with Circulating Anti-HLA Antibodies and the Immunohistopathologic Pattern of Vascular Rejection. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:518-21.
- 59) Cherry R, Nielsen H, Reed E, Reemtsma K, Suciú-Foca N, Marboe CC. Vascular (humoral) rejection in human cardiac allograft biopsies: relation to circulating anti-HLA antibodies. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:24-9.
- 60) Mehra MR, Uber PA, Uber WE, Scott RL, Park MH. Allosensitization in heart transplantation: implications and management strategies. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:153-8.
- 61) Petrossian GA, Nichols AB, Marboe CC, Sciacca R, Rose EA, Smith CR et al. Relation between survival and development of coronary artery disease and anti-HLA antibodies after cardiac transplantation. *Circulation* 1989;80:III122-5.

- 62) Rose EA, Pepino P, Barr ML, Smith CR, Ratner AJ, Ho E et al. Relation of HLA antibodies and graft atherosclerosis in human cardiac allograft recipients. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:S120-3.
- 63) Fredrich R, Toyoda M, Czer LS, 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.
- 64) Rose ML. Role of antibodies in transplant-associated cardiac allograft vasculopathy. *Z Kardiol.* 2000;89(Suppl 9):IX/11-5.
- 65) Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant* 1990;9:587-93.
- 66) Stovin PG, Sharples LD, Schofield PM, Cary NR, Mullins PA, English TA et al. Lack of association between endomyocardial evidence of rejection in the first six months and the later development of transplant-related coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:110-6.
- 67) Uretsky BF, Murali S, Reddy PS, Rabin B, Lee A, Griffith BP et al. Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 1987;76:827-34.
- 68) Schutz A, Kemkes BM, Kugler C, Angermann C, Schad N, Rienmuller R et al. The influence of rejection episodes on the development of coronary artery disease after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990;4:300-7.

- 69) Young JB, Windsor NT, Kleiman NS, Lowry R, Cocanougher B, Lawrence EC. The relationship of soluble interleukin-2 receptor levels to allograft arteriopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:S79-S82.
- 70) Mehra MR, Ventura HO, Chambers R, Collins TJ, Ramee SR, Kates MA et al. Predictive model to assess risk for cardiac allograft vasculopathy: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1537-44.
- 71) Ventura HO, Kirklin JK, Eisen H, Michler R, Clemson B. The combined impact of pretransplant risk factors and rejection frequency and severity on the prevalence of post transplant coronary vasculopathy (abstract). *J Heart Lung Transplant* 1997;16:66.
- 72) Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, Silverman JF, Hunt SA. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:334-40.
- 73) Rendlund DG, Taylor DO. Cardiac Transplantation. En Topol E Ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd Edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2002. Pags 1915-33.
- 74) Nitkin R, Hunt S, Schroeder J. Accelerated atherosclerosis in a cardiac transplant patient. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:243-5.
- 75) Miller LW, Donahue T, Wolford T, Drury J. Diagnosis and Management of Cardiac Allograft Vasculopathy (Chronic Rejection). En Cooper DKC, Miller LW, Patterson GA Eds. *The Transplantation and Replacement of Thoracic Organs*. 2nd Edition. Kluwer Academic Publishers. Dodrecht 1996. Pags 333-45.

- 76) Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.
- 77) Segovia J. Update in Cardiac Allograft Vasculopathy. *Curr Opin Transplant* 2002;7:240-51.
- 78) St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, Valantine HA, Schroeder JS, Gao SZ et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In-vivo experience of “angiographically silent” intimal thickening. *Circulation* 1992;85:979-87.
- 79) Pinto FJ, St Goar FG, Gao SZ, Chenzbraun A, Fischell TA, Alderman EL et al. Immediate and one-year safety of intracoronary ultrasonic imaging. Evaluation with serial quantitative angiography. *Circulation* 1993;88:1709-14.
- 80) Pinto FJ, Chenzbraun A, Botas J, Valantine HA, St Goar FG, Alderman EL et al. Feasibility of serial intracoronary ultrasound imaging for assessment of progression of intimal proliferation in cardiac transplant recipients. *Circulation* 1994;90:2348-55.
- 81) Tuzcu EM, Di Mario C, Nissen SE. Intravascular Ultrasonography, Angioscopy, Doppler Flow, and Pressure Measurements. En Topol E EJ Ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd Edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2002. CD-ROM.
- 82) Roelandt JR, Serruys PW, Bom N, Gussenhoven WG, Lancee CT, ten Hoff H. Intravascular real-time, two-dimensional echocardiography. *Int J Card Imaging* 1989;4:63-7.

- 83) Crespo MG. Enfermedad vascular del injerto. Clínica y Diagnóstico. En Aula sobre Trasplantes de Órganos Sólidos. Rechazo crónico. ATOS 2. DRUG FARMA S.L. Madrid 2002. Pags 89-97.
- 84) Tobis JM, Mallery J, Mahon D, Lehmann K, Zalesky P, Griffith J et al. Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries in vivo. Analysis of tissue characterizations with comparison to in vitro histological specimens. *Circulation* 1991;83:913-26.
- 85) Valantine H, Pinto FJ, St Goar FG, Alderman EL, Popp RL. Intracoronary ultrasound imaging in heart transplant recipients: The Stanford Experience. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:S60-S64.
- 86) Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP, Hunt SA, Alderman EL, Schroeder JS et al. Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *Circulation* 1995;92:3445-52.
- 87) Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD, Smart FW, Collins TC, Ramee SR. Presence of severe intimal thickening by intravascular ultrasonography predicts cardiac events in cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:632-9.
- 88) Kapadia SR, Ziada KM, L'Allier PL, Crowe TD, Rincon G, Hobbs RE et al. Intravascular ultrasound imaging after cardiac transplantation: advantage of multivessel imaging. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:167-72.
- 89) Segovia J, Alonso-Pulpón L, Escaned J, Alfonso F, Flores A, Fernández-Ortiz A et al. Prognostic value of a new intravascular score in graft vessel disease. *J Heart Lung Transplant* 2001;20 (Abstr):151.

- 90) O'Grauhan J, Pazurek J, Lehmkuhl H, Hummel M, Pasic M, Weng YG et al. Donor-transmitted coronary atherosclerosis. *J Heart Lung Transplant* 2002;21 (abstr):62-3.
- 91) Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, Mc Carthy PM et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;103:2705-10.
- 92) Young JB, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, Clemson BS, Porter CB et al. Matching the heart donor and heart transplant recipient. Clues for successful expansion of the donor pool: a multivariable multiinstitutional report. The Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:353- 64.
- 93) Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Report – 2001. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:805-15.
- 94) Tuzcu EM, Hobbs RE, Rincon G, Bott-Silverman C, De Franco AC, Robinson K et al. Occult and frequent transmission of atherosclerotic coronary disease with cardiac transplantation. Insights from intravascular ultrasound. *Circulation* 1995;91:1706-13.
- 95) Botas J, Pinto FJ, Chenzbraun A, Liang D, Schroeder JS, Oesterle SN et al. Influence of pre-existent donor coronary artery disease on progression of transplant vasculopathy: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1995;92:1126-32.
- 96) Kapadia SR, Nissen SE, Ziada KM, Guetta V, Crowe TD, Hobbs RE et al. Development of transplantation vasculopathy and progresión of donor-

- transmitted atherosclerosis: comparison by serial intravascular ultrasound imaging. *Circulation* 1998;98:2672-8.
- 97) Grauhan O, Patzurek J, Hummel M, Lehmkuhl H, Dandel M, Pasic M et al. Donor-transmitted coronary atherosclerosis. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:568-73.
- 98) Fish RD, Nabel EG, Selwyn AP, Ludmer PL, Mudge GH, Kirshenbaum JM et al. Responses of coronary arteries of cardiac transplant patients to acetylcholine. *J Clin Invest* 1988;81:21-31.
- 99) Davis SF, Yeung AC, Meredith IT, Charbonneau F, Ganz P, Selwyn AP et al. Early endothelial dysfunction predicts the development of transplant coronary disease at 1 year post-transplantation. *Circulation* 1996;93:457-62.
- 100) Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, Scherer M, Burns D, Tamburro P et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. *Circulation* 2001;104:3091-6.
- 101) Mc Ginn AL, Wilson RF, Olivari MT, Homans DC, White CW. Coronary vasodilator reserve after human orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1988;78:1200-9.
- 102) Escaned J, Segovia J, Flores A, Aragoncillo P, Salas C, Alfonso F et al. Assessment of coronary microcirculation in cardiac allografts. A comparison of intracoronary physiology, intravascular ultrasound and histological morphometry. *J Heart Lung Transplant* 2001;20 (abstr):204-5.
- 103) Keogh AM, Valantine HA, Hunt SA, Schroeder JS, McIntosh N, Oyer PE et al. Impact of proximal or midvessel discrete coronary artery stenoses on survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:892-901.

- 104) Sharples LD, Mullims PA, Cary NR, Large SR, Schofield PM, Wallwork J. A method of analysing the onset and progression of coronary occlusive disease after transplantation and its effect on patient survival. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:381-7.
- 105) Gao SZ, Hunt SA, Schroeder JS, Alderman E, Hill IR, Stinson EB. Does the rapidity of development of transplant coronary artery disease portend a worse prognosis? *J Heart Lung Transplant* 1994;13:1119-24.
- 106) Rayburn BK. Other Long-Term Complications. En Kirklin JK, Young JB, Mc Giffin DC Eds. *Heart Transplantation*. Churchill Livingstone. Philadelphia 2002. Pags 666-702.
- 107) Pham SL, Kormos RL, Hattler BG, Kawai A, Tsamandas AC, Demetris AJ et al. A prospective trial of tacrolimus (FK506) in clinical heart transplantation: intermediate term-results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;11:764-72.
- 108) Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R et al. A randomised active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Transplantation* 1998;66:507-15.
- 109) George JF. Immunosuppressive Modalities. En Kirklin JK, Young JB, Mc Giffin DC Eds. *Heart Transplantation*. Churchill Livingstone. Philadelphia 2002. Pags 390-463.
- 110) Pereira JR, García-Guereta L, Rubio MD. Mejoría de la vasculopatía del injerto tras la administración de micofenolato mofetil en un niño. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:827-8.
- 111) Poston RS, Billingham M, Hoyt EG, Pollard J, Shorthouse R, Morris RE et al. Rapamycin reverses chronic graft vascular disease in a novel cardiac allograft model. *Circulation* 1999;100:67-74.

- 112) Ruygrok PN, Webber B, Faddy S, Muller DW, Keogh A. Angiographic regression of cardiac allograft vasculopathy after introducing sirolimus immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1276-9.
- 113) 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;108:48-53.
- 114) Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA et al. Everolimus for the Prevention of Allograft Rejection and Vasculopathy in Cardiac-Transplant Recipients. The RAD B253 Study Group. *N Engl J Med* 2003;349:847-58.
- 115) Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson HA, Yeatman L, Wang XM et al . Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621-7.
- 116) Halle AA 3rd, DiSciascio G, Massin EK, Wilson RF, Johnson MR, Sullivan HJ et al. Coronary angioplasty, atherectomy and bypass surgery in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:120-8.
- 117) Musci M, Loebe M, Wellnhofer E, Meyer R, Pasic M, Hummel M et al. Coronary angioplasty, bypass surgery, and retransplantation in cardiac transplant patients with graft coronary disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46:268-74.
- 118) Heublein B, Pethig K, Maas C, Wahlers T, Haverich A. Coronary artery stenting in cardiac allograft vascular disease. *Am Heart J* 1997;134:930-8.
- 119) Cocanougher B, Ballantyne CM, Pollack MS, Payton-Ross C, Lowry R, Kleiman NS et al. Degree of HLA mismatch as a predictor of death from allograft arteriopathy after heart transplant. *Transplant Proc* 1993;25:233-6.

- 120) Costanzo-Nordin MR. Cardiac allograft vasculopathy: relationship with acute rejection and histocompatibility. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:S90-103.
- 121) Stempfle HU, Klauss V, Mudra H, Jung P, Rieber J, Scholz S et al. The influence of HLA compatibility on the incidence of cardiac allograft vasculopathy detected by intravascular ultrasound. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15 (abstr):S72.
- 122) Shiba N, Chan MCY, Valantine HA, Gao SZ, Robbins RC, Hunt SA. Longer-Term Risks Associated With 10-Year Survival After Heart Transplantation in the Cyclosporine Era. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1098-1106.
- 123) Terasaki PI, McClelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 1964;204:998-1000.
- 124) Saiki RK, Walsh PS, Levenson CH, Erlich HA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:6230-4.
- 125) Bidwell JL, Bidwell EA, Savage DA, Middleton D, Klouda PT, Bradley BA. A DNA-RFLP typing system that positively identifies serologically well-defined and ill-defined HLA-DR and DQ alleles, including DRw10. *Transplantation* 1988;45 (3):640-6.
- 126) de Pablo R, Vilches C, Moreno ME, Rementeria M, Solis R, Kreisler M. Distribution of HLA antigens in Spanish Gypsies: a comparative study. *Tissue Antigens* 1992;40:187-96.
- 127) Olerup O, Zetterquist H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serological

- DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. Tissue Antigens 1992;39:225-35.**
- 128) Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993;22 (4 Suppl A):6A-13A.**
- 129) Taylor DO, Edwards LB, Mohacsi PJ, Boucek MM, Trulock EP, Keck BM et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Official Adult Heart Transplant Report – 2003. J Heart Lung Transplant 2003;22:616-24.**
- 130) Sundaresan S, Mohanakumar T, Smith MA, Trulock EP, Lynch J, Cooper JD et al. HLA-A locus mismatches and development of antibodies to HLA after lung transplantation correlate with the development of bronchiolitis obliterans syndrome. Transplantation 1998;65:648-53.**
- 131) Sijpkens YW, Doxiadis II, De Fijter JW, Mallat MJ, van Es LA, De Lange P et al. Sharing cross-reactive groups of MHC class I improves long-term graft survival. Kidney Int 1999;5:1920-7.**
- 132) Roberts JP, Wolfe RA, Bragg-Gresham JL, Rush SH, Wynn JJ, Distant DA. Effect of Changing the Priority for HLA Matching on the Rates and Outcomes of Kidney Transplantation in Minority Groups. N Engl J Med 2004;350:545-51.**
- 133) O'Grady JG, Alexander GJ, Sutherland S, Donaldson PT, Harvey F, Portmann B et al. Cytomegalovirus infection and donor/recipient HLA antigens: interdependent co-factors in pathogenesis of vanishing bile-duct syndrome after liver transplantation. Lancet 1988;2:302-5.**

- 134) Wiesner RH, Batts KP, Krom RA. Evolving concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic hepatic allograft rejection. *Liver Transplant Surg* 1999;5:388-400.
- 135) Viste A, Moudry-Munns K, Sutherland DE. Prognostic risk factors for graft failure following pancreas transplantation: results of multivariate analysis of data from the International Pancreas Transplant Registry. *Transpl Int* 1990;3:98-102.
- 136) Hartgrink HH, van Bockel JH, Hansen B, Thorogood J, Hermans J, de Meester J et al. Effect of blood group and HLA matching on pancreas graft survival with the use of UW solution. *Transpl Int* 1995;8:366-73.
- 137) Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, Klersy C, Grasso M, Diegoli M et al. Factors increasing the risk of allograft vascular disease in heart transplant recipients. *G Ital Cardiol* 1997;27:985-99.
- 138) Hsu RB, Chu SH, Wang SS, Ko WJ, Chou NK, Lee CM et al. Low Incidence of Transplant Coronary Artery Disease in Chinese Heart Recipients. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1573-7.
- 139) Hornick P, Smith J, Pomerance A, Banner N, Mitchell A, Rose M et al. Influence of Donor/Recipient Phenotype and Degree of HLA Mismatch on the Development of Transplant-Associated Coronary Artery Disease in Heart Transplant Patients. *Transplant Proc* 1997;29:1420-1.
- 140) Kubo SH, Naftel DC, Mills RMJ et al. Risk factors for late recurrent rejection after heart transplantation: A multiinstitutional multivariable analysis. Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:409-418.

- 141) Segovia J, Rodriguez-Lambert JL, Crespo-Leiro MG, Almenar L, Roig E, Gomez-Sanchez MA et al. A randomized multicenter comparison of basiliximab and muromonab (OKT3) in heart transplantation: SIMCOR study. *Transplantation* 2006;81: 1542-8.
- 142) Segovia J. Update on cardiac allograft vasculopathy. *Curr Opin Organ Transplant* 2002; 7: 240-51.
- 143) Keogh A, Kaan A, Doran T, Macdonald P, Bryant D, Spratt P. HLA mismatching and outcome in heart, heart-lung and single lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:444-51.
- 144) Poli F, Scalamogna M, Mascaretti L, Pappalètera M, Nocco L, Crespiatico L et al. Genomic HLA-DR Compatibility in Solid Organ Transplantation: A Retrospective Analysis of 1209 Cases. *Transplant Proc* 1995;27:647-50.
- 145) Park MH, Tolman DE, Kimball PM. The Impact of Race and HLA Matching on Long-Term Survival Following Cardiac Transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:1460-3.
- 146) Kaczmarek I, Deutsch MA, Rohrer ME, Beiras-Fernández A, Groetzner J, Daebritz S et al. HLA-DR Matching Improves Survival After Heart Transplantation: Is it Time to Change Allocation Policies?. *J Heart Lung Transplant* 2006;25: 1057-62.
- 147) Rementeria C, Moreno E, S-Vegazo I, Sanz E, Pulpón L, Kreisler JM. Effect of HLA on Early Follow-Up in Heart Transplants. *Transplant Proc* 1997;29:1469.
- 148) Opelz G, Wujciak T, Döhler B. Is HLA Matching Worth the Effort. *Transplant Proc* 1999;31:717-20.

- 149) d'Apice AJ, Sheil AG, Tait BD, Bashir HV. A prospective randomized trial of matching for HLA-A and B versus HLA-DR in renal transplantation. *Transplantation* 1984; 38: 37-41.
- 150) Smith J, Ellis H, Hunt F, Laylor A, Danskine A, Rose M et al. Prospective HLA Matching is Feasible in Thoracic Organ Transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:1467-8.
- 151) Ketheesan N, Tay GK, Witt CS, Christiansen FT, Taylor RR, Dawkins RL. The Significance of HLA Matching in Cardiac Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:226-30.
- 152) Christiansen FT, Tay GK, Smith LK, Witt CS, Petersdorf EW, Bradley B et al. Histocompatibility matching for bone marrow transplantation: donor/recipient pairs in the 4AOH cell panel. *Hum Immunol* 1993;38:42-51.
- 153) Labarrere CA, Lee JB, Nelson DR, Al-Hassani M, Miller SJ, Pitts DE. C-reactive protein, arterial endothelial activation, and development of transplant coronary artery disease: a prospective study. *Lancet* 2002;360:1462-7.
- 154) Almenar L, Maeso MLC, Martínez-Dolz L, Rueda J, Palomar CG, Sáez AO et al. Influence of HLA Matching on Survival in Heart Transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:4001-5.

APÉNDICE I: Distribución de antígenos / alelos HLA en nuestro trabajo

PACIENTE	RECEPTOR			DONANTE		
	HLA-A	HLA-B	HLA-DR	HLA-A	HLA-B	HLA-DR
1	2 11	7 27	1 2	23 33	14 44	3 4
2	2 3	35 12	4 11	9 28	44 38	6 7
3	2 24	27 63	11 11	9 10	7 53	3
4	24 29	18 44	11 7	24 11	7	15 1
5	1 32	8 35	2 3	30 33	57 18	2 7
6	28 31	8 14	1 3	24 29	38 18	5 6
7	2 28	49 50	1 3	2 33	15 18	3 4
8	1 29	12 21	1 15	28 29	62 35	3 11
9	2 24	17 49	4 4	2 24	62 35	11 13
10	2 31	5 38	11 9	2 3	51 49	1 11
11	28	5 35	11 11	2 24	8 42	1 3
12	2 29	51	*04 *07	2 32	7	1 13
13	2 29	7 51	7 10	2 23	15 49	3
14	11 32	14 55	14 7	24 30	35 18	3 11
15	3 11	60 15	4 7	29	44	7
16	24 26	35 55	4 12	28 29	44 62	6 7
17	2	38 44	4 4	3 23	44 40	13 4
18	2	44	1 7	3 33	14 44	4 7
19	2 30	57	*03 *07	2 23	49 52	11 7
20	2 24	7 44	1 11	2	12 15	5 7
21	3 29	7 44	15 7	3 34	7 14	1 15
22	24 26	22 35	8 4	1 2	8 18	4 5
23	2 24	18 39	1 3	11 29	57 60	15 4
24	2	35 44	11 13	3 10	5 14	2 11
25	2	18 27	1 11	1 11	51 8	3 4
26	1 2	13 27	4 7	1 28	8 53	3 3
27	1 3	35 17	*07 *09	2 26	35 38	1 13
28	2 11	35 44	1 3	2 30	18 44	3 3
29	2	7 27	4 11	1 2	7 52	15 15
30	29 32	35 7	11 13	9 11	5	3 8
31	1 28	52 44	1 7	11 19	18 21	11 7
32	3 26	35 38	4 7	3 28	5 14	1 8
33	2 -	8 18	11 13	2 -	44 65	13 7
34	24	18 51	4 8	31 32	35 39	1 1
35	10 32	49	1 13	2 28	14 62	15 11
36	2	21 51	11 7	3 10	35 52	15 11
37	2 -	5 49	4 11	11 30	7 18	17 7
38	2	51 49	1 11	23 29	44	2 7
39	3 23	44	7 12	1 24	27 57	7 11
40	1 26	38 17	7 8	1	8 57	3 11
41	1 11	37 60	4 11	29 30	18 39	4 17
42	10 33	14 41	1 13	11 34	8 35	1 8
43	2 23	44	1 14	1 29	44	7 11
44	1 11	51 39	*13 *07	3 11	8 53	11 13
45	29 31	44 17	12 7	1 2	51	3 11
46	29 33	14 44	7 7	29 30	57 13	7 8
47	3 11	35 49	7 1	24 26	51 14	1 8
48	2 3	35 44	15 1	2 11	35 49	1 7
49	2	13 40	7 15	2 29	44 37	13
50	1 32	38 57	11 7	11	27 60	1 4
51	2 28	44 53	1 4	2 11	51 35	1 7
52	1	8 27	3 6	29	51 14	17 4

53	1	11	35	17	7	13	2	10	44	13	16	4
54	2	11	14	60	1	7	1	11	51	12	15	11
55	1	10	18		15	11	3	30	7	18	15	3
56	2	11	35	44	10	14	1	2	8	17	4	7
57	2		44		3	7	2	3	8	12	3	13
58	2	11	8	44	3	11	9	32	18		4	7
59	25		51	61	7	13	2	30	44	38	1	4
60	26	28	35	49	11	10	1	11	51	38	2	3
61	2	30/31	51	39	1	15	2		55	18	4	3
62	28	26	35	45	1	7	2	29	18	44	11	7
63	2	3	8	51	7	3	3	29	7	44	15	7
64	3	26	14	38	7	7	24	32	64	55	15	14
65	3	29	44	58	11	7	28	11	49	8	13	4
66	1	2	58	70	4	6	2	19	5	44	7	11
67	3		7	17	15	4	23	29	44	35	4	13
68	1	32	8	35	3	4	2	24	7	18	1	11
69	2	11	7	35	11	1	24		51	38	15	15
70	28	3	7	44	15	7	2	19	55	35	16	13
71	2	30	13	51	11	7	3	11	18	44	1	11
72	24	30	18	61	3	11	1	2	57	18	17	7
73	1	11	8	44	3	13	2	30	18	44	17	9
74	23	25	44		11	4	10		53	22	15	18
75	2		35	15	1	1	24	25	44	18	15	9
76	28	33	14	53	1	13	28	11	35	12	1	7
77	3	24	35	51	1	7	11	3	18	37	3	8
78	28	29	53	44	15	13	24	11	49	27	7	11
79	1	2	8		11	13	3	29	7		13	4
80	11	28	14	44	13	7	2	30	42	44	17	4
81	26	30	13	38	13	4	3	2	12	35	4	4
82	11	33	44	51	15	11	24		35	14	7	11
83	2		44		7	1	2	26	14	35	13	7
84	2	30	18	44	17	14	3	30	51	44	7	7
85	28		52	62	13	13	2	30	18	44	17	11
86	2	23	49	51	17	9	11	26	44	14	7	7
87	23	24	44		4	7	33		35	38	1	13
88	9		35	18	11	13	3	33	35	37	5	
89	2	25	49	51	3	11	30	26	41	35	13	13
90	2		7	50	1	13	1	28	8	14	17	11
91	1	33	17	61	15	4	24		44	60	13	4
92	2	23	49	51	11	8	1	32	37	57	1	13
93	1	11	52	63	15	4	2	32	7	50	*03	*11
94	3	24	7	18	*03	*11	1	28	8	44	*13	*07
95	2	3	7	35	1	15	2	26	49	53	*11	*07
96	1	26	7	44	*15	*07	2	24	18	58	*03	*04
97	11	26	27	60	*01	*04	1	31	8	60	*03	
98	2		62		*03	*04	11	29	18		*01	*14
99	3	28	8	35	*01	*03	1	19	5	14	*01	*04
100	1	2	8	38	17	13	11	32	51	35	*01	*11
101	3	32	7	35	1	11	2	29	5	18	*03	*13
102	2		13	63	*13	*07	11	29	14	35	*01	*13
103	3	26	8	51	3	4	25	29	8	44	*02	04
104	1	26	38	62	*13	*09	2		12	18	5	2
105	2	3	7	49	*15	*11	2	30/31	13	18	*07	*16
106	3	30	18	27	*03	*11	2	33	14	41	7	
107	1	25	17	39	16	13	1	24	35	37	*04	11
108	1	33	14	39	11	4	2	3	44	35	*01	
109	2		35	39	16	*08	2	3	51		*03	*11
110	2		5	44	11	11	9	11	27	41	1	6

111	2 26	38 51	*11	26 29	44 38	*07 *08
112	2 23	39 49	*15 *08	2 11	52 55	*15 *03
113	3	18	*11 *13	2 28	13 52	3 15
114	2 3	7 44	2 6	1 11	27 37	1 10
115	3 30	35 47	*04 *13	26 29	44 38	13 07
116	1 2	8 50	*03 *11	9 28	14 12	*04 *13
117	1 11	8 38	*14 *07	1		*04 *07
118	2	41 63	*11 13	23 26	7 45	*15 *04
119	1 2	8	*13 *13	3 28	7 60	*15 *13
120	2 26	17 38	*01 *04	1 24	7 8	*15 *03
121	24 33	14 35	6	2 3	44 35	*12 *13
122	28 29	35 51	*04 *08	*03 *11	*51	*08 *11
123	25 32	18	*15	3 24	7 39	*15 *14
124	28 25	35 52	*11 *14	1 68	8 53	3 13
125	1 26	41 44	*07 *13	3 33	14 51	8 11
126	1 29	8 44	7 2	2 30	18 44	17 1
127	3 24	35 18	*11 *09	1 11	8 62	*03 *13
128	2 3	*07 *51	*15 *14	30 68	18 44	*01 *13
129	2	44 49	*01 *07	11 29	50 62	*04 *08
130	1 24	50 57	*01 *07	*01 *11	*13 *35	*0103 *07
131	24 26	7	*01 *04	*02 *29	*07 *44	*01 *07
132	29 30	44 60	*11 *14	2 3	13 50	*07
133	2 29	44 49	*03	2 29	7 35	*15 *13
134	24 31	65 60	*01 *04	24 30	8 18	*03
135	2 3	51 7	*12 *11	25 26	18 51	*15 *13
136	2	7 38	*15 *08	1 28	65 37	*01 *11
137	23	8 65	*13 *03	*02 *33	*35 *45	*07 *11
138	3 11	7 44	*14 *07	2 3	44 50	*04 *13
139	2	51 63	*13 *07	3 11	35 38	*01 *04
140	*02	*35 *35	*01 *04	*01 *03	*07 *35	*01 *16
141	*26 *32	35 27	*16 *07	*02 *23	*41 *51	*13 *07
142	24 30	18 45	*03	*03 *24	*18 *27	*11 *11
143	2 26	51 38	*13	*11 *23	*35 *41	*01 *08
144	3 29	35 57	*01 *07	3 29	8 44	*03 *07
145	3 30	51 18	*15 *03	*02 *11	*35 *39	*11 *12
146	28 29	44 49	*03 *07	11 29	40 44	*04 *07
147	11 26	35	*11 *13	1 30	18 37	*04 *04
148	1 28	65 57	*13 *07	2 32	41 64	*03 *07
149	24 30	18 39	*0409 *07	2 24	35	*04 *14
150	2 23	27 49	*11 *11	1 2	7 8	*03 *13
151	*02	*51 *18	*03 *08	2 31	44 60	*04
152	1 30	8 18	*01 *03	*24 *26	*18 *55	*14 *07
153	1 32	7 39	*15 *13	1 30	7	*15 *04
154	24	35 39	*11 *09	1 2	50	*13 *07
155	1 2	51 57	*04 *09	*23 *68	*53 *44	*08 *13
156	*24	44 39	*07 *08	29 33	49 53	*04 *13
157	29 32	*44 *44	*04 *13	2 29	18 44	*11 *07
158	1 24	63 35	*04 *13	2 24	18 63	*03 *12
159	2 24	35 62	*01 *11	3 29	18 49	*16 *13
160	2 11	51 35	*11 *07	*03 *11	*07 *49	*15 *11
161	29 32	*18 53	*04 *13	*32 *66	*07 *15	*07 *15
162	2 3	51 8	*03	3 23	7 8	*03 *04

APÉNDICE II: Frecuencia de los antígenos HLA en receptores y donantes

cardíacos

HLA-A	FRECUENCIA RECEPTOR	FRECUENCIA DONANTE	HLA-B	FRECUENCIA RECEPTOR	FRECUENCIA DONANTE	HLA-DR	FRECUENCIA RECEPTOR	FRECUENCIA DONANTE
1	0.216	0.173	5	0.025	0.037	1	0.247	0.216
2	0.58	0.37	51	0.167	0.099	2	0.025	0.031
3	0.204	0.216	52	0.025	0.031	15	0.13	0.16
9	0.006	0.037	7	0.142	0.043	16	0.018	0.031
23	0.055	0.068	8	0.117	0.13	3	0.173	0.216
24	0.105	0.142	12	0.012	0.043	17	0.018	0.055
10	0.018	0.031	44	0.247	0.247	18	-	0.006
25	0.037	0.018	45	0.068	0.068	4	0.241	0.247
26	0.117	0.068	13	0.031	0.037	5	-	0.031
34	-	0.012	14	0.062	0.105	11	0.321	0.228
66	-	0.006	65	0.018	0.012	12	0.025	0.018
11	0.13	0.21	15	0.012	0.025	6	0.025	0.025
19	-	0.025	62	0.025	0.031	13	0.228	0.228
29	0.111	0.173	63	0.037	0.012	14	0.043	0.025
30	0.08	0.117	16	-	-	7	0.333	0.296
31	0.031	0.018	38	0.086	0.062	8	0.062	0.074
32	0.074	0.055	39	0.068	0.025	9	0.037	0.012
33	0.043	0.062	17	0.031	0.006	10	0.018	0.006
28	0.105	0.154	57	0.037	0.043			
			58	0.012	0.006			
			18	0.123	0.216			
			21	0.012	0.006			
			49	0.099	0.055			
			50	0.074	0.031			
			22	0.006	0.006			
			55	0.012	0.031			
			27	0.062	0.037			
			35	0.241	0.191			
			37	0.006	0.049			
			40	0.006	0.012			
			60	0.037	0.037			
			61	0.018	-			
			41	0.006	0.037			
			42	-	0.012			
			53	0.025	0.049			
			70	0.006	-			

NOTA: Se muestran las especificidades HLA amplias en negrita y, debajo sus subdivisiones o “splits”. Recordemos que un split reacciona frente a dos tipos de sueros: los específicos y los correspondientes a la especificidad amplia. Las frecuencias que se indican para las especificidades amplias no representan la suma de las de sus “splits”, sino que se refieren a aquellos casos en los que no se definió el “split”; sólo para B16 no se dio ninguna indefinición de este tipo.