

Memoria de investigación presentada por

**M<sup>a</sup> Dolores García-Cosío Carmena**

Para optar al grado de

Doctor en Medicina

por la Universidad Autónoma de Madrid

**Modelo predictivo del fracaso primario del injerto en trasplante cardiaco.**

Trabajo dirigido por

**Dr. Javier Segovia Cubero**

Profesor asociado del Departamento de Medicina

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Jefe de la Unidad de Insuficiencia Cardiaca Avanzada y Trasplante,

Servicio de Cardiología

Hospital Universitario Puerta de Hierro

**Dr. Luis A. Alonso-Pulpón**

Profesor Titular del Departamento de Medicina

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Jefe de Servicio de Cardiología

Hospital Universitario Puerta de Hierro

A mi familia

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar me gustaría dar las gracias a “mis jefes” Luis, Javier y Manolo. Desde el principio me habéis hecho sentir en casa. Gracias a vosotros he aprendido lo bonito y apasionante que es ser Médico. He comprendido lo importante que resulta saber compaginar la clínica con la investigación y como éstas, con su alimentación mutua hacen que nuestra profesión sea plena.

Gracias a toda la gente del Hospital Puerta de Hierro. Cada uno de vosotros hacéis posible que hasta en los momentos más difíciles exista la opción de hacer las cosas de forma diferente.

Gracias a todos los grupos de trasplante cardiaco de España que han colaborado no sólo con la aportación de datos si no como elemento activo a través de sus comentarios, ideas y sugerencias.

Gracias a mi padre que me ha acompañado y sufrido con paciencia desde el primer momento en el que me sentí atraída por la Medicina. Me has enriquecido de sobremanera con tu experiencia y dedicación a la Cardiología y supones para mi un ejemplo al que estoy orgullosa de intentar seguir.

Gracias a mi familia y amigos por su paciencia y cariño mientras he atravesado esta etapa de mi vida. Gracias a vosotros he vivido con ilusión incluso los momentos más arduos de estos años.

Esta tesis es fruto de un largo recorrido en el que mucha gente ha participado de una u otra manera para lograr sacar adelante el estudio que se presenta. A todos ellos me gustaría agradecerles su implicación y apoyo.

## INDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>8</b>
<b>Desarrollo del trasplante cardiaco en el mundo</b>	<b>8</b>
<b>El Trasplante cardiaco en España</b>	<b>11</b>
<b>El Trasplante cardiaco en el Hospital Puerta de Hierro</b>	<b>14</b>
<b>El proceso del trasplante cardiaco</b>	<b>16</b>
El receptor	16
El donante	21
La preservación e implante	23
<b>Fases del postrasplante cardiaco</b>	<b>25</b>
<b>Fracaso primario del injerto: concepto</b>	<b>28</b>
<b>Definición de fracaso primario del injerto</b>	<b>31</b>
<b>HIPOTESIS CONCEPTUAL</b>	<b>35</b>
<b>HIPOTESIS OPERATIVA</b>	<b>35</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>36</b>
<b>MATERIAL Y METODO</b>	<b>38</b>
<b>Definición de fallo primario del injerto</b>	<b>38</b>
<b>Criterios de inclusión</b>	<b>39</b>
<b>Criterios de exclusión</b>	<b>39</b>
<b>Cohorte de derivación</b>	<b>39</b>
<b>Cohorte de validación en nuestro centro</b>	<b>42</b>
<b>Cohorte de validación multicéntrica</b>	<b>42</b>
<b>Análisis estadístico</b>	<b>44</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>46</b>
<b>Cohorte de derivación</b>	<b>48</b>
<b>Análisis multivariado: Factores de riesgo para el desarrollo de fallo primario del injerto.</b>	<b>53</b>
Factores asociados al fallo primario del injerto con disfunción aislada de ventrículo derecho	56
Sistema de puntuación RADIAL	58
Tendencia histórica del FPI	60

<b>Validación inicial del sistema de puntuación RADIAL en nuestro centro</b>	<b>61</b>
<b>Validación multicéntrica del sistema de puntuación RADIAL</b>	<b>65</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>76</b>
<b>Definición de fracaso primario del injerto</b>	<b>76</b>
<b>Características del fracaso primario del injerto en las cohortes estudiadas.</b>	<b>80</b>
Incidencia	80
Tipo de ventrículo afectado y mortalidad del fracaso primario del injerto	81
<b>Factores asociados con el desarrollo de fracaso primario del injerto</b>	<b>84</b>
Factores asociados a fracaso primario del injerto con afectación aislada del ventrículo derecho	86
<b>El baremo RADIAL</b>	<b>88</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>91</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>93</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>102</b>

Este trabajo ha sido premiado por la Sociedad Española de Cardiología con la Beca de Investigación en Trasplante Cardiaco de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante 2009:

“Escala de riesgo para el desarrollo de fallo primario del injerto”

Investigador principal: M<sup>a</sup> Dolores García-Cosío Carmena

Investigadores colaboradores: Javier Segovia Cubero, Manuel Gómez Bueno, Juan Manuel Barceló, Pablo García-Pavía, Marta Cobo Marcos

## **Trabajos publicados**

Segovia J, G Cosio M<sup>a</sup>D, Barceló JM, Gómez Bueno M, García Pavía P, Burgos R, Serrano-Fiz S, García-Montero C, Castedo E, Ugarte J, Alonso-Pulpón L. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:644 - 51

## **Presentaciones a congresos**

María Dolores García-Cosío Carmena, Luis Almenar Bonet, Juan Delgado-Jiménez, José M<sup>a</sup> Arizón del Prado, Francisco González-Vílchez, María G. Crespo Leiro, Sonia Mirabet y Javier Segovia. Validación multicéntrica del sistema de puntuación RADIAL para predicción del fracaso primario del injerto tras el trasplante cardiaco. Congreso de las enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Española de Cardiología, Maspalomas 20-22 Octubre 2011 publicado en *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 Supl 3: 412

María Dolores García-Cosío Carmena, Javier Segovia Cubero, Manuel Gómez-Bueno, Patricia Avellana, Marta Cobo-Marcos, Evaristo Castedo, Paloma Martínez Cabeza y Luis A.

Alonso-Pulpón Validación externa del sistema de puntuación RADIAL para predicción de fracaso primario del injerto cardiaco. Congreso de las enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Española de Cardiología, Maspalomas 20-22 Octubre 2011 publicado en Rev Esp Cardiol 2011; 64 Supl 3: 409.

Javier Segovia, María Dolores García-Cosío Carmena, Félix Pérez-Villa, Juan Fernández-Yáñez, José Luis Lambert Rodríguez, Nicolás Manito Lorite, Luis Fuente Galán y María Luisa Sanz Julve. Fracaso primario del injerto tras el trasplante cardiaco: características actuales en una cohorte multicéntrica contemporánea a nivel nacional. Congreso de las enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Española de Cardiología, Maspalomas 21-23 Octubre 2011 publicado en Rev Esp Cardiol 2011; 64 Supl 3: 44-45

García-Cosío MD, Segovia J, Gómez Bueno M, Avellana P, Barceló JM, Nombela L, Ugarte J, Alonso-Pulpón L. Hipertensión pulmonar en el fallo primario del injerto: ¿es un factor predictivo o se debe excluir de su definición? Congreso de las enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Española de Cardiología, Valencia 21-23 Octubre 2010 publicado en Rev Esp Cardiol 2010; 63 Supl 3: 5

## INTRODUCCIÓN

### Desarrollo del trasplante cardiaco en el mundo

El primer trasplante de corazón se llevó a cabo en 1967 por Christiaan Barnard y este funcionó correctamente durante 18 días. Una vez superado el reto técnico inicial se comenzaron a realizar trasplantes en varios centros en el mundo. La mortalidad en estos casos iniciales era muy elevada con la gran limitación de una alta tasa de fallos del injerto atribuidos a rechazos agudos. Esto hizo replantear la factibilidad del trasplante cardiaco que se abandonó en muchos centros como opción terapéutica. Los malos resultados sembraron la duda de que se pudiera alcanzar una supervivencia aceptable que sopesase los elevados riesgos a los que se sometía a un paciente en el procedimiento. La llegada de la ciclosporina en los años 80 supuso una novedad en el tratamiento inmunosupresor que permitió una reducción drástica del número de rechazos. Este cambio permitió el desarrollo del trasplante gracias a una mejor función del injerto a corto y medio plazo que se refleja en el número creciente de casos desde su aparición en el mercado.<sup>(1)</sup>

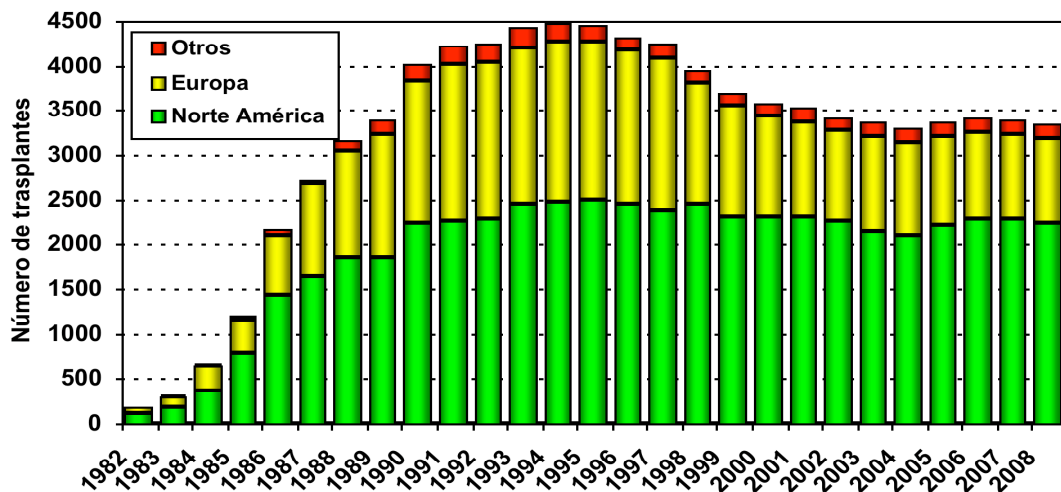




Figura 1: Número de trasplantes cardiacos llevados a cabo en el mundo. Datos del Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón. Stehlik et al. J Heart Lung Transplant 2010, Oct;29(10):1089-103.

Con el aumento del número de trasplantes de corazón llevados a cabo con éxito, la mortalidad de los mismos llegó a ser inferior que la de pacientes con insuficiencia cardiaca grave de alto riesgo que no recibían un órgano, aunque este hecho no ha llegado a demostrarse en estudios aleatorizados.<sup>(2)</sup> En la actualidad, a pesar de los avances en el tratamiento farmacológico y eléctrico de la insuficiencia cardiaca, incluyendo las modernas asistencias circulatorias de tipo mecánico, ninguna otra modalidad terapéutica es capaz de aportar a los pacientes en insuficiencia cardiaca terminal una supervivencia y calidad de vida comparables a las observadas con el trasplante cardiaco.

Hasta la actualidad se han realizado cerca de noventa mil trasplantes de corazón en el mundo (y más de seis mil en España) con una supervivencia media de 10 años que permite a los pacientes llevar una calidad de vida excelente y sin limitaciones en la mayoría de los casos.<sup>(1,3)</sup> El trasplante cardiaco es por ello desde hace años el tratamiento de elección de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada refractaria o no candidata a otros tratamientos médicos y/o quirúrgicos.<sup>(4-5)</sup>

La miocardiopatía dilatada idiopática y la cardiopatía isquémica son las enfermedades cardiacas que motivan el trasplante con mayor frecuencia. Durante los años 80 y 90 se introdujo el tratamiento específico de la insuficiencia cardiaca con disfunción ventricular sistólica con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, betabloqueantes e inhibidores de la aldosterona y se desarrolló del

tratamiento de revascularización precoz tras el infarto agudo de miocardio. A finales del siglo XX y en la primera década del actual se desarrollaron diferentes sistemas de terapia eléctrica en la insuficiencia cardiaca con la aparición de los desfibriladores automáticos implantables y la resincronización cardiaca. Se produjo por todo ello un gran cambio favorable en los pacientes con cardiopatía isquémica y miocardiopatía dilatada que hoy en día no llegan a necesitar un trasplante en la mayoría de los casos. Esta modificación de la historia natural de la enfermedad ha convertido la insuficiencia cardiaca en una enfermedad crónica con un número creciente de pacientes que son candidatos a trasplante generalmente a una edad más avanzada.<sup>(6)</sup>

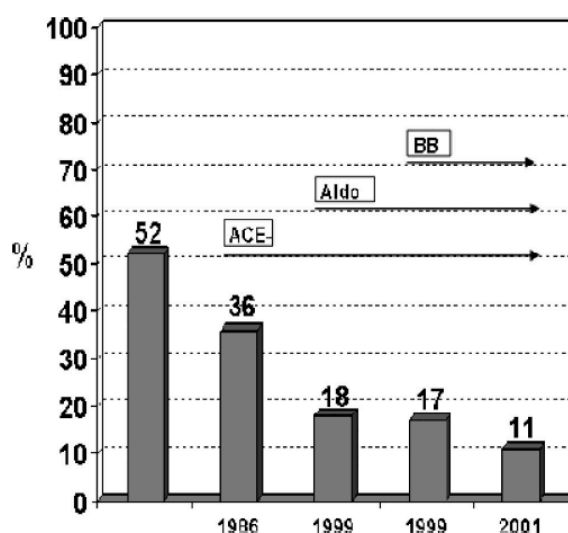


Figura 2: Reducción del porcentaje de mortalidad anual en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica en Clase funcional IV de la clasificación de la New York Heart Association según los ensayos clínicos realizados entre 1986 y 2001. Las cifras en poblaciones menos seleccionadas las cifras de mortalidad reportadas son mayores. Jorde UP. *Cardiol Rev* 2006;14(2):81-7.

## El Trasplante cardiaco en España

En nuestro país hay unas características diferenciadoras en la actividad del trasplante.

El amparo legal (RD 30/1979 y RD 2070/1999) gracias a la definición de muerte encefálica y la presunción de consentimiento de donación supone una situación favorable para el trasplante. Aunque exista esta legislación a efectos prácticos se ofertan únicamente los órganos donados por la familia o por deseo expreso del paciente previo a la muerte.

La donación de órganos y gestión de la prioridad de pacientes incluidos en lista de espera se gestiona desde la Organización Nacional de Trasplantes. Este papel centralizado es vital a la hora de detectar posibles donantes a través de coordinadores locales en cada centro y para realizar actividades de sensibilización en la población. Todo esto ha hecho que la tasa de donaciones por habitante en España sea una de las más elevadas del mundo.

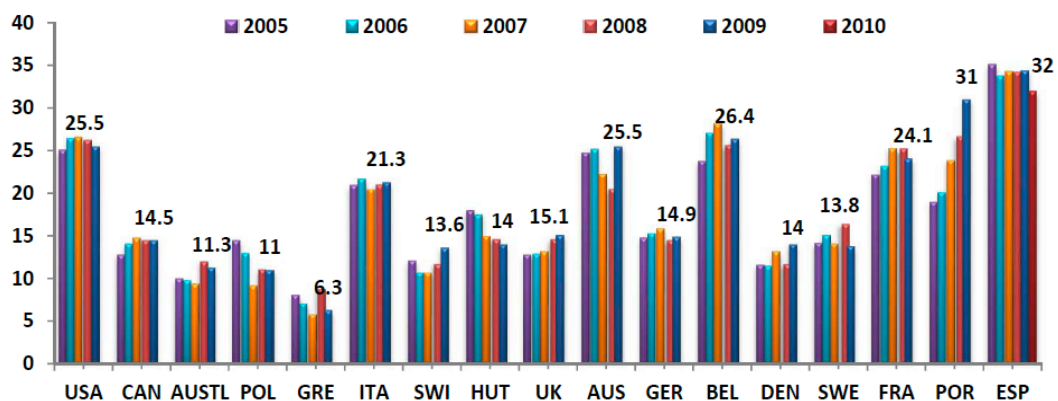


Figura 3: Tasa anual de donación de órganos por millón de habitantes en España y otros países 2005-2010. Dossier Cardiaco de la Organización Nacional de Trasplantes 2010.

Obtenemos una valiosa información de la actividad de trasplante cardiaco a través de los registros Internacional y Nacional de trasplante cardiaco. En este aspecto nuestro medio tiene también unas características diferenciadoras. El registro Internacional de Trasplante Cardiaco tiene la ventaja de tener datos de mayor número de procedimientos pero sin embargo es voluntario por lo que probablemente los centros que aportan su información son los que tienen los mejores resultados. Desde el año 1991 se han recogido los datos de la actividad en nuestro país en el Registro Nacional de Trasplante Cardiaco. Este registro es de declaración obligatoria y comprende todos los trasplantes cardiacos realizados por todos los grupos en los 19 centros de trasplante cardiaco. Anualmente se publica en la Revista Española de Cardiología un análisis descriptivo de los resultados desde que se inició esta modalidad terapéutica, en mayo de 1984, hasta el 31 de diciembre del año previo a su publicación. En la actualidad aportan datos los 18 centros que están en activo. Hay una base de datos consensuada idéntica para todos que permite homogeneizar las variables y unificar las posibilidades de respuesta. La base de datos consta de 175 variables clínicas con datos del receptor, del donante, quirúrgicos, de inmunosupresión y de seguimiento. Cada año, los centros envían los datos al responsable del registro y la empresa contratada para la realización de la metodología estadística. Además una empresa externa realiza una auditoría de control en la que se extrae una muestra representativa de los datos y se comprueba su veracidad. Poseemos por ello una fiel representación de la realidad de esta técnica en nuestro país.

A pesar de nuestro entorno favorecedor para el trasplante cardiaco respecto al de otros países no hemos permanecido inmunes a los cambios negativos que han surgido

en todo el mundo. Se ha producido una reducción en el número de donantes óptimos fundamentalmente por la reducción del número de accidentes de tráfico. Actualmente los injertos cardiacos disponibles son de donantes de mayor edad y con causas de muerte diferentes a la traumática.<sup>(7)</sup>

Este desequilibrio entre el creciente número de candidatos a trasplante y la disminución de donantes óptimos se traduce en un aumento del tiempo medio de espera hasta recibir un órgano y de la mortalidad durante este periodo que oscila entre un 15-30% según el país.<sup>(2)</sup>

Los grupos de trasplante cardiaco han optado por diferentes estrategias para lidiar con esta circunstancia. Por un lado se buscan mecanismos de soporte a los pacientes graves en lista de espera mediante el implante de dispositivos de asistencia circulatoria mecánica (extensamente desarrollados en países con menor tasa de donaciones y prolongado tiempo en lista de espera como Estados Unidos).<sup>(8)</sup> Por otro lado se trata de aceptar órganos de donantes considerados no válidos hasta hoy en día (por presentar condiciones inciertas o poco estudiadas) para aumentar el número de injertos disponibles pero mantener el beneficio de supervivencia del receptor.<sup>(9)</sup>

El trasplante cardiaco es en la actualidad un bien limitado que puede mejorar la supervivencia y calidad de vida a pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. Es necesaria la optimización de este recurso mediante el estudio de situaciones relacionadas con el fracaso de este procedimiento.

## El Trasplante cardiaco en el Hospital Puerta de Hierro

El programa de trasplante cardiaco en nuestro centro comenzó el 26 de Septiembre de 1984. Desde entonces se han realizado más de 770 trasplantes cardiacos. Si nos fijamos en la distribución de los procedimientos a lo largo del tiempo (Figura 4) la mayoría se distribuyen en las primeras décadas hasta el año 2000. En los últimos 10 años el número de trasplantes cardiacos realizados se ha reducido progresivamente. Esta evolución se debe a varios factores entre los que se encuentran la apertura de programas de trasplante cardiaco en el país y por ello la reducción de transferencias de pacientes a la Comunidad de Madrid así como la reducción global del número de donantes por las razones previamente expuestas.

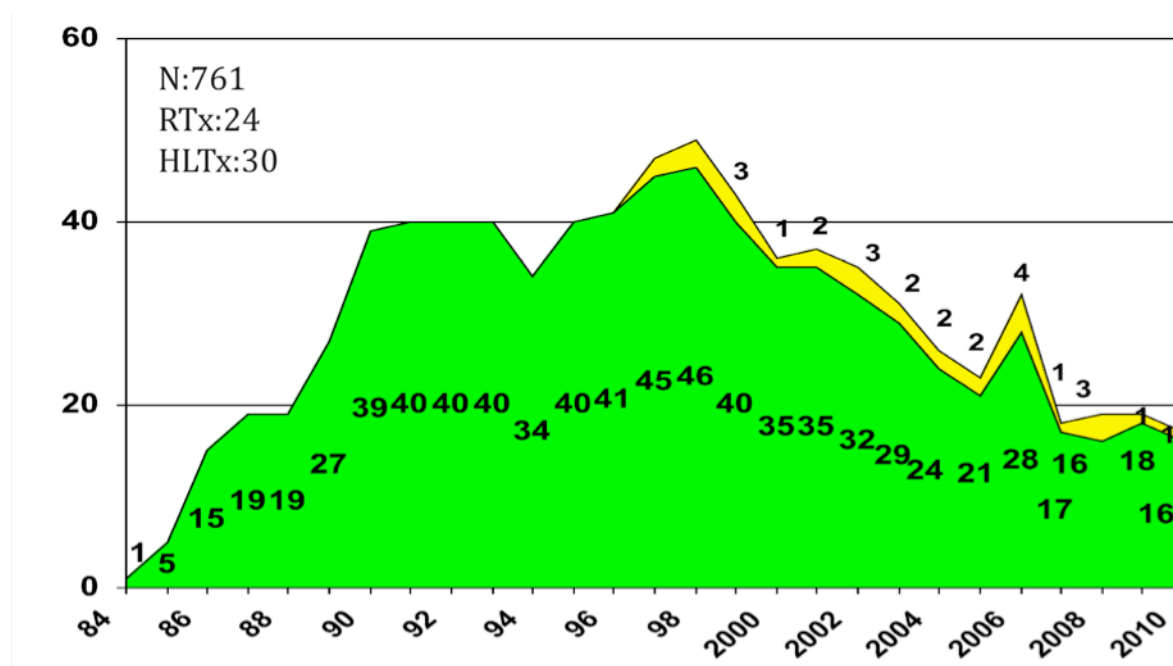


Figura 4: Cronología de trasplante cardiaco en el Hospital Puerta de Hierro desde el comienzo del programa en 1984 hasta 2010. Desde el año 1997 comienza el programa de trasplante cardiopulmonar (HLTx) y estos procedimientos se representan en la parte superior del gráfico. RTx= retrasplante.

Desde el comienzo del programa se han realizado en nuestro centro 761 trasplantes hasta finales del año 2010.

### Actividad Hospital Puerta de Hierro 1984-2010

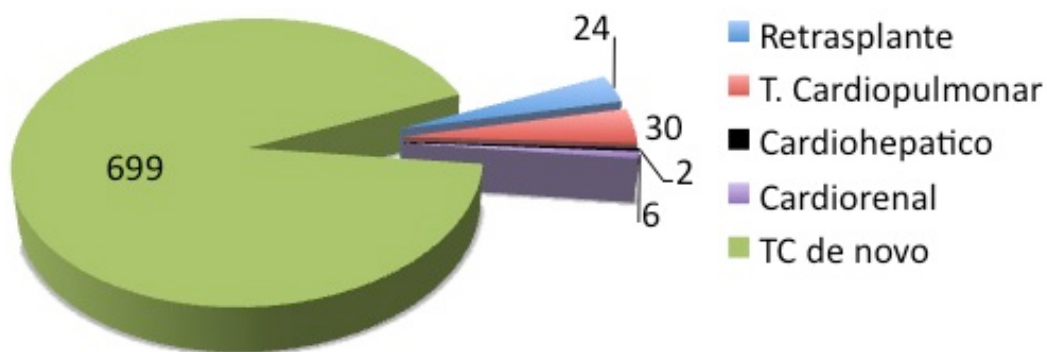


Figura 5: Características de los procedimientos realizados en el Hospital Puerta de Hierro.

En número total de trasplantes realizados es de 723. Se han llevado a cabo 38 trasplantes de órganos combinados, de los cuales 30 son trasplantes cardiopulmonares, dos cardiohepáticos y seis cardiorrenales.

La elevada mortalidad del primer año refleja resultados históricos y análisis conjunto con otras formas más complejas de trasplante como el trasplante cardiopulmonar. En la última década la mortalidad inicial en nuestro centro es claramente menor del 20% para el trasplante cardiaco de novo. La supervivencia media en nuestro centro es de 11 años, con una curva similar a la del Registro Nacional de Trasplante Cardiaco.

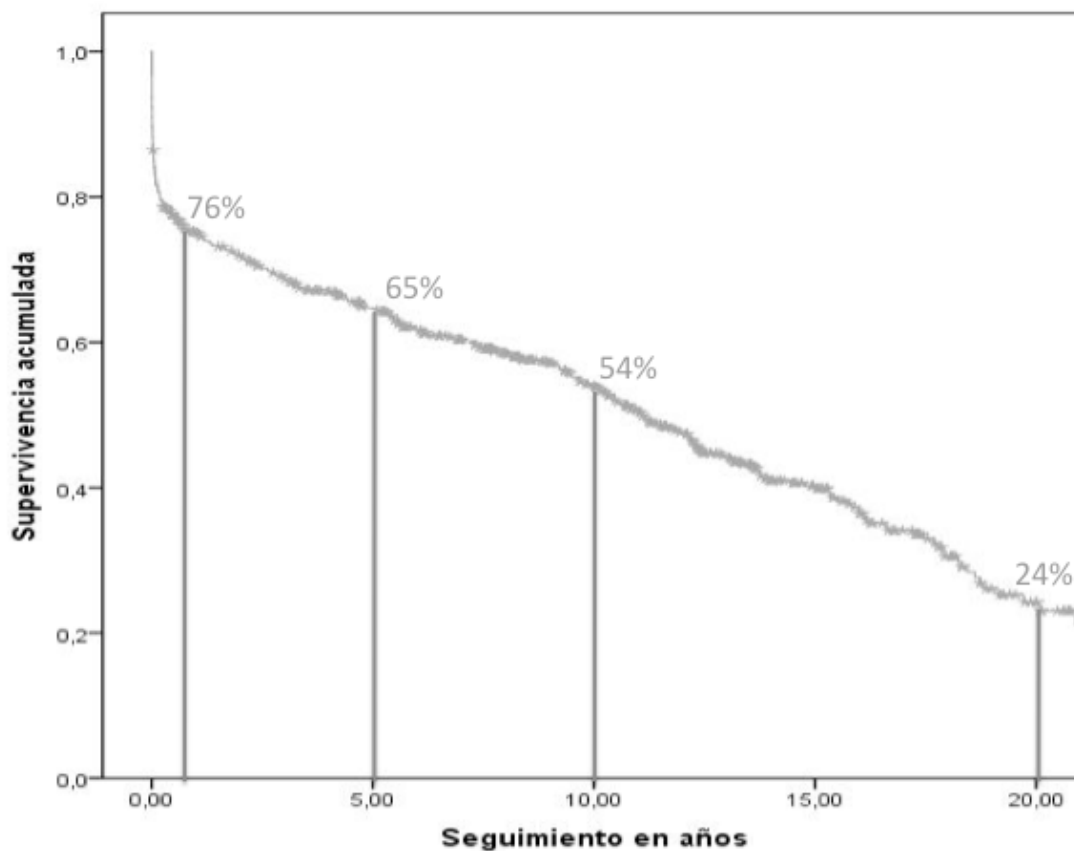


Figura 6: Curva de supervivencia de los trasplantes cardiacos realizados en nuestro centro hasta 2010.

### El proceso del trasplante cardiaco

En el trasplante cardiaco interaccionan tres aspectos fundamentales: los relacionados con el receptor, el donante y el acto de preservación e implante del injerto.

#### El receptor

La evaluación del candidato a trasplante cardiaco incluye la valoración del pronóstico de la cardiopatía y ausencia de posibilidad de tratamientos alternativos. Además hay que descartar la existencia de contraindicaciones y establecer el riesgo del trasplante cardiaco en cada caso.<sup>(10-11)</sup> Esta evaluación debe ser individualizada y tiene



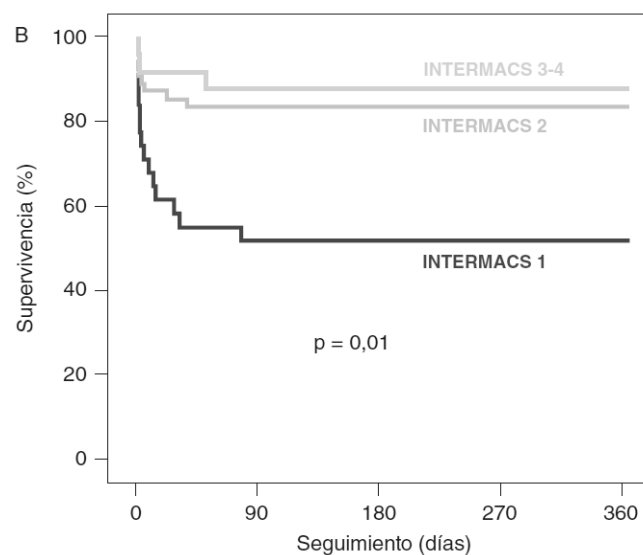
como objetivo fundamental determinar que el riesgo de permanecer en la situación actual supera el riesgo de recibir un trasplante.<sup>(12)</sup>

La disfunción sistólica ventricular izquierda por diferentes causas es la cardiopatía que con mayor frecuencia motiva un trasplante y su estudio es el más estandarizado y validado mundialmente. Alrededor de un 10% de los receptores padecen otras cardiopatías (displasia arritmogénica del ventrículo derecho, miocardiopatías restrictivas o hipertróficas y cardiopatías congénitas) cuyo estudio debe tener los matices inherentes a la misma.<sup>(1)</sup>

La gravedad de la cardiopatía se evalúa con pruebas funcionales (medición del consumo pico de oxígeno con prueba de esfuerzo con medición de gases espirados y test de 6 minutos), analíticas (función renal, hepática, determinación de péptidos natriuréticos, panel de anticuerpos HLA) y valoración de la situación clínica de cada caso (disnea de esfuerzo, intolerancia al tratamiento, dependencia de inotrópicos, shock cardiogénico).<sup>(10,13)</sup> Son de gran utilidad las estimaciones pronósticas de sistemas de puntuación de gran recorrido y validación en diferentes situaciones como el Heart Failure Survival Risk Score y el Seattle Heart Failure Score que integran los diferentes aspectos del posible receptor y dan una estimación de la supervivencia en el siguiente año de evolución.<sup>(14-15)</sup>

La situación clínica en el momento de trasplante tiene mucha trascendencia. La clase funcional de los pacientes candidatos a trasplante cardiaco es III-IV según la escala de la New York Heart Association, que es poco discriminativa en este escenario. Recientemente se ha estudiado el uso de la clasificación INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) como indicador de la evolución

del paciente tras el trasplante cardiaco acorde con su situación previa. La clasificación INTERMACS consta de 7 perfiles acorde a características clínicas de los pacientes (figura 4). Fue descrita por un registro americano de pacientes que reciben una asistencia ventricular mecánica y mostró una buena correlación con la evolución de los pacientes tras el implante.<sup>(16)</sup> Esta clasificación identifica a los pacientes con mala evolución tras el trasplante cardiaco urgente <sup>(17)</sup> y parece una herramienta útil para la estratificación de los pacientes con clase funcional avanzada según su situación clínica para seleccionar el momento óptimo en que realizar el trasplante según el balance entre los riesgos y beneficios.



Perfil	Definición	Descripción
INTERMACS 1	«Crash and burn»	Inestabilidad hemodinámica pese a dosis crecientes de catecolaminas y/o soporte circulatorio mecánico con hipoperfusión crítica de órganos diana ( <i>shock</i> cardiogénico crítico)
INTERMACS 2	«Sliding on inotropes»	Soporte inotrópico intravenoso con cifras aceptables de presión arterial y deterioro rápido de la función renal, el estado nutricional o los signos de congestión
INTERMACS 3	«Dependent stability»	Estabilidad hemodinámica con dosis bajas o intermedias de inotrópicos e imposibilidad para su retirada por hipotensión, empeoramiento sintomático o insuficiencia renal progresiva
INTERMACS 4	«Frequent flyer»	Es posible retirar transitoriamente el tratamiento inotrópico, pero el paciente presenta recaídas sintomáticas frecuentes, habitualmente con sobrecarga hídrica
INTERMACS 5	«Housebound»	Limitación absoluta de la actividad física, con estabilidad en reposo, aunque habitualmente con retención hídrica moderada y un cierto grado de disfunción renal
INTERMACS 6	«Walking wounded»	Menor limitación de la actividad física y ausencia de congestión en reposo. Fatiga fácil con actividad ligera
INTERMACS 7	«Placeholder»	Paciente en clase funcional NYHA II-III sin balance hídrico inestable actual ni reciente

NYHA: New York Heart Association.

Figura 7: Clasificación INTERMACS según perfiles clínicos y su relación con el pronóstico tras el trasplante cardiaco urgente. Barge-Caballero et al. Rev Esp Cardiol 2011;64(3):193-200.

No hay una edad concreta a partir de la cual se contraindique el trasplante pero se admite como norma que no debe realizarse por encima de los 70 años.

Hay diferentes características que aumentan el riesgo del trasplante cardiaco como la obesidad, existencia de anticuerpos preformados antiHLA, la esternotomía previa, el tratamiento antiagregante y anticoagulante y el implante de asistencia ventricular como puente al trasplante. El estudio psicosocial debe valorar el riesgo de incumplimiento terapéutico tras el trasplante dado que el abandono de la medicación inmunosupresora desencadena en un desarrollo fatal en poco tiempo.

La evaluación de las contraindicaciones implica indagar si existe alguna condición clínica diferente de la cardiaca que comprometa la supervivencia del paciente y que haga que no sea recomendable exponer al paciente a riesgos si no va a obtener ningún beneficio a cambio. Clásicamente se consideraban las neoplasias, la diabetes mellitus con afectación importante de órganos diana, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana con infecciones frecuentes, Lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis o amiloidosis con afectación multisistémica y activa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave con volumen espirado en el primer minuto inferior a 1 litro. Algunas excepciones a estas contraindicaciones son el trasplante cardiaco por amiloidosis secundaria a mieloma múltiple tratable o el uso de corazones rechazados para un trasplante cardiaco en pacientes con contraindicación para trasplante (por arteriopatía o diabetes con afectación de algún órgano diana por ejemplo) incluidos en una lista de espera denominada alternativa.

Se debe realizar una valoración hemodinámica a todo candidato a trasplante cardiaco con una doble finalidad: la estratificación pronóstica según valores de presión capilar pulmonar e índice cardiaco y el estudio de las presiones pulmonares.

La hipertensión pulmonar se define como una presión pulmonar media mayor de 25 mmHg y es un predictor independiente de fracaso de ventrículo derecho y morbilidad tras el trasplante cardiaco.<sup>(10)</sup> En los pacientes con elevación de presiones de llenado del ventrículo izquierdo la transmisión de estas al árbol pulmonar hace que se produzca aumento de presiones pulmonares por vasoconstricción reactiva. Esta situación mantenida en el tiempo puede hacer que haya un remodelado patológico del lecho capilar pulmonar en el que predomina la proliferación celular con hipertrofia e hiperplasia de la media, muscularización de las arteriolas y vasos linfáticos y fibrosis de la íntima, lo que puede llevar a HTP fija o irreversible de forma farmacológica.<sup>(18)</sup> Es importante diferenciar ambos componentes en el posible receptor de un trasplante cardiaco porque la hipertensión pulmonar reactiva permite el manejo farmacológico tras el trasplante, pero las resistencias pulmonares fijas por encima de cierto límite pueden aumentar la mortalidad tras el trasplante cardiaco de forma prohibitiva.

Los datos hemodinámicos más frecuentemente utilizados en su valoración son:

- a) Presión sistólica pulmonar
- b) Gradiente transpulmonar (GTP) calculado como la diferencia entre la presión arterial pulmonar media (PAPm) y la presión capilar pulmonar (GTP = PAPm - PCP)

- c) Resistencias vasculares pulmonares ( $RVP = GTP / \text{gasto cardiaco}$ ) en unidades de Wood (UW) o índice de resistencias vasculares pulmonares ( $IRVP = GTP / \text{índice cardiaco}$ ) en UW/m<sup>2</sup>.

Las RVP se correlacionan de forma lineal con la mortalidad tras el trasplante. El riesgo se incrementa significativamente si el GTP > 12 mmHg y las RVP son > 2,5 UW; se considera que un paciente está en alto riesgo si el GTP es > 15 mmHg y las RVP son > 5 UW (valores considerados como contraindicación para TC en la mayoría de los programas de TC).<sup>(19)</sup>

### El donante

La valoración del donante de órganos aborda el estudio morfológico y funcional del órgano y la exclusión de presencia de enfermedades transmisibles en el donante. Para este fin es necesaria la revisión pormenorizada de la historia clínica, la exploración clínica detallada, el estudio analítico, pruebas complementarias y serológicas y la evaluación del órgano en la extracción.

Hay unos requisitos que debe cumplir un donante ideal y que se van modificando o sustituyendo por otros a lo largo del tiempo en función de los resultados obtenidos con el trasplante y de la fluctuación entre el equilibrio receptores/donantes. Los criterios de consenso que definen un potencial donante incluyen <sup>(10)</sup>:

- a) Edad < 40 años
- b) Sin antecedentes de parada cardiaca
- c) Sin neoplasia ni infección activa

- d) Sin cardiopatía ni trauma cardiaco
- e) Fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal. Hay casos de disfunción sistólica en donantes con muerte encefálica brusca, especialmente en el caso de hemorragia intracraneal, que pueden ser transitorias.
- f) Ausencia de o dosis bajas de inotrópicos
- g) Compatibilidad AB0 (no es necesaria la compatibilidad Rh)
- h) Cociente de peso donante/ receptor < 25%. Se debe considerar el índice de masa corporal en pesos extremos.
- i) Tiempo de isquemia estimado menor de 4 h.
- j) Ausencia de agentes tóxicos sistémicos (CO, metanol) como causa de la muerte.

Sin embargo, la mayoría de los donantes actuales presentan características que exceden alguno de estos límites. Ello es debido a la escasez de donantes en general, y mucho más de los llamados “ideales”, y también a la evidencia de que la transgresión “prudente” de alguno de estos límites no se asocia a una incidencia mayor de disfunción del injerto. Ningún determinante clínico por sí solo debe determinar la exclusión de un donante cardiaco potencial (mayor de 55 años, diabetes, hipertensión, tabaquismo, consumo de alcohol y/o cocaína inhalada, hemorragia cerebral, intoxicación por monóxido de carbono).

Es conveniente la realización de un ecocardiograma en las horas previas a la donación para valorar la función ventricular y la presencia de lesiones cardiacas asociadas. Las anomalías de la contracción deben valorarse en el contexto de la edad y

soporte inotrópico del donante. La hipertrofia ventricular izquierda, anomalías valvulares o comunicaciones interauriculares tipo ostium secundum leves no descartan la donación.

Un manejo hemodinámico y clínico exquisito del posible donante es fundamental para aumentar las posibilidades de validez del órgano.

En cualquier caso la decisión final se toma tras la inspección final del órgano por parte del cirujano que se desplaza al hospital donante para la extracción.

Hasta el 35% de los fallecidos en situación de muerte encefálica se excluyen como potenciales donantes tras la evaluación.<sup>(7,20)</sup>

### **La preservación e implante**

La extracción del corazón donante consiste en lograr la parada electromecánica del músculo cardiaco (con la administración de una solución cardiopléjica) sin la distensión de las cavidades cardiacas y realizar entonces la extirpación del mismo. Desde ese momento hasta el implante el órgano se preserva en hipotermia a 4-10°C bañado en dicha solución para minimizar los daños durante el transporte.

Hay un sistema especial (denominado OCST<sup>TM</sup> HEART Transmedics®) de transporte del órgano cardiaco desde la extracción hasta el implante que está en fase de desarrollo en la actualidad. Consiste en extraer el órgano con un menor tiempo de parada cardiaca y conectarlo a un sistema de circulación. El flujo se mantiene con líquido de preservación mezclado con sangre del donante y permite que el corazón permanezca latiendo durante el traslado hasta el centro implantador. Una de las ventajas que tiene es la capacidad de monitorizar el órgano durante el traslado tanto eléctrica como

metabólicamente a través de mediciones de sustancias como el ácido láctico. La experiencia hasta ahora es fundamentalmente animal y en menos de 100 casos de trasplantes cardiacos en humanos en el mundo. Este sistema podría suponer un avance en el conocimiento del metabolismo del órgano durante la preservación. Permite además la realización de arteriografías de las coronarias (que pueden ser determinantes en casos en los que la probabilidad de enfermedad coronaria pone en duda la validez del órgano) e hipotéticamente podría contribuir a la recuperación de injertos dañados transitoriamente (por ejemplo durante la muerte encefálica) a través de la administración de soluciones especiales. Además supuestamente permitiría tiempos de isquemia más prolongados debido a una mejor preservación durante el transporte.

El implante se puede llevar a cabo mediante dos técnicas fundamentales: la clásica o de sutura biatrial y la técnica bicava. En la primera las nuevas aurículas están formadas por parte de las aurículas del donante y parte de las del receptor. Con la técnica bicava se preserva mejor la morfología de la aurícula izquierda y se mantiene la integridad de la aurícula derecha del donante. La elección de la técnica a emplear debe maximizar la seguridad y sencillez de forma que se alcance el máximo beneficio del paciente sin alargar el tiempo de isquemia.<sup>(21)</sup> En nuestro centro se utiliza mayoritariamente una variante de la técnica bicava desarrollada en Papworth que consiste en reseca la aurícula derecha del receptor pero mantener una pequeña porción del tejido uniendo ambas cavas. De esta forma se facilita la sutura de las aurícula del donante sin perder los beneficios de estabilidad eléctrica y contribución mecánica obtenidos con la técnica bicava. En la reperusión el órgano vuelve a calentarse en el campo quirúrgico durante su implante. Una técnica de reperusión progresiva y lenta



con una salida de circulación extracorpórea prolongada se ha relacionado con mejor reparación del miocardio y función del injerto tras el trasplante inmediato.

### **Fases del postrasplante cardiaco**

En la evolución del paciente trasplantado cardiaco se diferencian fundamentalmente tres periodos: el primer mes, entre el primer y el duodécimo mes y a partir del primer año.

Los primeros 30 días están caracterizados por las implicaciones que tiene la cirugía del implante sobre un paciente debilitado por una enfermedad cardiaca grave con las complicaciones típicas del enfermo crítico añadidas o no a bajo gasto si el nuevo corazón no funciona correctamente.

Hasta el primer año toman importancia las consecuencias de la prevención del rechazo mediante la inmunosupresión. La mayoría de fallecimientos en este periodo son debidos a rechazos e infecciones.

En el periodo más tardío las complicaciones derivan de la degeneración crónica del corazón trasplantado que se manifiesta como una forma especial de coronariopatía (denominada enfermedad vascular del injerto) y de la exposición crónica a la reducción de la respuesta inmune con un aumento en la incidencia de tumores respecto a la población general.<sup>(20)</sup>

La media de supervivencia del trasplante cardiaco ha mejorado desde su comienzo y ha pasado de 8,3 años a 10,3 años a expensas fundamentalmente de una menor mortalidad durante la fase inicial. En la fase más tardía las curvas de supervivencia permanecen paralelas.

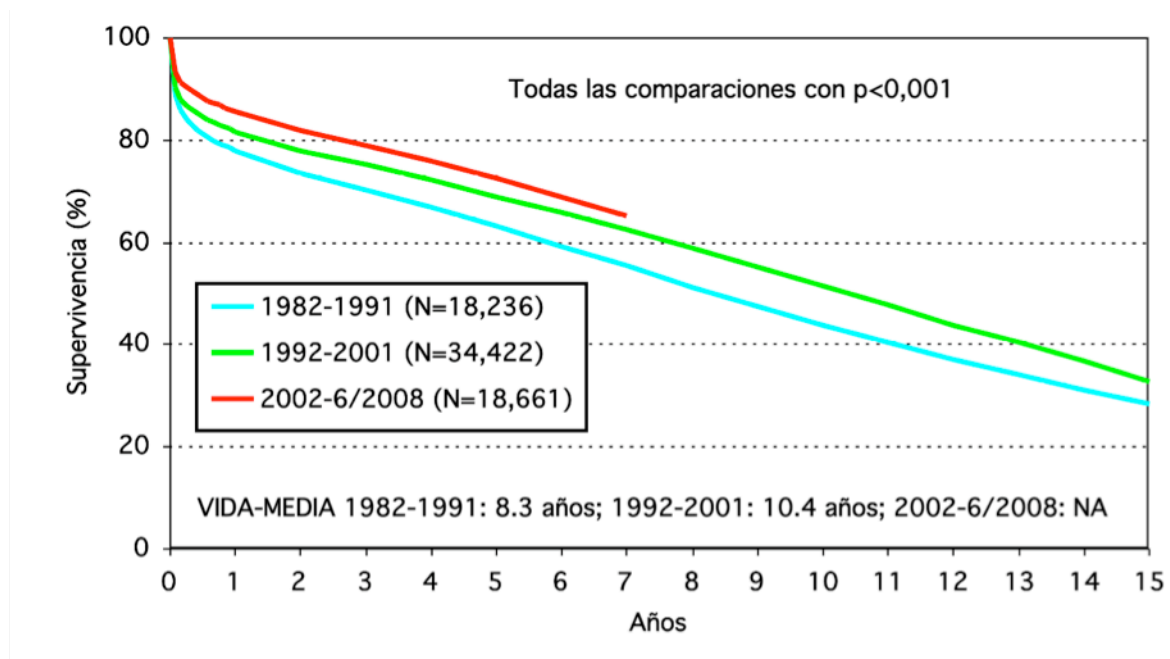


Figura 8: Gráficas de supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante de corazón. Se observa una mejoría progresiva de la supervivencia media debida a una reducción en la mortalidad precoz. Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón. Stehlik et al. J Heart Lung Transplant 2010, Oct;29(10):1089-103

A pesar de esta buena evolución media y como se observa en las curvas de supervivencia del Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (Figura 8), persiste un periodo de alto riesgo para un paciente sometido a un trasplante cardiaco durante el primer mes, en que la supervivencia desciende abruptamente un 10-15%.

Se han estudiado los factores que pueden influir en la mala evolución inmediata del trasplante cardiaco entre los que se hayan los señalados en la tabla 1.<sup>(22-30)</sup>

Tabla 1 Factores relacionados con la mortalidad a 30 días tras el trasplante cardiaco		
Factores del receptor	Factores del procedimiento	Factores del donante
Edad	Tiempo de isquemia	Edad
Hipertensión pulmonar	Tiempo de extracorpórea	Sexo femenino
Esternotomía previa	Trasplante urgente	Parada cardiaca previa
Intubación previa	Relación peso donante/ receptor	Inotrópicos altas dosis
Inotrópicos		Causa de muerte
Creatinina		Alteraciones contractilidad
Asistencia ventricular previa		

Clásicamente el rechazo era responsable de la mortalidad temprana en prácticamente un tercio de los pacientes, pero esta entidad ha ido perdiendo importancia hasta corresponder al 6,4% de los éxitos de este periodo.

En la actualidad las causas de mortalidad dentro de estos 30 primeros días son por orden de frecuencia el fallo del injerto (41,2%), el fracaso multiorgánico (13,5%) y las infecciones (12,8%).<sup>(1)</sup> El estudio de estas entidades tiene por ello gran trascendencia para mejorar la evolución de los pacientes sometidos a trasplante cardiaco (figura 9).

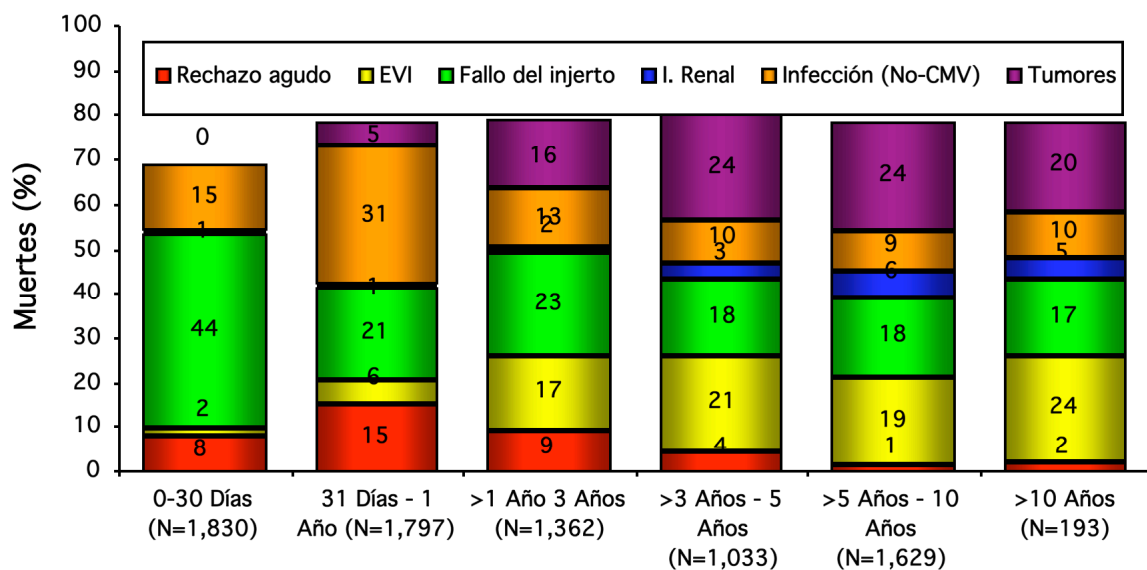


Figura 9: Causas de mortalidad por periodos de seguimiento en pacientes trasplantados de corazón 1998-2009. Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón. Stehlik et al. J Heart Lung Transplant 2010, Oct;29(10):1089-103

### Fracaso primario del injerto: concepto

Conceptualmente se reconoce la existencia de un cuadro clínico caracterizado por la disfunción grave del injerto cardiaco que aparece de forma precoz tras el implante sin que se pueda justificar su existencia por una única causa.<sup>(31)</sup> Sin embargo el nombre que recibe esta entidad en la práctica es algo confuso.

En ocasiones se habla de *fracaso precoz o agudo del injerto cardiaco* y se incluyen los casos en los que parece haber una causa clara del mismo como el rechazo o la hipertensión pulmonar severa en el receptor.<sup>(23,32-34)</sup> Esto selecciona un grupo heterogéneo de pacientes en los que se incluyen diferentes entidades cuyo estudio conjunto carece de sentido fisiopatogénico. Por ejemplo el estudio de los casos de rechazo agudo precoz conllevaría la realización de estudios inmunológicos y del tratamiento inmunosupresor mientras que los casos de hipertensión pulmonar severa deberán ser orientados hacia el desarrollo de estrategias que mejoren las cifras de presiones pulmonares como el uso de vasodilatadores selectivos o incluso la optimización del paciente mediante el implante de una asistencia ventricular previamente al trasplante.<sup>(35)</sup> En el caso del fracaso primario del injerto parece que hay una etiología multifactorial por lo que su estudio individual ayudaría a un mejor conocimiento de su forma de presentación y situaciones favorecedoras del mismo.

Los registros Internacional (ISHLT) y español (RNTC) de trasplante cardiaco recogen entre las causas de fallecimiento del receptor una entidad denominada *fracaso*

*del injerto.* Dentro de esta definición se engloban los casos en los que no hay una causa reconocible disfunción cardiaca pero no se tiene en cuenta el momento de aparición tras el trasplante cardiaco. De esta forma observamos como en el registro de trasplante cardiaco hay casos de mortalidad por fracaso del injerto en la fase crónica del seguimiento (figura 9). Con el paso de los años se puede producir una alteración de la microvasculatura el injerto cardiaco sin lesiones significativas en el estudio con angiografía estándar que condiciona una disfunción del injerto cuya causa no sea de fácil diagnóstico con las pruebas diagnósticas habituales.<sup>(36)</sup> Esta situación tan diferente del fracaso agudo inmediato del injerto tras el implante es clasificada dentro del mismo diagnóstico en los registros dificultando el estudio de cada entidad por separado.

Los registros pueden infraestimar la importancia del fracaso primario del injerto, dado que fundamentalmente recogen las causas de fallecimiento de los pacientes y estas no son muchas veces reflejo de la realidad que comenzó el problema. Por ejemplo el fallo multiorgánico es la consecuencia de complicaciones que acaban por producir un fracaso de varios órganos o sistemas a la vez. Este cuadro es la fase final de situaciones clínicas complicadas y su espectro es tan amplio que no descarta que en su génesis contribuyan otras causas como las complicaciones quirúrgicas, el rechazo, las infecciones y la existencia de fracaso del injerto postrasplante.

Tras el trasplante cardiaco es frecuente que exista cierto grado de inestabilidad hemodinámica relacionada con alteraciones de la contractilidad cardiaca derivadas de la preservación del órgano en frío, el proceso de isquemia/reperfusión así como con cambios de precarga y resistencias vasculares. Esto puede llevar a un estado transitorio de bajo gasto que requiere tratamiento con drogas vasoactivas sin llegar a comprometer

la vida del paciente a medio plazo. El fallo primario del injerto sería un estado de disfunción más grave del injerto. Es un proceso dinámico con momento de aparición, tipo de fallo ventricular y gravedad variables, para el que no existen parámetros cuantitativos fiables que reflejen la función cardiaca post trasplante.

La ecocardiografía es una herramienta útil pero tiene el inconveniente de la subjetividad y escasa reproducibilidad. Requiere personal especializado con amplia experiencia en la técnica para que los resultados sean fiables y puede en cualquier caso ser insuficiente en casos en los que la calidad de las imágenes no sean óptimas o el estudio sea de difícil interpretación por tener que contextualizar cuando el paciente está con tratamiento inotrópico (que sobrestima la función cardiaca basal) o con presencia de arritmias cardiacas tan frecuentes en este tipo de cirugías.

La monitorización mediante catéter en arteria pulmonar permite medir las presiones pulmonares y de llenado ventriculares y estudiar la saturación venosa mixta como indicador de la función cardiaca. Su uso no es rutinario tras el trasplante cardiaco y no delimita diferentes grados de afectación ni las pone en relación a la cantidad de soporte inotrópico que está recibiendo el receptor en un momento determinado. Además para que la saturación venosa mixta sea representativa de la función cardiaca el catéter debe estar correctamente colocado y estabilizado (en ocasiones requiere incluso control con rayos x) lo que no es siempre posible durante el trasplante cardiaco.

Esta situación no es así en los trasplantes de otros órganos. En el caso del trasplante pulmonar existen buenos indicadores de la función del injerto de fácil obtención como la relación entre la oxigenación y la fracción inspiratoria de oxígeno que permiten estratificar grados de afectación pulmonar.<sup>(37)</sup> El estudio sistemático de la

función del injerto pulmonar y el establecimiento por parte de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón de una definición consensuada de fracaso primario del injerto pulmonar ha permitido crear grupos de trabajo que sin duda mejorarán las opciones terapéuticas de los pacientes que sufren esa grave complicación a través de la profundización en el conocimiento de la misma.<sup>(38)</sup>

La aproximación inicial a esta entidad ha surgido desde la observación clínica de un fenómeno pero cada vez son más los estudios dirigidos al conocimiento de los mecanismos celulares que subyacen al fracaso primario del injerto. En este aspecto es especialmente activo el grupo de Viena que identificó la expresión de proteínas específicas inicialmente en el miocardio y más recientemente en el suero de pacientes que sufrían esta complicación.<sup>(42)</sup>

Las dificultades inherentes al estudio del fallo primario del injerto cardiaco mencionadas previamente hacen que este campo resulte complicado, y a la vez estimulante, por la necesidad de avances en el área.

### **Definición de fracaso primario del injerto**

En los estudios disponibles en la literatura no hay una definición uniforme del fallo primario del injerto cardiaco ni se ha realizado hasta la fecha un consenso para delimitación de dicho cuadro clínico. Los diferentes criterios diagnósticos utilizados en los estudios publicados hasta ahora explican que las cifras reportadas de incidencia y pronóstico del fallo primario del injerto sean muy dispares.

Hay definiciones poco restrictivas que incluyen pacientes que requieren tratamiento inotrópico y vasopresor y que describen una incidencia elevada (24-33% de

los trasplantes) con una mortalidad del 14-20%.<sup>(39-42)</sup> Existe la posibilidad de seleccionar casos más leves que supongan variantes de la normalidad tras el trasplante y que no empeoren el pronóstico del receptor.

Otras definiciones incluyen únicamente los casos más graves, con necesidad de implante de asistencia ventricular, retrasplante o incluso fallecimiento del paciente por lo que la incidencia es baja 2-11% pero con una alta mortalidad de un 60-80%.<sup>(29, 43-47)</sup> Se seleccionan casos de fácil identificación pero se excluyen situaciones en las que por factores técnicos-logísticos no recibieron esa terapia específica aun teniendo la misma gravedad.

Un análisis preliminar de nuestra serie en el que se estudió la incidencia de fracaso primario del injerto definida por unos criterios intermedios en cuanto gravedad y restricción situaron la incidencia de fracaso primario del injerto en el 10%.<sup>(48)</sup>

En la tabla 2 se resumen los datos de los principales estudios del fallo primario del injerto cardiaco publicados hasta la actualidad.



Tabla 2: Resumen de los principales estudios a cerca del fallo primario del injerto publicados en la actualidad.

Publicación	Población	Definición de FPI	Incidencia	Asistencia mecánica	Mortalidad 30días	Mortalidad total 30días
Karavana 2003 USA	462 Adultos 1992-1999	SMC primeros 30 días. Exclusión de causas secundarias	2,8%	(100%) 23%BICA 92% VAD 8%ECMO	61,5%	1,3%
Huang 2004 USA	165 Pediátrico 1986-2001	Deterioro hemodinámico primeras 24 h tras TC que requiera SMC/2 inotrópicos incluyendo A	33%	44%	18,5%	7%
Leprince 2005 París	118 Adultos 2002-2004	Shock cardiogénico a pesar de tratamiento inotrópico que requiera ECMO	12%	100%ECMO	50%	5,9%
Marasco 2005 Australia	214 Adultos 1996-2004	HipoPA, Índice cardiaco bajo y elevación PCP con dosis bajas de inotrópicos. Exclusión otras causas	24%	(b/a100%) 92% BICA 21% VAD 8% ECMO	14%	3,3%
Aubert 2005 París	1095 Adultos 1987-2003	Soporte mecánico por insuficiencia cardiaca refractaria después del TC	1%	42% VAD 17%ECMO 42% CAT	67%	0,7%
Lima 2006 USA	207 Adultos 2000-2005	Necesidad de altas dosis de inotrópicos (A≥ 0.07µg/kg/min) y/o soporte circulatorio mecánico inmediatamente tras el TC	23%	(58,3%) 64%BICA 29% VAD 7% ECMO	6%	1,5%
Ibrahim 2007 Canadá	385 Adultos 1984-2005	Disfunción significativa del injerto precoz tras el TC en ausencia de otra causa	1%	(75%) 50% BICA 50% VAD 25% CAT	75%	1%
Weis 2009 Munich	90 Adultos 2006-2008	FEVI<30% por ETE a pesar de A>0,1 y milrinona>0,3 µg/kg/min	13%	(17%) 50%ECMO 50% BICA	8,3%	1,1%
Aharinejad 2009 Viena	336 Adultos 1998-2008	Dilatación ventricular e hipocontractilidad con PA<90, PCP >20 y Sat venosa mixta baja a pesar de inotropicos 24h postTC	20%	ECMO/BICA 50%	36,4%*	7,4%
D'Ancona 2010 Italia	54 Adultos 2006-2009	Necesidad VAD para destete de extracorporea	20%	-	45%	9,2%
Russo 2010 USA	16716 Adultos 1999-2007	Muerte o retrasplante por disfunción significativa del injerto en los 90 primeros días sin otra causa	2,5%	9,2% BICA	85,5%	2,1%**

SMC: soporte mecánico circulatorio; TC: trasplante cardiaco; A: Adrenalina; ECMO: oxigenación con membrana extracorpórea; FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo; ETE: ecocardiograma transesofágico; BICA: balón intra aórtico de contrapulsación; PCP: presión de enclavamiento o capilar pulmonar; NA: noradrenalina; CAT: corazón artificial total; VAD: dispositivo de asistencia ventricular.

\*Mortalidad definida a 90 días

Podríamos pensar que cada trabajo habla de una entidad diferente y que no existe el fracaso primario del injerto si no mas bien una desorganización en el estudio del periodo perioperatorio. Estudios con necropsia de pacientes fallecidos en la fase precoz del trasplante cardiaco atribuidos a fallo primario del injerto muestran en algunos casos algún diagnostico inadvertido como la embolia de pulmón. Sin embargo estos mismos trabajos reconocen también el fallo del músculo cardiaco indeterminado sin hallazgos compatibles con rechazo u otra causa asociada.<sup>(26)</sup> Además los estudios mencionados previamente que analizan proteínas expresadas casi exclusivamente en los pacientes afectos de fracaso primario del injerto apoyan también la existencia de esta entidad. Aunque las definiciones son variadas, si nos fijamos en la mortalidad por fallo primario del injerto respecto a la totalidad de trasplantes (última columna de la tabla 2, mortalidad total 30 días) las cifras entre 1–9% son bastante uniformes. Esto por un lado habla de la gravedad común del cuadro de fracaso del injerto y por otro lado nos informa de la trascendencia del mismo, que puede llegar a ocupar hasta un 10% de la mortalidad precoz tras el TC y ser por ello el principal determinante de la misma.

El fracaso primario del injerto es una complicación grave de gran trascendencia clínica y difícil estudio. Es necesario establecer una definición objetiva de fácil aplicación y reproducibilidad que permita la profundización en el conocimiento de esta entidad, sus factores asociados y posibles estrategias diagnóstico-terapéuticas para mejora de su pronóstico.

## **HIPOTESIS CONCEPTUAL**

El desarrollo del fracaso primario del injerto tras un trasplante cardiaco tiene un origen multifactorial.

## **HIPOTESIS OPERATIVA**

Se pueden identificar en una muestra extensa de pacientes trasplantados cardiacos factores de riesgo para el desarrollo de fracaso primario del injerto mediante la aplicación de una definición objetiva del mismo. Con base a ello se pueden delimitar grupos de diferente riesgo para el desarrollo de esta complicación.

## **OBJETIVOS**

1. Establecer una definición de fracaso primario del injerto que identifique de forma unívoca los casos de disfunción grave, precoz e inexplicada del injerto cardiaco tras el trasplante.

2. Aplicar la definición de fracaso primario del injerto obtenida en una muestra amplia de pacientes trasplantados de corazón y describir tanto las características del cuadro como la evolución en el tiempo.

3. Identificar factores asociados y predictores para el desarrollo de fracaso primario del injerto según la definición construida previamente.

4. Elaborar un baremo de puntuación para predicción del riesgo de fracaso primario del injerto y realizar una validación interna en una muestra amplia de trasplantes cardiacos.

5. Realizar una validación externa del sistema de puntuación mediante la aplicación del mismo en:

- una cohorte prospectiva de nuestro centro
- una cohorte extensa, multicéntrica y contemporánea en otros hospitales que realizan trasplante cardiaco de adultos.

## **MATERIAL Y METODO**

Es un estudio retrospectivo analítico del fracaso primario del injerto tras el trasplante cardiaco.

### **Definición de fallo primario del injerto**

Se define fallo primario del injerto por la presencia de los siguientes criterios (deben cumplirse todos ellos):

- 1- Disfunción sistólica severa del injerto que afecta al ventrículo derecho, izquierdo o ambos valorada mediante ecocardiografía y/o visión directa por parte del cirujano.
- 2- Compromiso hemodinámico grave con hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mmHg) y/o bajo gasto cardiaco (índice cardiaco <2,2 l/min/m<sup>2</sup>) a pesar de precarga adecuada, que requiere  $\geq 2$  inotrópicos/vasopresores a altas dosis, incluyendo adrenalina  $>0,07\mu\text{/kg/min}$  o noradrenalina  $>0,7\mu\text{/kg/min}$ , o soporte circulatorio mecánico con balón de contrapulsación o dispositivos de asistencia ventricular.
- 3- Aparición en las primeras 24h tras el trasplante cardiaco.
- 4- Ausencia de otra causa de disfunción del injerto como rechazo hiperagudo, problemas técnicos durante la cirugía o preservación del órgano e hipertensión pulmonar del receptor (presión arterial pulmonar sistólica  $>50\text{mmHg}$ , gradiente transpulmonar  $>15\text{mmHg}$  y resistencias vasculares pulmonares  $>4,5\text{ UW}$ ).

### **Criterios de inclusión**

- Receptores de un primer trasplante cardiaco ortotópico (ver detalle en apartados de cohortes de derivación y validación más adelante) en un hospital de trasplante cardiaco de adultos.

### **Criterios de exclusión**

Sólo se excluyeron de la serie consecutiva de todos los trasplantes cardiacos realizados los que presentaron alguna de estas tres características.

- Trasplante de otro órgano combinado además del corazón.

- Receptores de un segundo trasplante cardiaco (retrasplante).

- Hipertensión pulmonar significativa del receptor definida por la presencia de los tres factores siguientes:

- presión pulmonar sistólica mayor de 50mmHg

- gradiente transpulmonar mayor de 15 mmHg

- resistencias vasculares pulmonares mayores de 4,5 Unidades Wood.

### **Cohorte de derivación**

Se incluyen los pacientes que recibieron un trasplante de corazón en la Clínica Puerta de Hierro desde el comienzo del programa en septiembre de 1984 hasta 2006 (n=696). Los datos de los pacientes habían sido recogidos prospectivamente en la base de datos del Registro Nacional de Trasplante Cardiaco en el momento del trasplante. Las historias clínicas fueron revisadas retrospectivamente para asegurar qué pacientes cumplían la definición de fracaso primario del injerto según los criterios descritos.

Se excluyen los pacientes que recibieron un segundo trasplante (n=23), los pacientes que recibieron otro órgano además del corazón (n=30) y los que tenían hipertensión pulmonar significativa previamente al trasplante (n=22) según los límites descritos previamente (Figura 10).

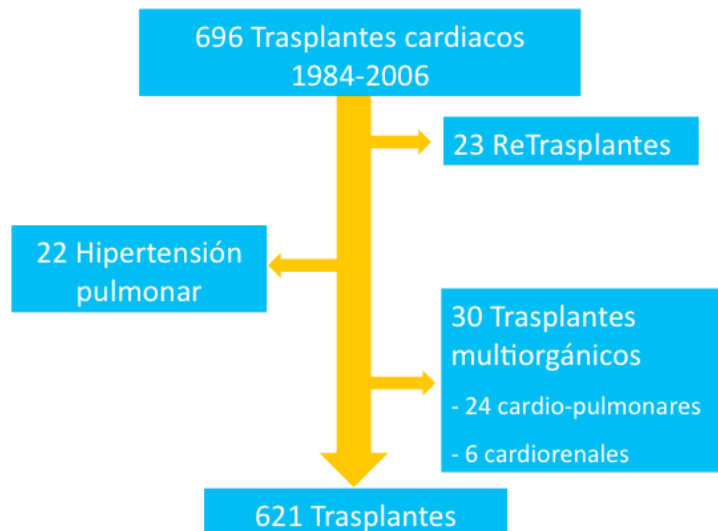


Figura 10: Diagrama de flujo de desarrollo de la selección de la cohorte de derivación.

Para analizar los efectos de la época y experiencia se agrupan los datos en cuatro periodos: periodo 1 que incluye los trasplantes cardiacos llevados a cabo de 1984 a 1989 (n=78), periodo 2 entre 1990-1994 (n=180), periodo 3 entre 1995-1999 (n=194), periodo 4 entre 2000-2006 (n=169).

Según los datos de función ventricular presentes en cada caso se clasifica el fallo del injerto en disfunción biventricular, ventricular derecha o izquierda.

Los donantes se obtuvieron según la técnica estándar. La preservación del órgano hasta 1998 fue con un litro de solución Euro-Collins anterógrada a 4°C y almacenamiento para transporte hasta el implante a la misma temperatura. Desde entonces hasta la actualidad se empleó solución Celsior. Las extracciones e implantes se



llevaron a cabo por el mismo grupo de cirujanos con mínimos cambios de la técnica quirúrgica. La técnica más empleada fue la estándar o biatrial (Lower y Shumway) con la variante descrita previamente (Apartado preservación e implante, p. 25). En la mayoría de los casos se implantó un catéter de Swan Ganz para medición de presiones pulmonares y gasto cardiaco después de la cirugía. Todos los pacientes recibieron triple terapia inmunosupresora con inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) un fármaco antiproliferativo (azatioprina hasta 1999 y micofenolato desde entonces) y corticoides. Se administraron 500mg de metilprednisolona intravenosa en quirófano y a las 4 horas del trasplante cardiaco seguidos de 3 dosis de 125mg cada 8 horas. La mayoría recibieron terapia de inducción con anticuerpos antilinfocitarios: globulina antilinfocitaria de 1984 hasta 1987, muromonab (OKT3) de 1987 hasta 2002 y anti-CD25 (basiliximab o daclizumab) desde 2003 hasta la actualidad.

El soporte circulatorio por hipotensión tras el trasplante cardiaco fue manejado con optimización de presiones de llenado, catecolaminas con preferencia por noradrenalina, adrenalina y más raramente dopamina, fenilefrina, metoxamina de forma puntual seguido inicialmente con balón de contrapulsación y finalmente implante de asistencia ventricular si el shock persistía. Los casos de disfunción de ventrículo derecho aislado fue tratado con la bomba centrifuga de Biomedicus (Medtronic Biomedical, Prairie, Minn, Estados Unidos) en la mayoría de los pacientes. El fallo biventricular se trató con la bomba Abiomed BVS 5000 (Abiomed Inc, Danvers, MA, Estados Unidos) o Thoratec (Thoratec Laboratories Corp, Pleasanton, CA, Estados Unidos). A partir del año 2000 se empleó óxido nítrico para reducción de resistencias pulmonares como ayuda en la disfunción del ventrículo derecho

### **Cohorte de validación en nuestro centro**

Se incluyen a los pacientes que recibieron un trasplante de corazón en el Hospital Puerta de Hierro entre los años 2006 y 2010 según los criterios de inclusión y exclusión descritos previamente (n=73).

### **Cohorte de validación multicéntrica**

A través de contacto telefónico y correo electrónico se propuso la participación en el estudio a todos los centros que realizan trasplante cardiaco de adultos en España, listados en la tabla 3. Durante los años 2006 a 2009 se realizaron 1081 trasplantes cardiacos en nuestro país. Tras excluir nuestro centro, los que denegaron su participación (n=1) y los centros de trasplante cardiaco infantil (n=3), la población diana era de 861 en 14 centros. El primer contacto tuvo lugar en Junio de 2010 y la recogida de los datos se completó entre Noviembre 2010 y Abril 2011. Se incluyen los pacientes que recibieron un trasplante de corazón en los hospitales descritos en la tabla 3 (excepto el nuestro sombreado en gris) durante el periodo 2006-2009 según los criterios de inclusión y exclusión descritos previamente (n=800). Esta muestra corresponde al 93% de la población objetivo. Cada uno de los participantes tenía a su disposición un correo electrónico y teléfono mediante los cuales podía contactar para resolver cualquier incidencia (Anexo 1).

Tabla 3: Listado de centros participantes en el estudio. Se señala en gris los datos de nuestro centro, originario de la cohorte de derivación y cuyos datos en este periodo fueron incluidos en la cohorte de validación inicial.

Nombre del centro	Trasplantes 2006-2009	Trasplantes realizados hasta 2009
Hospital de la Sta Creu i St. Pau Barcelona	55	445
Hospital Puerta de Hierro	79	763
Clínica Universitaria de Navarra	29	265
Hospital de Valdecilla, Santander	57	531
Hospital Reina Sofía Córdoba	69	644
Hospital La Fe, Valencia	141	644
Hospital Gregorio Marañón, Madrid	126	601
Hospital de Bellvitge, Barcelona	56	306
Hospital Universitario de A Coruña	91	618
Hospital Doce de Octubre, Madrid	70	455
Hospital Central de Asturias, Oviedo	49	215
Hospital Clinic i Provincial, Barcelona	59	225
Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia	25	97
Hospital Miguel Servet Zaragoza	30	97
Hospital Clínico de Valladolid	43	91

## **Análisis estadístico**

Las variables continuas se expresaron con la media y desviación estándar cuando seguían una distribución normal o con la mediana y el rango si su distribución observada era no normal. Las variables categóricas dicotómicas se expresaron en porcentajes. Se compararon estas características entre el grupo con fallo primario del injerto y el resto mediante test de  $\chi^2$  para variables categóricas y t de Student para variables continuas. Se empleó el test no paramétrico de Wilcoxon rank sum en el caso de variables de distribución no normal.

Se realizó un análisis univariado ( $\chi^2$  con las variables expresadas de forma categórica) para determinar posibles factores relacionados con el desarrollo de fracaso primario del injerto. Las variables con  $p \leq 0,1$  se seleccionaron para realizar el análisis multivariado. Mediante regresión logística binaria con el método de eliminación por pasos se llevó a cabo la selección del mejor modelo. Se consideró estadísticamente significativo el valor de  $p < 0,05$ .

Se realizó el mismo procedimiento estadístico para la identificación de factores asociados con el fracaso primario del injerto con disfunción aislada de ventrículo derecho.

El análisis de las curvas de supervivencia se realizó con el método Kaplan-Meier y su comparación (pacientes con fracaso primario del injerto frente al resto) con el test de rangos logarítmicos (Log-rank).

Se desarrolló un sistema de puntuación de riesgo en el que se incluyeron los elementos estadísticamente significativos en el análisis multivariado. Se otorgó a cada variable una puntuación proporcional al valor de su Odds Ratio.

Para obtener la validación interna de este sistema de puntuación como predictor del desarrollo de fallo primario del injerto se analizó la diferencia entre la incidencia esperada y la real con el análisis de segmentación del riesgo esperado y real en estratos de distinto riesgo según el modelo generado, y por el método de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic).

Debido a los posibles cambios históricos (desde 1984 hasta 2008) en la técnica de selección de donante y receptor, preservación del órgano y técnicas quirúrgicas y anestésicas, se estudió la tendencia secular de la incidencia de fallo primario del injerto en el tiempo, así como el grado de riesgo de fallo primario del injerto según las características anteriormente identificadas como predictores.

Para obtener la validación externa de este sistema de puntuación como predictor del desarrollo de fallo primario del injerto se analizó la diferencia entre la incidencia esperada y la real con el análisis de segmentación del riesgo esperado y real en estratos de distinto riesgo según el modelo generado, y por el método de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic).

Los cálculos se realizaron con el programa SPSS versión 15.0.

## RESULTADOS

Se realizó un análisis preliminar tras excluir los retrasplantes y los trasplantes de otro órgano combinado con el corazón. Esta población de 643 pacientes incluye sujetos con cualquier grado de hipertensión pulmonar en el receptor.

En la tabla 4 se muestran las características de los pacientes con y sin fallo primario del injerto en este contexto. La incidencia de fracaso primario del injerto fue del 10% (N=65). El fracaso aislado de ventrículo derecho se observó en el 61% (n=40) y el resto tuvo afectación exclusiva de ventrículo izquierdo en el 13% (n=8) y biventricular 26% (n=17).

Tras un análisis multivariado los factores relacionados con el desarrollo de fracaso primario del injerto se muestran en la tabla 5.

Finalmente los 22 pacientes con hipertensión pulmonar por encima de los límites considerados como aceptables para trasplante cardiaco (cuando están presentes los tres siguientes factores: presión pulmonar sistólica mayor de 50 mmHg, gradiente transpulmonar mayor de 15 mmHg, resistencias vasculares pulmonares mayores de 4,5 Unidades Wood) se excluyeron del análisis por considerar que en estos pacientes esta podría ser la causa del fracaso del injerto tras su implante.

Tabla 4. Características de donante, receptor y procedimiento en pacientes con y sin fallo primario del injerto incluyendo sujetos con cualquier grado de hipertensión pulmonar.

	Sin FPI n=578	FPI n=65	p
<b>Receptor</b>			
Edad (años)	48,3±12,9	47,3±16,5	0,5
Género masculino	482(83,4%)	50(76,9%)	0,19
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,7±4	24,3±3	0,4
Diabetes mellitus	61(10,6%)	16(24,6%)	<0,001
Miocardopatía isquémica	214(37%)	19(29,2%)	0,8
Miocardopatía dilatada	232(40,1%)	26(40%)	0,9
Enfermedad Valvular	64(11%)	9(13,8%)	0,9
Insuficiencia renal (Cr>2 mg/dl)	95(16,5%)	15(22,6%)	0,22
Cirugía cardiaca previa	149(25,8%)	21(33,8%)	0,22
Tratamiento con amiodarona	76(13,2%)	12(18,3%)	0,27
Necesidad de inotrópicos preTC	214(37%)	37(56,9%)	0,002
BICA preTC	45(7,8%)	6(9,5%)	0,9
VAD preTC	15(2,6%)	2(3,2%)	0,9
Soporte respiratorio previo al TC	62(10,8%)	7(11,1%)	0,9
Presión de AD (mmHg)	8,3±6,6	12,3±7,7	<0,001
Presión pulmonar sistólica (mmHg)	47,2±15,6	53,9±15,6	0,9
Presión pulmonar media (mmHg)	32,8±11,5	38,5±12,2	0,001
Índice cardiaco (l/min/m <sup>2</sup> )	2,3±0,7	2,2±0,8	0,15
Resistencias vasculares pulmonares	2,4±1,25	2,99±1,43	0,003
Gradiente transpulmonar (mmHg)	8,4±5,9	10±7,3	0,05
Fracción de eyección ventricular (%)	16±14	17±15	0,67
<b>Donante</b>			
Edad (años)	28,6±11,5	31,1±11,4	0,04
Género Femenino	136(23,5%)	23(34,9%)	0,04
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,1±3,9	23,9±3,8	0,7
Necesidad de inotrópicos	442(76,5%)	53(81,3%)	0,45
Tiempo en UCI (días)	3,2±3,3	3±3,1	0,7
<b>Causa de muerte</b>			
Hemorragia Cerebral	156(27%)	26(40%)	0,02
Traumatismo	341(59%)	28(43%)	0,01
Otros	81(14%)	11(17%)	0,5
<b>Procedimiento Quirúrgico</b>			
Tiempo de isquemia	199,2±59,5	220,6±67	0,02
Tiempo de extracorpórea	122,2±48,6	176,7±76,4	0,001
Trasplante urgente (%)	149(25,8%)	19(29,7%)	0,5
Discordancia de IMC >20%	82(14,2%)	9(13,7%)	0,9

FPI= fallo primario del injerto; IMC= índice de masa corporal; Cr= creatinina; TC=trasplante cardiaco; AD= Aurícula derecha; UCI= Unidad de Cuidados Intensivos; BICA= Balón de contrapulsación intra aórtico; VAD= asistencia ventricular.

Tabla 5: Factores relacionados con el fracaso primario del injerto en receptores con cualquier grado de hipertensión pulmonar. Análisis multivariado.

Variables	Prevalencia	Odds	IC (95%)	p
Edad receptor $\geq 60$ años	20%	1,99	1,04-3,8	0,037
Diabetes mellitus receptor	12%	2,26	1,08-4,69	0,029
Inotrópicos receptor	39%	1,94	1,06-3,53	0,029
AD $\geq 10$ mmHg receptor	42%	2,53	1,3-4,8	0,006
PSAP $\geq 50$ mmHg receptor	37%	1,88	1,01-3,51	0,045
Sexo femenino donante	24%	1,89	1,06-3,37	0,03

AD aurícula derecha; PSAP presión sistólica de arteria pulmonar

### Cohorte de derivación

La tabla 6 muestra las características de la población estudiada. Se aplicó la definición de fallo primario del injerto según la cual este apareció en 56 de los 621 receptores estudiados, lo que supone una incidencia del 9%. El tipo de disfunción ventricular fue de ventrículo derecho aislado en 34 (61%), de ventrículo izquierdo en 11% y biventricular en 28% (figura 11).

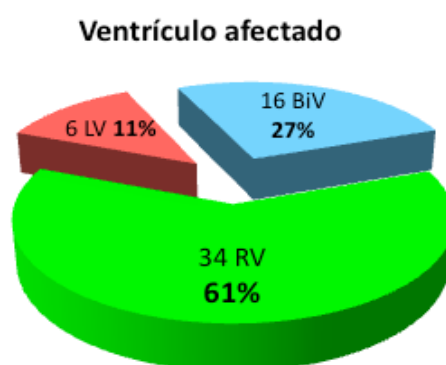


Figura 11: Tipo de afectación ventricular de los pacientes afectados de fracaso primario del injerto. LV= ventrículo izquierdo; RV= ventrículo derecho; BiV=biventricular.



El 66% de los pacientes (37) recibieron algún tipo de asistencia mecánica además del tratamiento inotrópico. Los tipos de asistencia que recibieron consistieron en balón de contrapulsación en 10 casos y asistencias ventriculares en 27. Las asistencias ventriculares fueron aisladas derechas en 20, izquierda en 1 y biventriculares en 6 casos (figura 12).



Figura 12: Tratamiento recibido para fracaso primario del injerto. FPI= fracaso primario del injerto; RVAD= Asistencia ventricular derecha; BiVAD=Asistencia biventricular; LVAD= Asistencia ventricular izquierda.

Tabla 6. Características de donante, receptor y procedimiento en pacientes con y sin fallo primario del injerto en la cohorte de derivación.

	Sin FPI n=565	FPI n=56	p
<b>Receptor</b>			
Edad (años)	52 (7-68)	53 (9-68)	0,5
Género masculino	469(83%)	43(76,8%)	0,2
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,8±4	24,3±4,5	0,4
Diabetes mellitus	60(10,6%)	15(26,8%)	<0,001
Miocardopatía isquémica	159(28,1%)	14(25%)	0,9
Miocardopatía dilatada	193(34,1%)	17(30,3%)	0,9
Enfermedad Valvular	67(11,8%)	7(12,5%)	0,9
Insuficiencia renal (Cr>2 mg/dl)	90(15,9%)	13(23,2%)	0,16
Cirugía cardiaca previa	145(25,7%)	19(33,9%)	0,18
Tratamiento con amiodarona	73(12,9%)	11(19,6%)	0,16
Necesidad de inotrópicos preTC	205(36,3%)	33(58,9%)	<0,001
BICA preTC	43(7,6%)	6(10,7%)	0,8
VAD preTC	15(2,6%)	1(1,7%)	0,8
Soporte respiratorio previo al TC	61(10,8%)	6(10,7%)	0,9
Presión de AD (mmHg)	8,1±6,6	12,1±8	<0,001
Presión pulmonar sistólica (mmHg)	46,7±15,4	51,4±14	0,04
Presión pulmonar media (mmHg)	32,5±11,3	37,3±12,4	0,008
Índice cardiaco (l/min/m <sup>2</sup> )	2,3±0,6	2,1±0,7	0,07
Resistencias vasculares pulmonares	2,3±1,1	2,6±1,2	0,2
Gradiente transpulmonar (mmHg)	8,2±5,7	7,9±5,3	0,7
Fracción de eyección ventricular (%)	16,5±14	16,4±16	0,9
<b>Donante</b>			
Edad (años)	28,4±11,5	31,5±11,3	0,06
Género Femenino	132(23,3%)	17(30,3%)	0,2
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,1±3,9	24,1±4	0,9
Necesidad de inotrópicos	330(58,4%)	34(60,7%)	0,7
Tiempo en UCI (días)	3,2±3,3	3±3,2	0,7
<b>Causa de muerte</b>			
Hemorragia Cerebral	151(26,7%)	24(42,8%)	0,01
Traumatismo	336(59,4%)	22(39,2%)	0,003
Otros	78(13,8%)	10(17,8%)	0,8
<b>Procedimiento Quirúrgico</b>			
Tiempo de isquemia	199,2±59,5	220,6±67	0,01
Tiempo de extracorpórea	122,3±48	174,7±76,7	<0,001
Trasplante urgente (%)	143(25,3%)	19(33,9%)	0,14
Discordancia de IMC >20%	70(12,4%)	6(10,7%)	0,7

FPI= fallo primario del injerto; IMC= índice de masa corporal; Cr= creatinina; TC=trasplante cardiaco; AD= Aurícula derecha; UCI= Unidad de Cuidados Intensivos; BICA= Balón de contrapulsación intra aórtico; VAD= asistencia ventricular

La Mortalidad a los 30 días fue del 80% para los pacientes con fallo primario del injerto y del 9,9% en el resto ( $p < 0,001$ ) (figura 13).

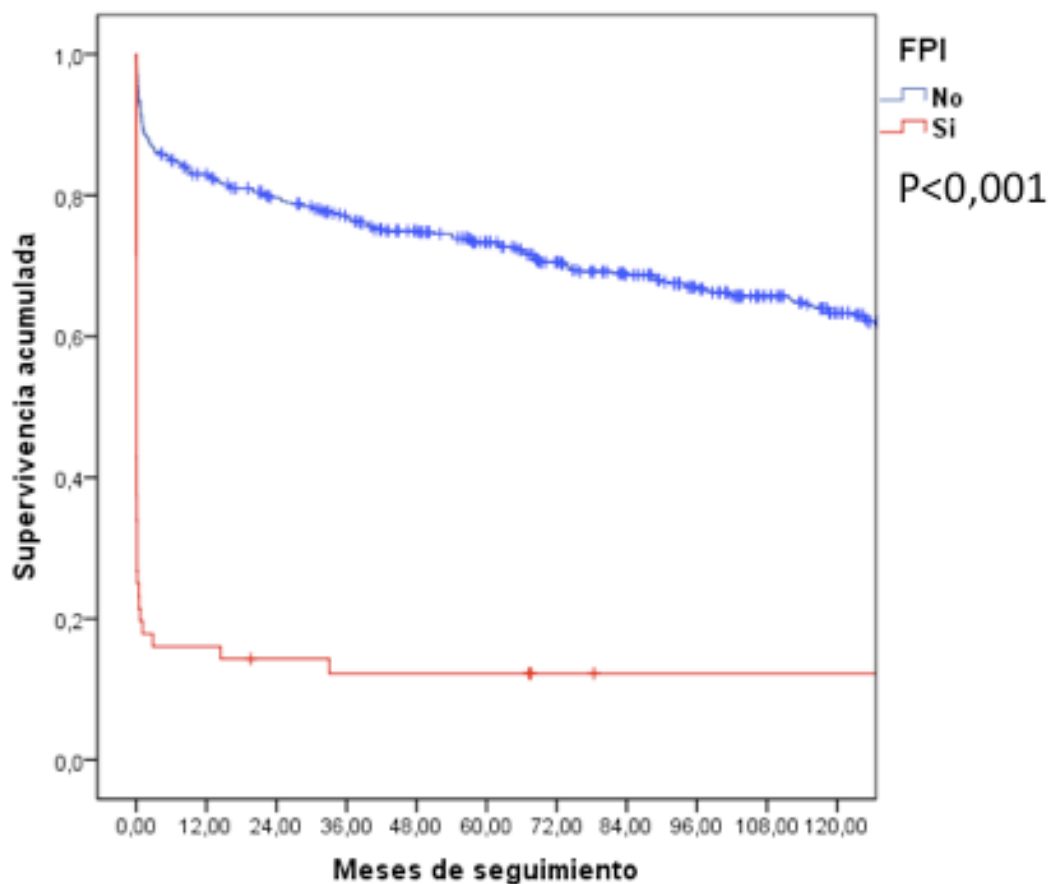


Figura 13. Curva de supervivencia de los pacientes estratificada según afectación por fracaso primario del injerto (FPI) o no. La mortalidad fue mayor en los pacientes afectados por esta complicación ( $p < 0,001$ ).

El fallo primario del injerto fue la causa de mortalidad en el 45% de los pacientes fallecidos en los 30 primeros días, y en términos absolutos corresponde al 7,2% del total de pacientes trasplantados). En el 22% de los afectados por la complicación se produjo fallecimiento en quirófano a pesar del implante de asistencia ventricular en 7 de ellos. Los pacientes que presentaron fallo primario del injerto fallecieron como consecuencia

de la propia complicación en el 71% de los casos, de fracaso multiorgánico en 13% y de otras causas en el 16%.

La mortalidad en los pacientes en los que se implantó asistencia mecánica fue de 78% frente al 84% en los 19 pacientes que fueron tratados médicamente ( $p=0,6$ ).

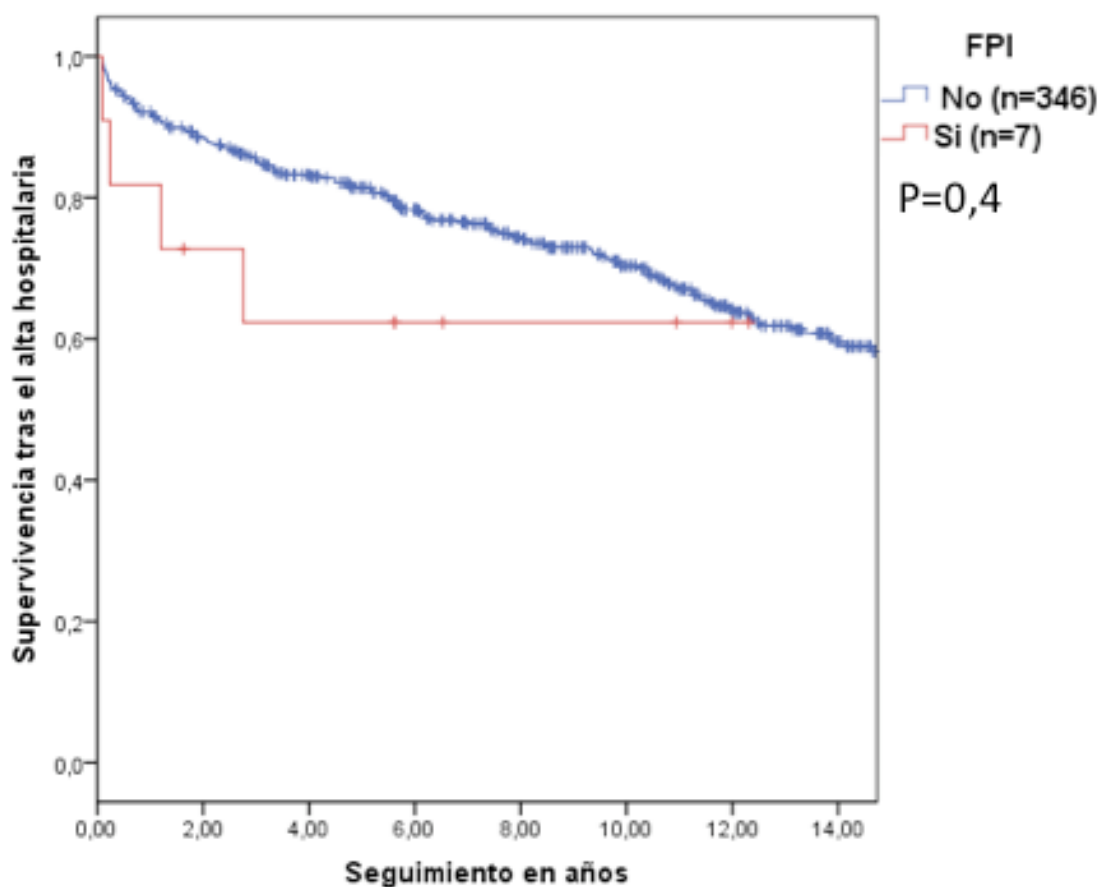


Figura 14. Supervivencia condicionada al alta hospitalaria. La supervivencia a largo plazo no fue diferente en el grupo con fallo primario del injerto (FPI) respecto al resto de la serie (mortalidad anual media en los primeros 10 años de 3,6% vs 3%, log-rank  $p=0,4$ ). Los n entre paréntesis corresponden al número de pacientes en seguimiento al final del periodo representado.

En el periodo de tiempo inicial 5 pacientes con FPI fueron retransplantados con carácter urgente, pero 4 de ellos fallecieron en el postoperatorio inmediato. La evolución

a largo plazo de los 11 pacientes que sobrevivieron y fueron dados de alta no fue diferente al resto de la serie (mortalidad anual 3,6% vs 3% durante 10 primeros años log-rank  $p=0,4$ ; Figura 10).

### **Análisis multivariado: Factores de riesgo para el desarrollo de fallo primario del injerto.**

Las variables seleccionadas inicialmente para el inicio de la construcción del modelo multivariante acorde con su significación en el análisis univariado son:

- diabetes mellitus
- necesidad de inotrópicos pretrasplante en el receptor
- presión de aurícula derecha
- presión pulmonar sistólica y media
- Índice cardiaco
- edad del donante
- causa de muerte del donante
- tiempo de isquemia
- tiempo de circulación extracorpórea.

La edad del receptor es un conocido factor de riesgo en el trasplante cardiaco. Aunque como variable continua no muestra diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado, categorizada según el límite de 60 años las diferencias resultan significativas (8% vs 14%  $p=0,021$ ). Dada la importancia del conocimiento de su comportamiento en esta complicación decidimos considerarla en el desarrollo del

modelo. El tiempo de circulación extracorpórea es más bien una consecuencia del fracaso primario del injerto por la imposibilidad de abandonar la circulación extracorpórea cuando la complicación aparece precozmente, por lo que su consideración como posible predictor carece de sentido.

El objetivo era obtener predictores de fácil aplicación en la clínica diaria, por lo que las variables continuas se transformaron en dicotómicas con la intención de poder dar una puntuación cuando están presentes.

De las variables hemodinámicas mantuvimos la presión pulmonar sistólica en lugar de la media dado que el límite de corte para la misma está más claro acorde con la selección de pacientes en el pretrasplante cardiaco. El índice cardiaco es un indicador que tiene un rango pequeño con difícil establecimiento de un punto de corte cuya cifra además puede variar en función del tratamiento inotrópico del paciente, por lo que descartamos su uso.

La causa de muerte del donante estaba clasificada en 3 categorías: hemorragia intracraneal, traumatismo y otras. La hemorragia es la que suponía un riesgo para el fallo primario del injerto. Sin embargo al incluir esta variable de forma dicotómica perdíamos a 54 pacientes por falta de identificación de causa del donante de los cuales 9 habían tenido fallo primario del injerto (16% de los fallos primarios del injerto totales). Además esta variable tiene gran correlación con la edad del donante lo que puede desencadenar en inestabilidad de la predicción del modelo. Nuestra serie tiene un amplio recorrido histórico con mayor número de procedimientos durante la primera época y por ello la representación de los donantes fallecidos por traumatismos es muy grande (358 pacientes, 58%). Actualmente este aspecto se ha modificado y la mayoría

de los donantes fallecen por hemorragia por lo que su presencia podría tener una diferente capacidad predictiva hoy en día. Teniendo en cuenta todos estos aspectos decidimos incluir la edad del donante en lugar de la causa de muerte del mismo.

En el modelo desarrollado con las variables edad receptor >60 años, necesidad de inotrópicos pretrasplante en el receptor, presión de aurícula derecha mayor de 10mmHg, presión sistólica pulmonar mayor de 50 mmHg, diabetes mellitus del receptor, edad donante >30 años, tiempo de isquemia >240 minutos, se escoge entre los dos parámetros hemodinámicos del cateterismo previo al trasplante. Acorde con el peso estadístico en el modelo y una mayor capacidad predictiva se incluye la presión de aurícula derecha mayor de 10 mmHg.

La Tabla 7 muestra las variables que se asocian con el desarrollo de fallo primario del injerto. Identificamos 6 predictores independientes en el modelo final: 4 del receptor (edad del  $\geq 60$  años, Diabetes mellitus, dependencia de inotrópicos preoperatoria y presión de aurícula derecha  $\geq 10$  mmHg), 1 del donante (edad  $\geq 30$  años) y 1 del acto quirúrgico (tiempo de isquemia  $\geq 240$ min).

Tabla 7. Modelo multivariado de predicción de fallo primario del injerto.

Variables	Prevalencia	Odds	IC (95%)	p
Edad receptor $\geq 60$ años	20,2%	1,9	1,1-3,7	0,047
Diabetes mellitus receptor	12,1%	2,5	1,2-5,1	0,008
Inotrópicos receptor	38,3%	2,1	1,1-3,7	0,016
AD $\geq 10$ mmHg receptor	40,9%	2,2	1,2-4,0	0,009
Edad donante $\geq 30$ años	39,3%	1,7	1,1-3,1	0,04
Tiempo isquemia $\geq 240$ min	20,6%	1,9	1,1-3,5	0,04

AD=aurícula derecha

### Factores asociados al fallo primario del injerto con disfunción aislada de ventrículo derecho

De los 56 pacientes que tuvieron fallo primario del injerto tras el trasplante cardiaco, 34 de ellos presentaron disfunción aislada del ventrículo derecho con función sistólica ventricular izquierda dentro de la normalidad.

Se realiza un análisis de los factores asociados con esta entidad. En la Tabla 8 se observan los resultados del análisis univariado.



Tabla 8. Análisis univariado de características basales de donante, receptor y procedimiento quirúrgico asociadas al desarrollo de fallo primario del injerto con disfunción aislada de ventrículo derecho.

	Sin FPI n=565	FPIVD n=34	p
<b>Receptor</b>			
Edad (años)	52 (7-68)	55,5 (12-67)	0,08
Género masculino	469(83%)	27(79,4%)	0,6
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,8±4	24,4±4,5	0,6
Diabetes mellitus	60(10,6%)	10(29,4%)	0,001
Miocardiopatía isquémica	159(28,1%)	12(36%)	0,3
Miocardiopatía dilatada	193(34,1%)	7(21%)	0,1
Enfermedad Valvular	67(11,8%)	4(12%)	0,9
Insuficiencia renal (Cr>2 mg/dl)	90(15,9%)	9(29%)	0,07
Cirugía cardiaca previa	145(2,7%)	12(36,4%)	0,1
Tratamiento con amiodarona	73(12,9%)	8(25%)	0,06
Necesidad de inotrópicos preTC	205(36,3%)	23(67,6%)	<0,001
BICA preTC	43(7,6%)	5(15,6%)	0,3
VAD preTC	15(2,6%)	0	0,3
Soporte respiratorio previo al TC	61(10,8%)	4(12,1%)	0,8
Presión de AD (mmHg)	8,1±6,6	10,8±8,4	0,04
Presión pulmonar sistólica (mmHg)	46,7±15,4	52,1±16	0,06
Presión pulmonar media (mmHg)	32,5±11,3	37,6±11,3	0,02
Índice cardiaco (l/min/m <sup>2</sup> )	2,3±0,6	2,1±0,6	0,09
Resistencias vasculares pulmonares	2,3±1,1	2,5±1,2	0,6
Gradiente transpulmonar (mmHg)	8,2±5,7	8,0±5,7	0,8
Fracción de eyección ventricular (%)	16,5±14	14±15	0,2
<b>Donante</b>			
Edad (años)	28,4±11,5	33,3±10,9	0,02
Género Femenino	132(23,3%)	11(33,3%)	0,2
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,1±3,9	24±3,6	0,8
Necesidad de inotrópicos	330(58,4%)	21(80,8%)	0,6
Tiempo en UCI (días)	3,2±3,3	3,3±3,5	0,9
Causa de muerte			
Hemorragia Cerebral	151(26,7%)	15(44%)	0,02
Traumatismo	336(59,4%)	13(38%)	0,01
Otros	78(13,8%)	6(17%)	0,5
<b>Procedimiento Quirúrgico</b>			
Tiempo de isquemia	199,2±59,5	220,9±66,1	0,3
Tiempo de extracorpórea	122,3±48	167,3±71,2	0,001
Trasplante urgente (%)	143(25,3%)	12(36,4%)	0,1
Discordancia de IMC >20%	70(12,4%)	2(8%)	0,3

FPI= fallo primario del injerto, FPIVD= fallo primario del injerto con disfunción aislada del ventrículo derecho. TC=trasplante cardiaco; IMC= índice de masa corporal; AD= Aurícula derecha; UCI= Unidad de Cuidados Intensivos; BICA= Balón de contrapulsación intra aórtico; VAD= asistencia ventricular

En la tabla 9 se representan los resultados obtenidos tras el análisis multivariado de los factores relacionados de forma independiente con el desarrollo de fracaso primario del injerto con afectación aislada del ventrículo derecho. En esta ocasión el modelo permite identificar 3 predictores independientes: La edad del receptor  $\geq 60$  años, la diabetes mellitus del receptor y la dependencia de inotrópicos previamente al trasplante cardiaco.

Tabla 9: Análisis multivariado de predictores de fracaso primario del injerto con afectación aislada del ventrículo derecho

Variables	Prevalencia	Odds	IC (95%)	p
Edad receptor $\geq 60$ años	11,5%	2,4	1,1-5,7	0,038
Diabetes mellitus receptor	14,3%	3,1	1,2-7,6	0,012
Inotrópicos receptor	10,1%	3,4	1,4-8	0,004

### Sistema de puntuación RADIAL

En el análisis multivariado de los factores asociados de forma independiente al desarrollo del fallo primario del injerto (tabla 7) la Odds Ratio de todos los factores es similar (1,7-2,5). La puntuación de riesgo se calcula por ello sumando un punto cuando la variable esta presente y ninguno si no se cumple ese factor. La escala de riesgo tiene por lo tanto un máximo de 6 puntos y un mínimo de 0.

Los pacientes se dividieron en 6 categorías según su puntuación de riesgo, es decir, el número de factores presentes en cada uno (Figura 15). La incidencia de fallo primario del injerto aumenta según aumenta la puntuación obtenida con la escala de riesgo.

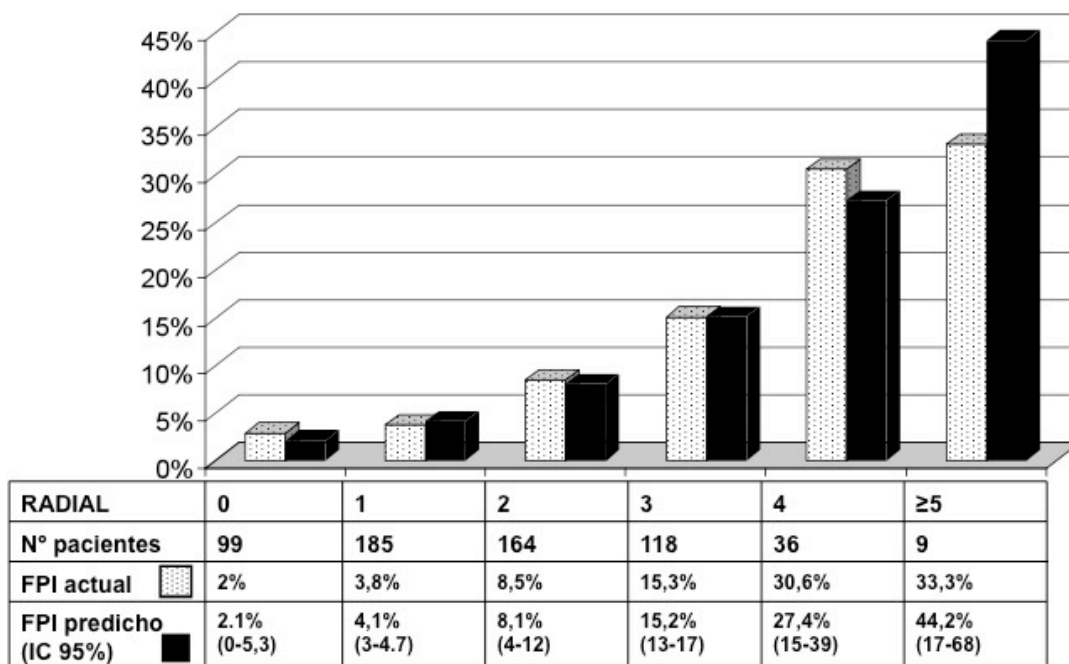


Figura 15. Puntuación “RADIAL” para predicción de fallo primario del injerto tras el trasplante cardiaco. La puntuación RADIAL se calculó sumando 1 punto cuando la condición estaba presente y 0 cuando no lo estaba (máximo de 6 y un mínimo de 0). Las frecuencias reales y predichas se calcularon para cada grupo basándose en el número de factores presentes. La tasa de eventos aumentan con el aumento de la puntuación de la escala RADIAL ( $p < 0.001$  con  $X^2$  para la tendencia). FPI= fallo primario del injerto; IC= intervalo de confianza.

El sistema de puntuación recibe el nombre de “RADIAL” por la abreviatura en inglés de cada uno de sus componentes:

R = Right atrial pressure  $\geq 10$ mmHg

A = Age of receptor  $\geq 60$  years

D = Diabetes Mellitus of the receptor

I = Inotrope dependence of the receptor

A = Age of donor  $\geq 30$  years

L = Length of ischemic time  $\geq$  240 min

El valor del estadístico C fue de 0,75; intervalo de confianza 95% 0,67-0,81 (Figura 16).

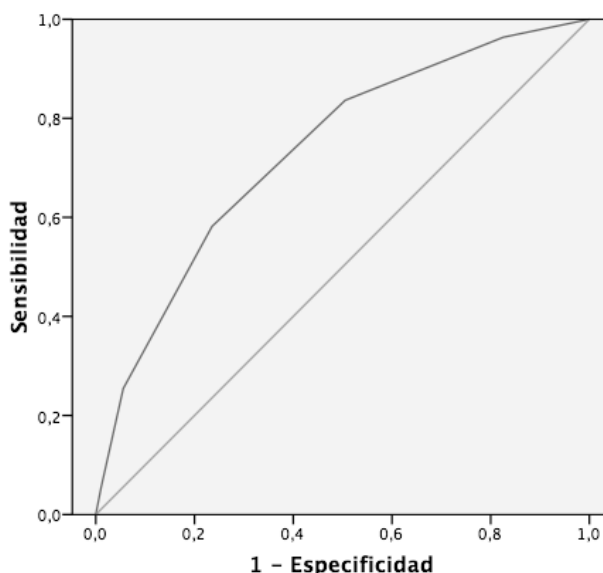


Figura 16: Curva ROC de la cohorte de derivación

### Tendencia histórica del FPI

Se observan varios cambios a lo largo de los 22 años estudiados (Tabla 10). El fallo primario del injerto presenta una tendencia significativa a aumentar su incidencia de un 9% inicial a un 12,4% en el último periodo ( $p=0,05$ ). Se observa una disminución inicial del primer al segundo periodo y un claro aumento del tercero al cuarto, lo que se sigue de un aumento paralelo en el número de factores de riesgo presentes en los periodos más recientes. La mortalidad precoz (30 días) muestra una reducción progresiva a lo largo del tiempo desde el 100% en el periodo inicial hasta el 67% después del año 2000 ( $p=0,03$  para la tendencia). El uso de la asistencia mecánica circulatoria aumentó a lo largo de los años del 43% hasta 85,5% ( $p=0,004$ ).

Tabla 10: Tendencia histórica de incidencia, mortalidad y factores de riesgo de fallo primario del injerto a los largo de diferentes periodos de tiempo.

	<b>Periodo 1 1984-1989 (n=78)</b>	<b>Periodo 2 1990-1994 (n=180)</b>	<b>Periodo 3 1995-1999 (n=194)</b>	<b>Periodo 4 2000-2006 (n=169)</b>	<b>p (tendencia)</b>
Incidencia FPI	7(9%)	9(5%)	19(9,8%)	21(12,4%)	0,05
Mortalidad 30d FPI	7(100%)	8(88,9%)	16(84%)	14(66,7%)	0,03
Post-TC VAD/BICA	3(42,9%)	5(55,6%)	11(57,9%)	18(85,7%)	0,004
Edad receptor ≥60años	2(2,5%)	21(11,7%)	57(29,3%)	46(27,2%)	0,001
Diabetes receptor	4(5,1%)	13(7,2%)	26(13,4%)	32(18,9%)	0,001
Necesidad inotrópicos receptor	22(28,2%)	61(33,9%)	70(36,1%)	85(50,3%)	0,001
AD≥10 mmHg receptor	25(32%)	58(32,2%)	83(42,8%)	88(52,1%)	0,001
Edad donante≥30 años	12(15,4%)	52(28,9%)	90(46,4%)	90(53,3%)	0,001
Tiempo de isquemia ≥240min	4(5,1%)	36(20%)	52(26,8%)	36(21,3%)	0,007

FPI= fallo primario del injerto TC=Trasplante cardiaco; BICA=balón de contrapulsación; VAD=asistencia ventricular mecánica; AD=aurícula derecha.

### Validación inicial del sistema de puntuación RADIAL en nuestro centro

Se realizó una validación externa inicial en un grupo de 73 receptores de trasplante cardiaco de nuestro centro entre 2006 y 2010.

La incidencia global de fallo primario del injerto en esta muestra fue de 23%, lo que parece deberse a una alta prevalencia de los factores de riesgo incluidos en el sistema de puntuación RADIAL, que fueron de un 15 a un 25% más frecuentes respecto a la cohorte de derivación (Tabla 11).

Los receptores que desarrollaron fracaso primario del injerto tuvieron afectación aislada de ventrículo derecho en el 66,7%, izquierdo 6,7% y biventricular en 26,7%.

Tabla 11: Tendencia de incidencia, mortalidad y factores de riesgo de fallo primario del injerto en el periodo de la muestra de validación respecto al periodo inicial o cohorte de derivación

	<b>Periodo Inicial 1984-2006 (N=621)</b>	<b>Muestra Validación 2006-2010 (N=73)</b>	<b>P</b>
Incidencia FPI	56 (9,0%)	17 (23,3%)	< 0,001
Mortalidad 30d FPI	45 (80,4%)	12 (70,6%)	0,39
Post-TC VAD/BCIAo	37 (66,1%)	15 (88,2%)	0,08
Edad receptor ≥60años	126 (20,3%)	26 (35,6%)	0,003
Diabetes receptor	75 (12,1%)	18 (24,7%)	0,003
Necesidad inotrópicos receptor	238 (38,3%)	38 (52,1%)	0,02
AD≥10 mmHg receptor	254 (40,9%)	42 (57,5%)	0,006
Edad donante≥30 años	244 (39,3%)	44 (60,3%)	<0,001
Tiempo de isquemia ≥240min	128 (20,6%)	32 (43,8%)	< 0,001

FPI= fallo primario del injerto TC=Trasplante cardiaco; BCIAo=balón de contrapulsación; VAD=asistencia ventricular mecánica; AD=aurícula derecha.

La puntuación radial para esta muestra fue  $3 \pm 1,2$  vs  $2 \pm 1,19$   $p < 0,001$ . Las puntuaciones más frecuentes fueron 2, 3 y 4 con una escasa representación de los valores 1, 5 y 6 (Figura 17).

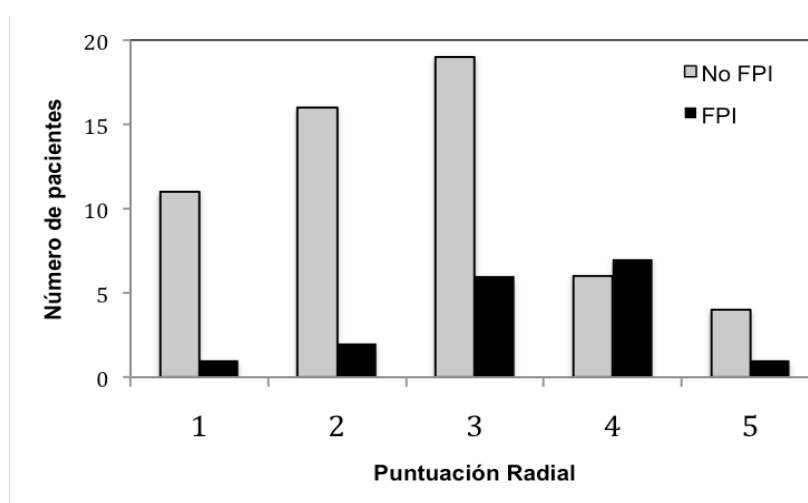


Figura 17. Puntuación RADIAL en los pacientes de la cohorte de validación inicial

En cualquier caso el sistema de puntuación RADIAL mantuvo su capacidad predictiva de fallo primario del injerto con puntuaciones crecientes tal y como se muestra en la figura 18.

Respecto al riesgo basal (pacientes con puntuaciones 0 y 1) la Odds ratio para pacientes con puntuación 2 fue 1,37 (0,11-17,1); puntuación 3 de 3,47 (0,37-32,7) y puntuaciones 4-6 de 8,8 (0,93-83,3)  $p=0,057$ .

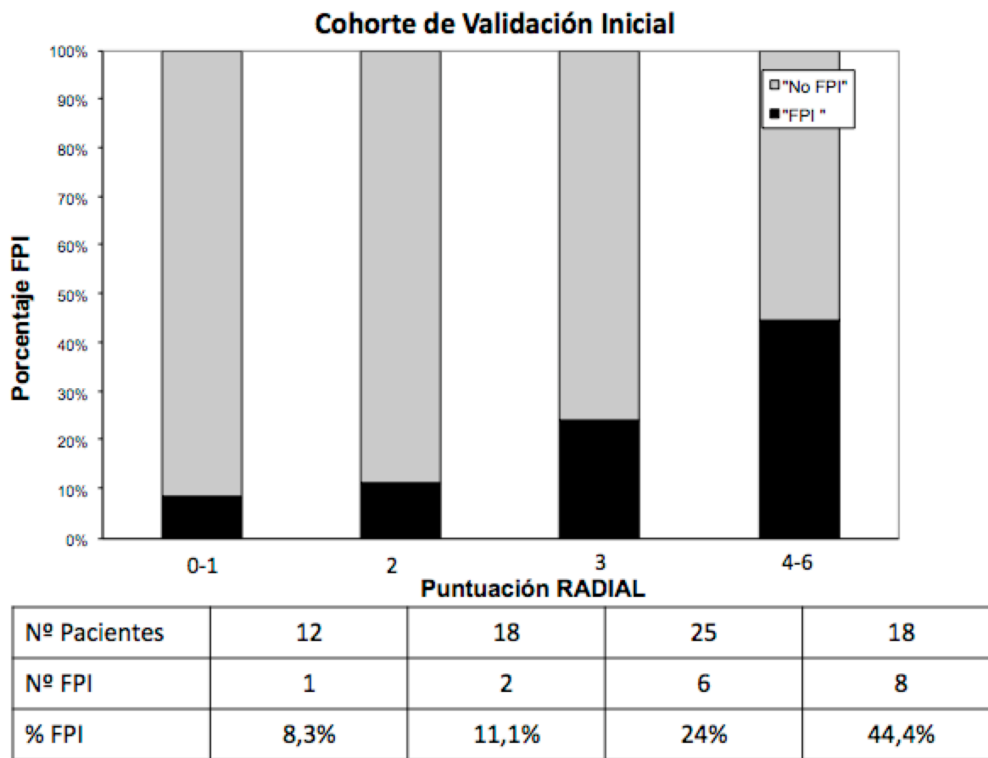


Figura 18: Incidencia de fallo primario del injerto en la cohorte de validación inicial clasificada según su puntuación RADIAL. FPI=fallo primario del injerto. Se representa en negro el porcentaje de fallo primario del injerto por estrato de riesgo. El color gris corresponde a su valor complementario o porcentaje de pacientes sin fallo primario del injerto.

El valor del estadístico C para esta muestra fue de 0,69; intervalo de confianza 0,55-0,83 (Figura 19).

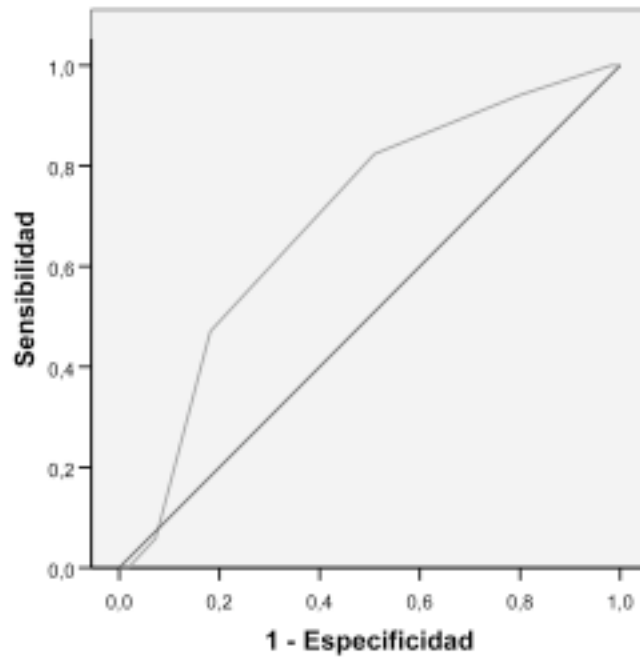


Figura 19: Curva ROC para la cohorte de validación inicial.



## Validación multicéntrica del sistema de puntuación RADIAL

Se recibieron datos de 800 trasplantes cardiacos de 14 centros. Para realizar esta validación externa, seleccionamos los que presentaban datos completos (n=698), lo que supone una pérdida del 12,8% de los casos (n=102).

Tabla 12: Características de los pacientes incluidos para el análisis comparadas con los pacientes excluidos por no disponer de datos completos

	Valores perdidos	Completo n=698	Incompleto n=102	p
<b>Fallo primario del injerto</b>	7	152 (21,8%)	23 (24,2%)	0,59
<b>Receptor</b>				
Edad (años)	0	53,6±11,2	53,9±12	0,36
Edad receptor ≥60años		249 (35,7%)	44 (43,1%)	0,14
Diabetes receptor	5	135 (19,3%)	21 (21,6%)	0,59
Necesidad inotrópicos receptor	0	241 (34,5%)	55 (53,9%)	<0,001
Presión de AD (mmHg)	80	12,9±11,4	22,8±25,9	<0,001
AD≥10 mmHg receptor		413 (59,2%)	16 (72,7%)	0,2
<b>Donante</b>				
Edad (años)	8	517 (74,1%)	68 (72,3%)	0,72
Edad donante≥30 años		38,4±12,3	37,7±13	0,6
<b>Procedimiento Quirúrgico</b>				
Tiempo de isquemia	16	197,5±64,3	216,4±70,3	0,9
Tiempo de isquemia ≥240min		187 (26,8%)	28 (32,6%)	0,26

AD= Aurícula derecha

La incidencia de fracaso primario del injerto fue del 22%. Los valores de incidencia de fallo primario del injerto tal y como se puede observar en la tabla 13, presentaron una gran variabilidad, con 3 valores alejados (5,3%, 8,7% 38,3%) y diferencias estadísticamente significativas entre ellos (p=0,027).

Tabla 13: Descripción de la incidencia de fracaso primario del injerto y distribución de los valores perdidos por hospitales.

Hospital	Casos aportados	FPI	RADIAL perdidos	% perdidos en el centro
1	84	14 (16,7%)	34	40,5%
2	23	6 (26,1%)	0	0
3	47	7 (17,1%)	6	12,8%
4	57	3 (5,3%)	12	21,1%
5	23	2 (8,7%)	4	17,4%
6	68	16 (23,5%)	5	7,4%
7	82	31 (38,3%)	4	4,9%
8	131	34 (26%)	15	11,5%
9	30	4 (13,3%)	3	10%
10	44	11 (25%)	2	4,5%
11	58	13 (22,4%)	0	0
12	53	10 (18,9%)	4	7,5%
13	57	12 (21,1%)	2	3,5%
14	43	12 (27,9%)	11	25,6%
Total	800	175 (22%)	102	12,8%

En lo sucesivo se muestran los resultados del análisis de los pacientes incluidos para la validación multicéntrica del sistema RADIAL (n=698).

El fracaso primario del injerto cursó con afectación aislada de ventrículo derecho en 67 (44,7%), ventrículo izquierdo en 10 (6,7%) y biventricular en 73 (48,7%).

La mortalidad de los pacientes que presentaron fracaso primario del injerto fue mayor con una supervivencia media de 27 meses frente a 51 meses en los que no la presentaron (p<0,001) (figura 20).

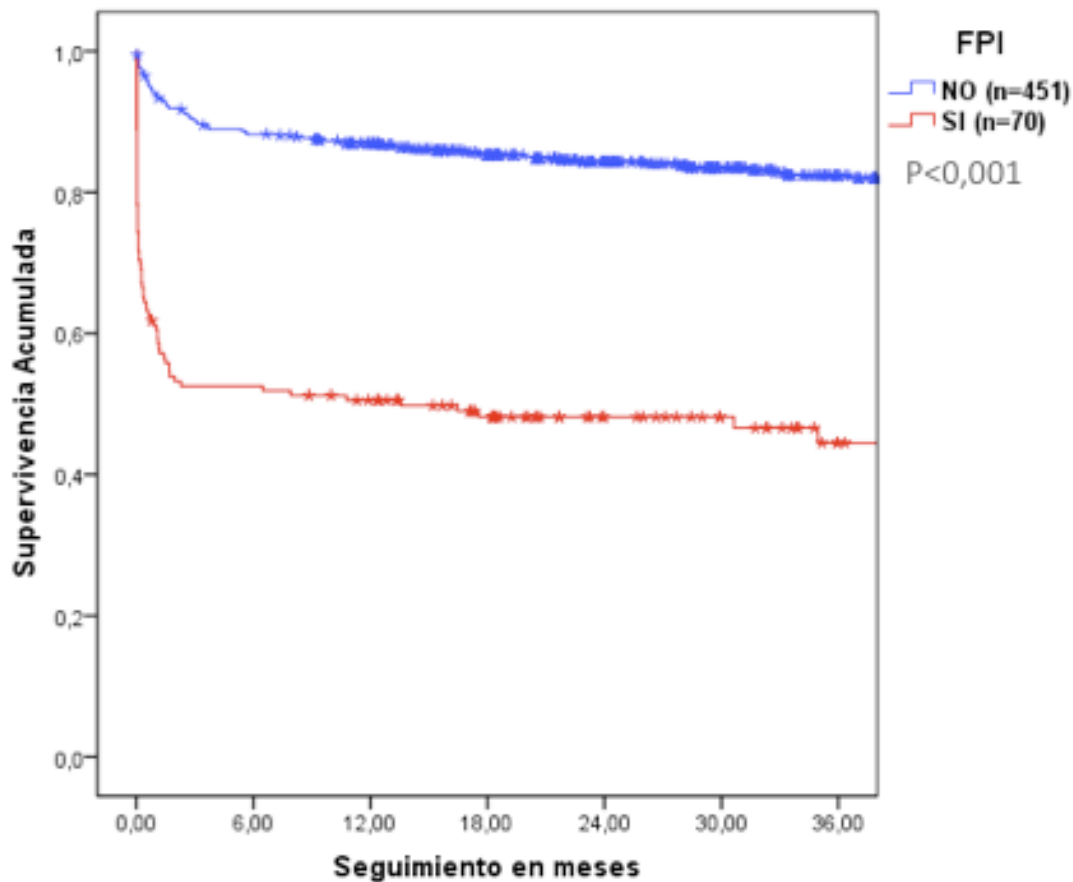


Figura 20: Supervivencia en los pacientes con y sin fracaso primario del injerto (FPI) en la cohorte de validación multicéntrica. Se observa la gran diferencia entre los dos grupos a expensas fundamentalmente de la mortalidad precoz. La n entre paréntesis refleja los pacientes en seguimiento al final del periodo mostrado en la gráfica.

Aunque la mayor diferencia de mortalidad entre los grupos se encuentra en la fase inicial del trasplante, siguen existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos cuando analizamos la supervivencia condicionada al primer mes (supervivencia excluyendo la mortalidad precoz).

Para estudiar la evolución de la mortalidad del fracaso primario del injerto con el paso del tiempo se analizaron las curvas de supervivencia durante los primeros 6 meses.

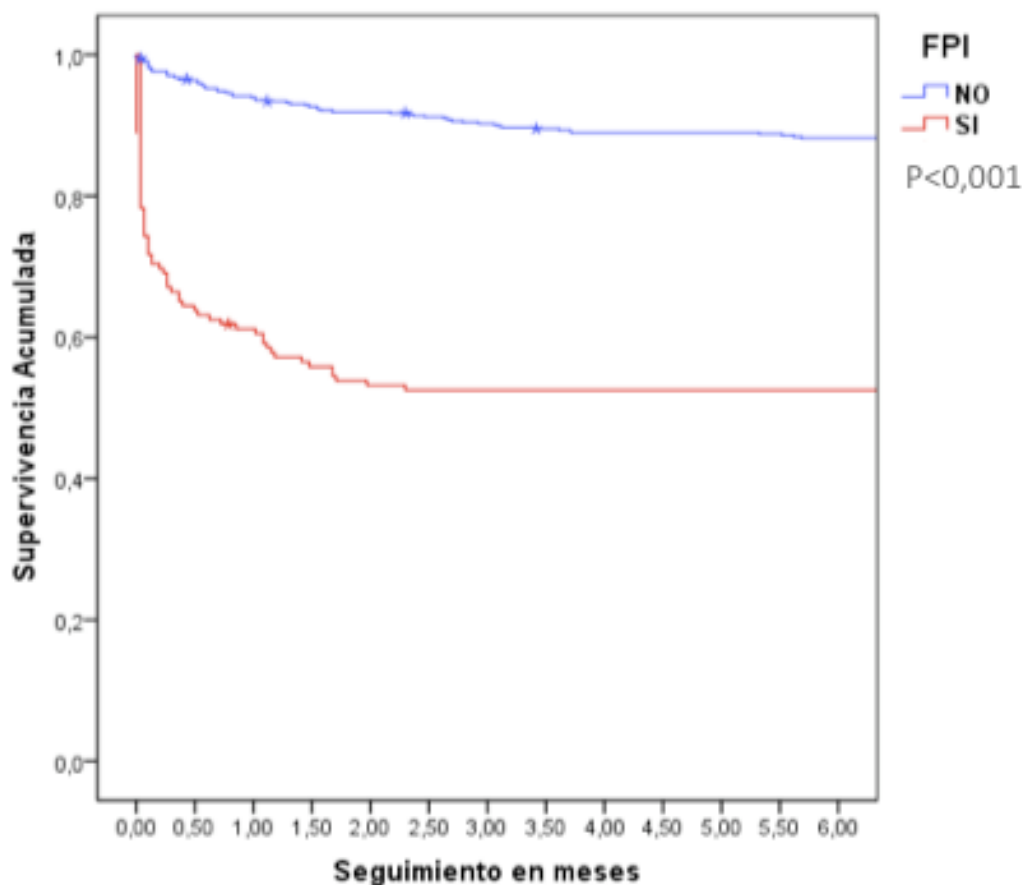


Figura 21: Evolución de curvas de supervivencia durante los primeros 6 meses postrasplante. Se observa una peor supervivencia de los pacientes con fracaso primario del injerto (FPI) con una clara separación de las curvas que se hacen paralelas a partir del mes y medio de evolución. La n entre paréntesis refleja los pacientes en seguimiento al final del periodo mostrado en la gráfica.

En la figura 21 se puede observar como la evolución de los pacientes afectados con fracaso primario del injerto es claramente peor durante los primeros 2-3 meses. A partir del tercer mes las curvas se hacen paralelas. De hecho la supervivencia condicionada a 3 meses es igual entre los pacientes con y sin fracaso primario del injerto 91,4% vs 87,3%  $p=0,13$  (Figura 22).

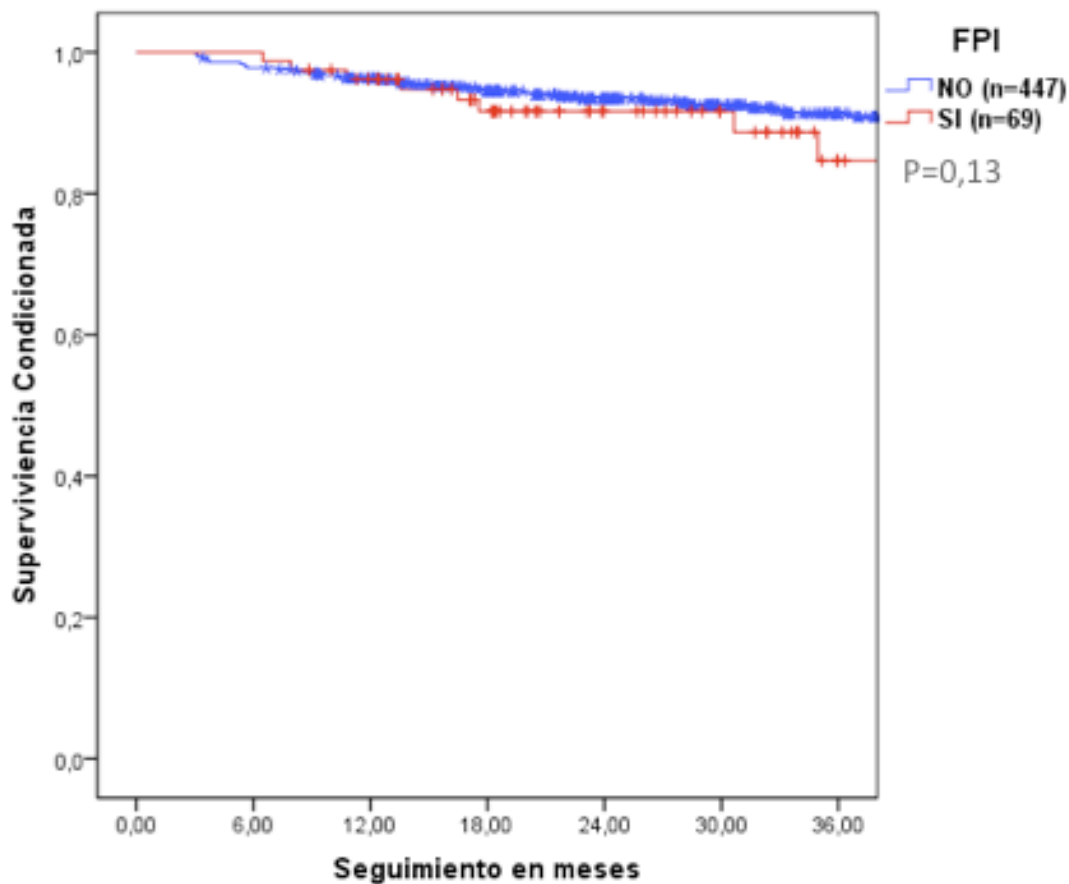


Figura 22: Supervivencia condicionada a 3 meses en los pacientes con y sin fracaso primario del injerto en la cohorte de validación multicéntrica. Se observa igual mortalidad entre los dos grupos pasada la fase inicial de 3 meses postrasplante cardiaco. La n entre paréntesis refleja los pacientes en seguimiento al final del periodo mostrado en la gráfica.

El análisis de los factores de riesgo incluidos en el RADIAL muestra que la mayor parte de los factores fueron más frecuentes que en la cohorte de derivación (Tabla 14).

Tabla 14: Tendencia de incidencia, mortalidad y factores de riesgo de fallo primario del injerto en el periodo de la muestra de validación multicéntrica respecto al periodo inicial o cohorte de derivación

	Muestra Derivación		Validación multicéntrica	P
	1984-2006 (N=621)	2006 – 2009 (N=698)		
Incidencia FPI	56 (9,0%)	152 (21,8%)		< 0,001
Mortalidad 30d FPI	45 (80,4%)	60 (39,5%)		< 0,001
Post-TC VAD/BCIAo	37 (66,1%)	75(49,3%)		0,03
Edad receptor ≥60años	126 (20,3%)	249 (35,7%)		< 0,001
Diabetes receptor	75 (12,1%)	135 (19,3%)		< 0,001
Necesidad inotrópicos receptor	238 (38,3%)	241 (34,5%)		0,152
AD ≥10 mmHg receptor	254 (40,9%)	413 (59,2%)		< 0,001
Edad donante ≥30 años	244 (39,3%)	517 (74,1%)		< 0,001
Tiempo de isquemia ≥240min	128 (20,6%)	187 (26,8%)		0,009
Puntuación RADIAL	1,72 ± 1,2	2,5 ± 1,4		< 0,001

FPI= fallo primario del injerto TC=Trasplante cardiaco; BCIAo=balón de contrapulsación; VAD=asistencia ventricular mecánica; AD=aurícula derecha.

Sin embargo la mortalidad precoz y el uso de asistencia mecánica (balón de contrapulsación o asistencia mecánica) fue menor en la cohorte actual. Del 49,3% de pacientes que recibieron asistencia circulatoria, 68 (44,7%) recibieron un balón de contrapulsación y 23 una asistencia ventricular (15,1%).

Los pacientes tuvieron peor evolución a corto plazo (30-60 días) si la afectación era biventricular ( $p<0,001$ ) o habían recibido tratamiento con asistencia ventricular y/o balón de contrapulsación ( $p<0,012$ ) (figura 23 y 24).

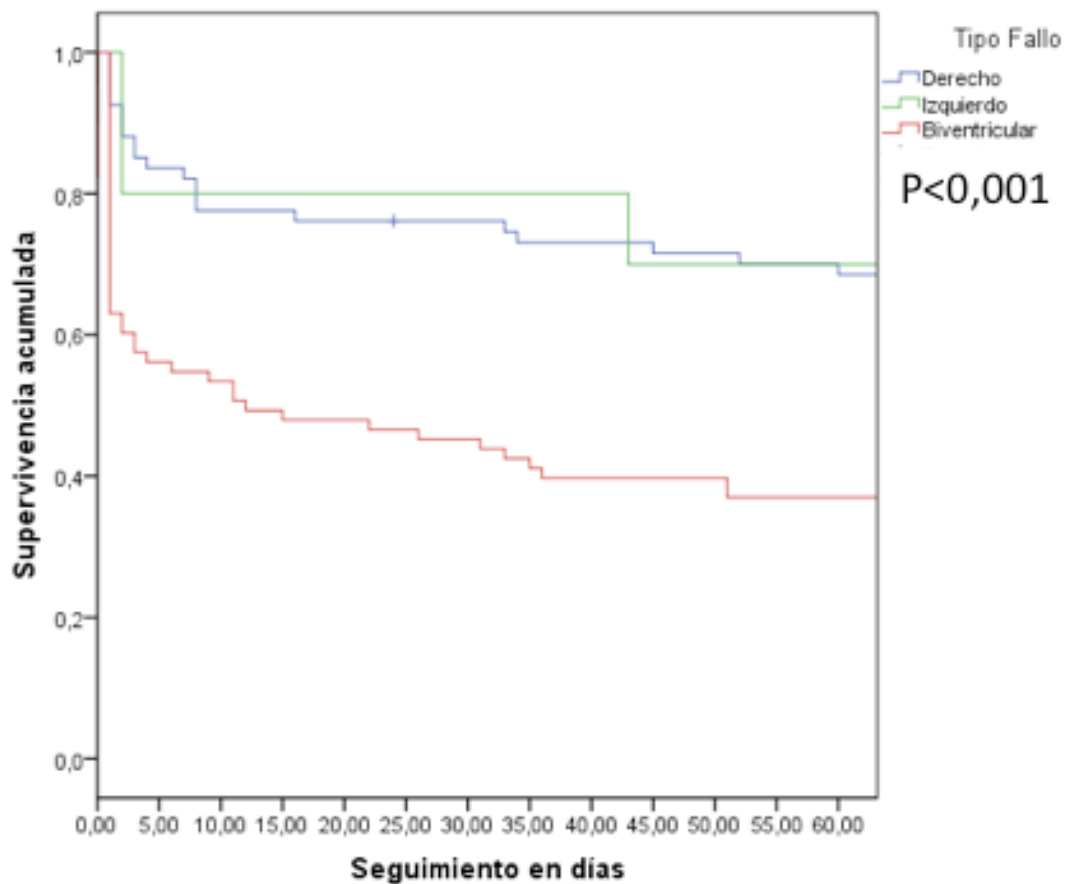


Figura 23: Evolución de pacientes afectados con fracaso primario del injerto según el tipo de afectación ventricular presente.

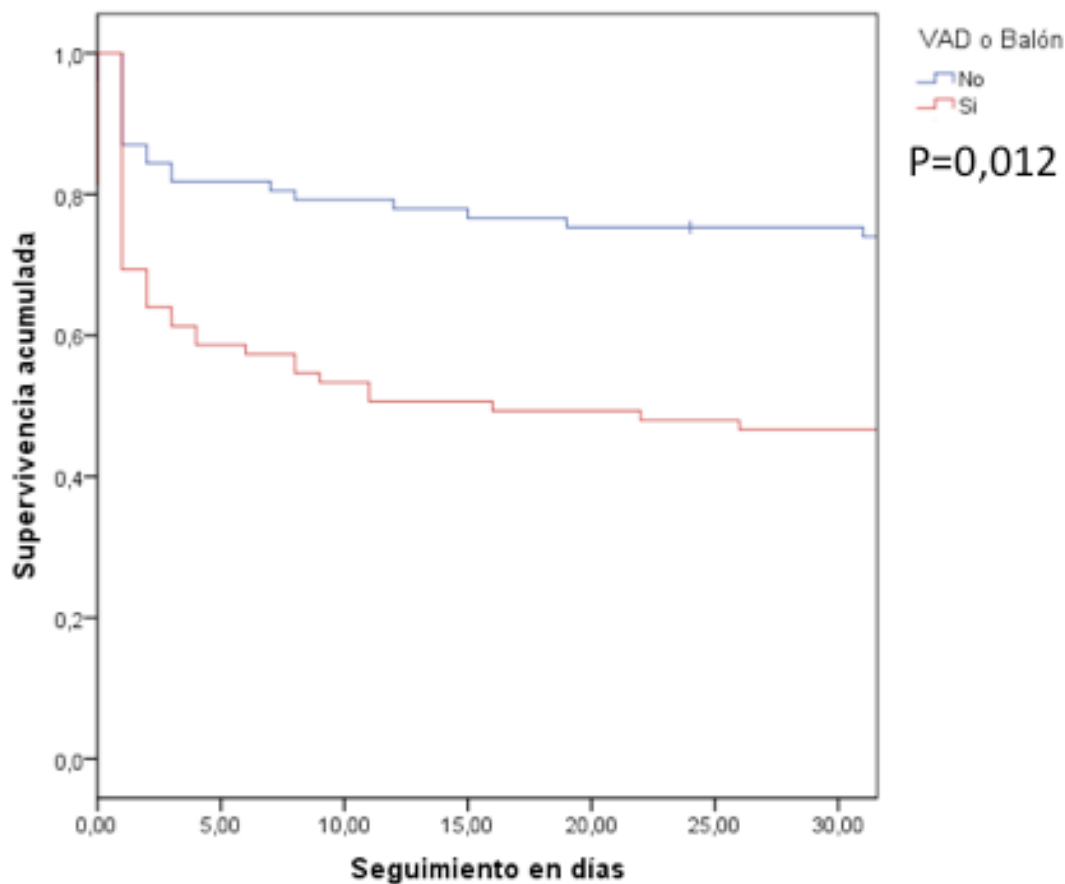


Figura 24: Evolución de pacientes afectados con fracaso primario del injerto según el tratamiento recibido con cualquier tipo de asistencia mecánica o no.

Se calculó la puntuación RADIAL para cada caso sumando un punto por cada uno de los factores presentes. La mayoría de los pacientes incluidos en la muestra de validación presentaban puntuaciones de 1 a 4 con poca representación de valores 0, 5 y 6 (Figura 25).



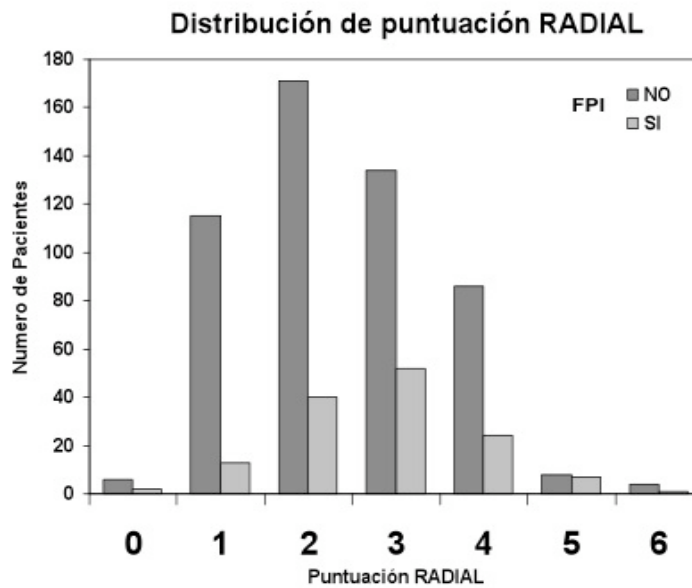


Figura 25: distribución de la muestra de validación según la puntuación RADIAL. Se observa una escasa representación de los valores 0 y 5-6.

La media de puntuación RADIAL en los pacientes con y sin fracaso primario del injerto fue respectivamente de  $2,78 \pm 1,10$  vs  $2,42 \pm 1,13$  ( $p=0,001$ ). El área bajo la curva ROC fue de 0,59 (IC 95% 0,54-0,64).

Las puntuaciones RADIAL en esta muestra de sujetos tienen una distribución muy diferente a la de la cohorte de derivación y presentan una agrupación importante en torno al valor 2. La escasa representación de los valores extremos de puntuación RADIAL puede explicar en parte la deficiente área bajo la curva ROC del modelo, ya que este método requiere que la predicción se realice con una variable continua.

Se analizan las diferencias entre los 6 valores de puntuación con la intención de aumentar su aplicabilidad como discriminador de distintos grupos de riesgo. Para ello se realiza en la cohorte de derivación un análisis de regresión logística binaria con la variable de puntuación RADIAL analizada de forma categórica. Tomando como referencia el estrato menor (ningún factor presente) se analizan las diferencias en la

incidencia de fracaso primario del injerto con los inmediatamente superiores (puntuación 1 respecto a 0, 2 respecto a 0) a través de las variables intermedias que crea el programa de forma automática. Igualmente tomando de referencia la puntuación más alta (todos los factores presentes) se comparó con los inmediatamente inferiores (5 respecto a 6 y 4 respecto a 6). Las diferencias en la estimación de riesgo entre las puntuaciones 0-1 y 6-5-4 no fueron estadísticamente significativas.

Se definieron por ello 3 estratos de riesgo para desarrollo de fracaso primario del injerto según sus puntuaciones obtenidas en el sistema RADIAL:

- puntuaciones <2= bajo riesgo
- puntuación 2= riesgo intermedio
- puntuación >2 = alto riesgo

El porcentaje de fallo primario del injerto presente en cada uno de los grupos era incremental (Figura 26), con un 12,1% en el grupo de bajo riesgo, un 19,4% en los de riesgo intermedio y 27,5% en los de alto riesgo ( $p=0,001$ ).

Respecto al riesgo basal (pacientes con puntuaciones 0 y 1) la Odds ratio para pacientes con riesgo intermedio fue 1,75 (0,96-3,21); riesgo alto de 2,76 (1,58-4,83)  $p=0,001$ .

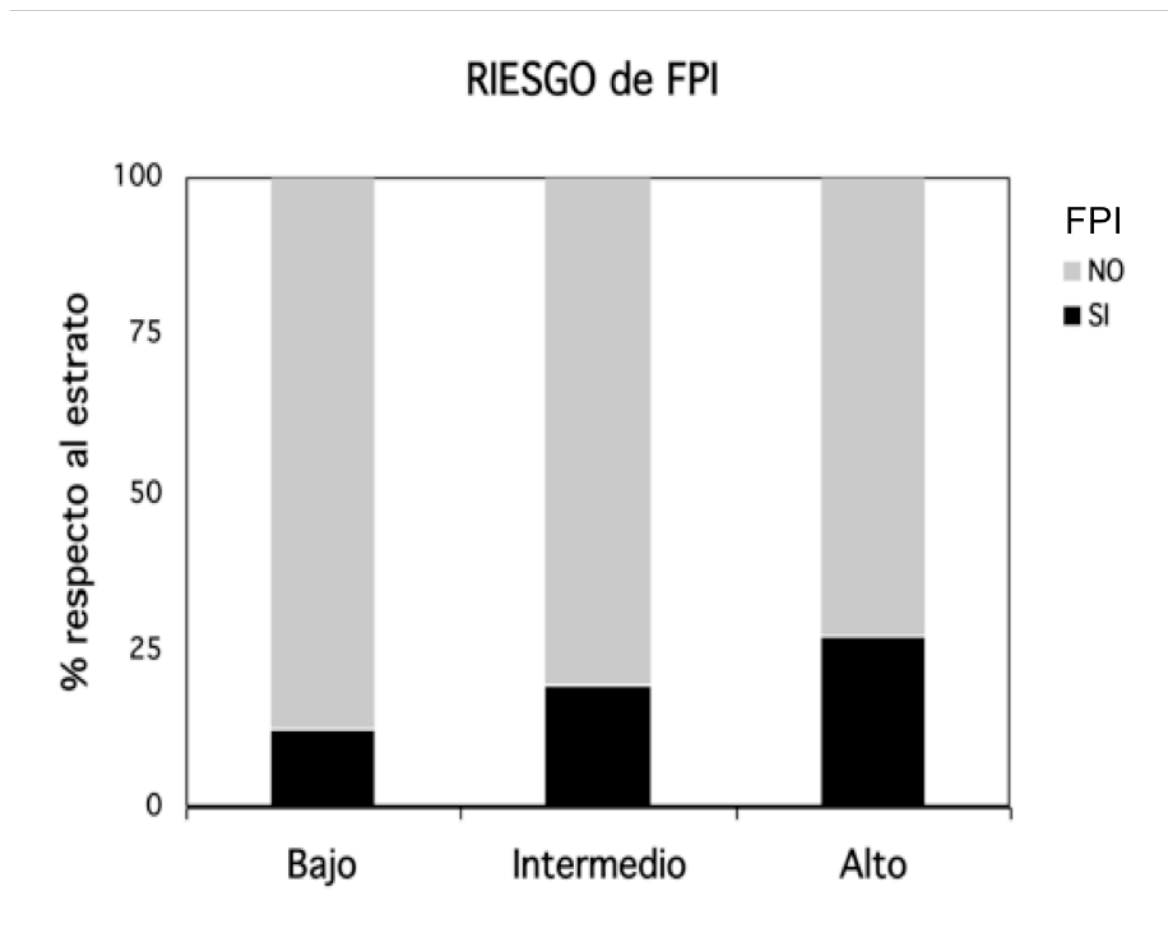


Figura 26: Riesgo de Fracaso primario del injerto según la división en 3 categorías.

El sistema de puntuación RADIAL mantuvo por tanto su capacidad predictiva de riesgo incremental para fallo primario del injerto en estos tres estratos.

## DISCUSIÓN

### Definición de fracaso primario del injerto

El fracaso primario del injerto es una causa frecuente de muerte tras el TC, y probablemente la más frustrante de todas. A pesar de todo esta entidad ha recibido poca atención en la literatura probablemente por la falta de una definición consensuada del mismo. En el registro de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardiaco y Pulmonar 2010 se describe que el fallo del injerto es responsable del 40% de la mortalidad en los primeros 30 días postrasplante. Los propios autores comentan el problema en definir el fallo primario del injerto como la causa principal de fallecimiento por la dificultad para diferenciar en múltiples eventos que ocurren al mismo tiempo y la ausencia de una definición uniforme en los diferentes centros trasplantadores.<sup>(1)</sup>

Las definiciones de fracaso primario del injerto empleadas en publicaciones previas son muy diferentes entre sí, lo que resulta en incidencias y mortalidades variables según lo restrictiva que ésta sea (tabla 2). Teniendo en cuenta las características clínicas que se confieren al cuadro, su escaso conocimiento debido fundamentalmente a la falta de su delimitación y mediante la revisión de la literatura al respecto hemos buscado una nueva definición de fracaso primario del injerto.

Hemos definido el fracaso primario del injerto basándonos en tres criterios principales: disfunción importante del injerto, compromiso hemodinámico grave y aparición precoz tras el trasplante cardiaco.

El criterio de disfunción del injerto está relacionada con la secuencia de acontecimientos desde el fallecimiento del donante por muerte cerebral <sup>(29,27)</sup>, la hipoxia o los episodios de hipotensión, la preservación del órgano y el fenómeno de isquemia-reperusión. Esta disfunción ha de ser objetivada en un estudio ecocardiográfico y/o por la visión directa del cirujano. Al incluir cualquiera de estas dos posibilidades diagnósticas evitamos la exclusión de casos de fallo ventricular muy precoz en los que no da tiempo a realizar una ecocardiografía. Además a pesar de que lo ideal sería tener ecocardiografía durante la cirugía, esto no es la norma en la mayoría de los centros de trasplante en estos procedimientos que tienen lugar a altas horas de la madrugada sin que haya personal especializado para realizar la prueba. Aunque el ventrículo derecho es el que está afectado con mayor frecuencia, hay descritos casos de disfunción izquierda aislada o biventricular (que en ocasiones es la fase final de la disfunción y bajo gasto derecho de extrema gravedad) por lo que hemos incluido todo el espectro del cuadro.

El segundo criterio (grado de deterioro hemodinámico) nos habla de la gravedad del cuadro. El fracaso primario del injerto requiere la presencia de hipotensión importante que no responde a reposición de volumen y precisa altas dosis de tratamiento inotrópico o asistencia mecánica circulatoria para una adecuada perfusión de los órganos. El uso de inotrópicos o vasopresores a dosis bajas o medias es habitual en el postTC inmediato. Las dosis altas de los mismos están sin embargo fuera de lo habitual por lo que, de acuerdo con otros autores, <sup>(40,41,49)</sup> escogimos la necesidad de 2 inotrópicos incluyendo altas dosis de Adrenalina o Noradrenalina como reflejo del compromiso hemodinámico e hipoperfusión. El uso de soporte mecánico con balón de

contrapulsación o asistencia circulatoria tampoco es la norma tras el trasplante cardiaco por lo que su utilización en hipotensión de causa no aclarada es diagnóstico de fracaso primario del injerto. El uso de asistencia mecánica circulatoria está muy relacionada con la experiencia y disponibilidad en cada centro por lo que en realidad no siempre es reflejo de la situación clínica del paciente. Este es el motivo de haber incluido en la definición dos posibles marcadores de la situación hemodinámica del paciente en un intento de aplicabilidad universal.

El fallo primario del injerto ocurre precozmente en ocasiones en quirófano con imposibilidad de destete de circulación extracorpórea y otras veces horas después en la Unidad de Cuidados Intensivos. En estos últimos es fundamental el ecocardiograma para constatar la disfunción del injerto y descartar otras causas de deterioro hemodinámico. Creemos que el límite de 24 horas es esencial para distinguir el fracaso primario del injerto de otras causas que suelen aparecer más tarde como el rechazo agudo, el shock séptico y el fallo multiorgánico. Este punto temporal es el término medio de otras series que incluyen únicamente casos de imposibilidad de salir de circulación extracorpórea <sup>(29,39)</sup> o los casos de fracaso hemodinámico en los 30-90 primeros días tras el trasplante en los que muchos otros factores pueden influir en el deterioro del paciente.<sup>(43,45)</sup> Otros autores abogan también por este punto temporal como un buen límite para la definición del fallo primario del injerto aportando similares argumentos.<sup>(40, 42,50)</sup>

Por último y como cuarto criterio para la definición, es importante descartar otras causas de deterioro hemodinámico tras un trasplante cardiaco que pudieran tener una causa evitable o tratable como la hipertensión pulmonar en el receptor, el rechazo hiperagudo o alteraciones de la técnica quirúrgica como la perturbación del flujo

sanguíneo debido a suturas estenóticas de cava o pulmonar. En nuestros pacientes descartamos la existencia de rechazo hiperagudo mediante el estudio de los anticuerpos anti-HLA preformados en el receptor y por la prueba cruzada que se realiza de rutina tras el trasplante. Aun así pueden existir tipos de rechazo agudo mediados por anticuerpos diferentes a los del HLA que producirían alteraciones histológicas características. En ocasiones el análisis postmortem de pacientes afectos de un supuesto fallo primario del injerto encuentra causas que pudieran contribuir al fallo del injerto como lesiones en las arterias coronarias no evidentes al examen del órgano en vivo o la embolia pulmonar.<sup>(26)</sup> En nuestra serie disponemos del análisis del 35% (16) de los casos fallecidos por fracaso primario del injerto. El análisis anatomopatológico no mostró ninguna alteración específica. En una minoría de los casos se describían bandas de contracción que de acuerdo con la opinión del patólogo correspondían a sucesos post-mortem, lo que descarta la existencia de rechazo hiperagudo o cualquier otra causa del cuadro del paciente.

En nuestra experiencia y basándonos en las publicaciones previas la definición que hemos empleado ha resultado una herramienta útil, objetiva y reproducible para el diagnóstico de fracaso primario del injerto. No encontramos casos con diagnóstico incierto de fracaso primario del injerto ni recibimos ninguna notificación al respecto de ninguno de los 14 centros que participaron en la validación multicéntrica.

## Características del fracaso primario del injerto en las cohortes estudiadas.

### Incidencia

La incidencia de fracaso primario del injerto fue del 9% en nuestra serie de 621 trasplantes cardiacos, un valor intermedio entre los publicados hasta la actualidad. Hay muchos factores que pueden influir en el periodo perioperatorio en cada centro y que podrían condicionar la mayor o menor incidencia de esta complicación. Sin embargo la definición propuesta, que se encuentra en la mitad del espectro de acepciones descritas en la literatura, obtiene valores de incidencia intermedios en estudios contemporáneos a nuestra serie lo que apoya la pertinencia de la misma (figura 27).

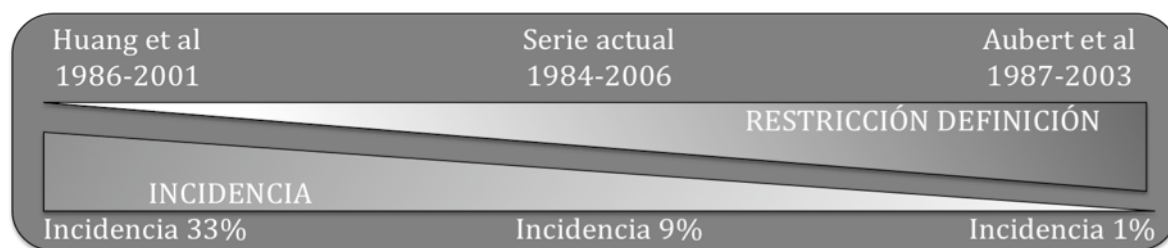


Figura 27: Representación de la incidencia de fracaso primario del injerto según 3 series contemporáneas descritas hasta la actualidad. Se observa el efecto de una definición restrictiva como la de Aubert et al en la que era preciso la necesidad de asistencia mecánica circulatoria y la de Huang et al que no acotaba las dosis de adrenalina necesarias para el diagnóstico del cuadro.

En la validación externa multicéntrica se obtienen datos de una cohorte extensa contemporánea de trasplante cardiaco a nivel nacional. La incidencia de fracaso primario del injerto es del 22%. Al igual que ocurría con la cohorte de validación externa inicial, esta incidencia es mayor a la que se observó en la cohorte de derivación.

A pesar de los avances en trasplante cardiaco la incidencia del fracaso primario del injerto ha aumentado a lo largo del tiempo, lo que ha sido constatado por otros



estudios además del nuestro.<sup>(29,52)</sup> Los avances en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca podrían explicar el cambio del perfil de los pacientes que han aumentado su supervivencia por lo que llegan con mayor edad y en peores condiciones al trasplante.

Lo primero a destacar en la cohorte multicéntrica es la variabilidad entre las cifras de fracaso primario del injerto entre los centros. Esto no es de extrañar dado el origen multifactorial de esta complicación. La selección de pacientes y los criterios de aceptación de donantes varían mucho según la política de mayor o menor restricción en cada programa de trasplante cardiaco. Además según la situación geográfica del hospital las condiciones en las que se realiza la extracción del órgano pueden ser más o menos favorecedoras. Los tratamientos más o menos agresivos y la disponibilidad de diferentes dispositivos de asistencia circulatoria en los distintos hospitales introduce otras posibles variables que puedan haber influido en estas diferencias. A pesar de esto, la incidencia de FPI global es similar a la descrita por la cohorte coetánea de validación inicial en nuestro centro. La definición de FPI ha sido aplicada en los diferentes centros y ha resultado una herramienta útil y de fácil aplicabilidad sin casos en los que se dudase del diagnóstico según los criterios descritos.

#### **Tipo de ventrículo afectado y mortalidad del fracaso primario del injerto**

El tipo de fracaso primario del injerto fue diferente entre las cohortes de derivación y validación con una predominancia del fracaso ventricular derecho en nuestra serie (61%) frente al 45% en la cohorte multicéntrica que tuvo mayormente fracaso biventricular (49%). El fracaso de ventrículo derecho que recibe un tratamiento insuficiente puede desencadenar un fracaso de ventrículo izquierdo añadido por una hipoperfusión de la arterias coronarias debida a bajo gasto e hipotensión. Un

tratamiento menos agresivo de fracaso ventricular derecho en la cohorte multicéntrica (uso de asistencia ventricular de 15% frente al 48% en la cohorte de derivación) podría ser la explicación de estas diferencias y por ello la supervivencia de los receptores que sufren un FPI con afectación biventricular es peor en la cohorte multicéntrica, lo que no se observa en la cohorte previa. En ambas series el FPI con fracaso de ventrículo izquierdo aislado es infrecuente y constituye alrededor del 10% de los casos.

La mortalidad precoz del trasplante cardiaco fue del 80% en los pacientes con fracaso primario del injerto frente a 10% del resto de pacientes. Los que fueron dados de alta tuvieron una buena evolución a largo plazo, lo que confirma la recuperación total de la función del injerto (figura 14). La mortalidad observada en nuestra serie es superior a la que se presenta en otras series publicadas recientemente. Esto puede deberse a varios motivos.

Por un lado a las características de nuestra serie que data desde el año del comienzo del programa en 1984 con un mayor número de trasplantes realizados durante la fase inicial (figura 4). Ha habido una evolución en el trasplante en la última década que no está reflejada proporcionalmente. Los cuidados perioperatorios y las soluciones de preservación de los órganos han progresado notablemente y la disponibilidad de nuevas herramientas como el óxido nítrico o el levosimendán (cuyo efecto inotrópico se alcanza mediante la sensibilización al calcio) han mejorado la evolución inicial de los receptores de un trasplante cardiaco.<sup>(31,41,51)</sup>

La mortalidad en la serie multicéntrica es alta, pero menor que en nuestro centro. En nuestro hospital es conocido que se han realizado trasplantes cardiacos a pacientes de más alto riesgo incluso remitidos por otros centros de trasplante cardiaco. Esto ha

ocurrido especialmente en los últimos años debido a que somos uno de los centros con mayor experiencia acumulada en el territorio nacional. Esto se refleja en una mortalidad más alta probablemente debida a características del programa que no quedan reflejadas a través de los factores RADIAL como puede ser la aceptación de receptores con peor estado general y desnutrición en base a los potenciales años de vida por ganar en caso de realizarse el trasplante cardiaco con éxito. Esta estrategia puede hacer por un lado que la mortalidad esperable sea mayor y que se necesite un mayor uso de asistencia circulatoria por presentar un fracaso hemodinámico de mayor gravedad.

El uso de asistencias ventriculares no es la norma en nuestro medio por lo que la experiencia adquirida es menor. En España hasta hace pocos años había una disponibilidad mayor de donantes, lo que ha hecho infrecuente la necesidad de emplear asistencias ventriculares en pacientes candidatos a trasplante cardiaco, que es la indicación más habitual en la práctica clínica. Las asistencias ventriculares se consideran el tratamiento de elección en la fase precoz de aparición de fracaso primario del injerto por lo que un menor uso de las mismas y un retraso en su implante pueda reflejarse en una peor supervivencia de los pacientes.<sup>(39,47,52)</sup> Los centros con gran experiencia en asistencia circulatoria tienen por contra una mortalidad precoz reportada que puede estar infraestimada por la alta capacidad para mantener a los pacientes con estos dispositivos más allá de lo que se conoce comúnmente como periodo perioperatorio (30 días postrasplante).

A pesar de esta situación, en nuestro centro más del 60% de los casos de fracaso primario del injerto recibieron una asistencia mecánica como parte del tratamiento y su uso fue haciéndose más frecuente con el tiempo hasta alcanzar el 88% en la cohorte de

validación externa inicial. Probablemente esto sea signo de un tratamiento más precoz y agresivo del fallo primario del injerto que se refleja en una disminución de la mortalidad a lo largo del tiempo del 100% al 66%. Aunque estas terapias deben haber resuelto la situación en algunos casos, la mortalidad sigue siendo alta también por las complicaciones asociadas al uso de dispositivos de asistencia circulatoria como el sangrado, la infección y el fallo multiorgánico. Estas fueron las causas de fallecimiento de los pacientes con fracaso primario del injerto tratados con asistencia circulatoria.

El menor uso de asistencias ventriculares puede ser también parte de la explicación de la menor mortalidad en la cohorte multicéntrica actual. De hecho, el uso de cualquier tipo de asistencia mecánica se asocia con una mayor mortalidad a corto plazo en estos pacientes (figura 24). Además los cuidados perioperatorios han cambiado mucho en los últimos años con la disponibilidad de herramientas como el óxido nítrico y la creación de grupos de anestesiología y reanimación específicos permiten concentrar la experiencia del tratamiento de entidades tan complejas como el fracaso primario del injerto.

### **Factores asociados con el desarrollo de fracaso primario del injerto**

En nuestro análisis encontramos factores del receptor, donante y cirugía relacionados con el desarrollo del fracaso primario del injerto, lo que concuerda con el origen multifactorial de esta entidad.

La importancia de los factores del receptor contrasta con la de los donantes en la etapa inicial. Recientemente se ha demostrado buenos resultados en trasplante cardiaco con el uso de injertos subóptimos lo que apoya la tendencia a restar importancia a los factores del donante en la función del injerto en el postTC inmediato.<sup>(23,25,49,53)</sup> Los

factores del receptor se identifican tiempo antes del trasplante cardiaco y tienen la ventaja de que algunos de ellos son modificables.

El tiempo de isquemia es un determinante fundamental del fracaso primario del injerto en nuestra serie. En un estudio unicéntrico publicado previamente se observó que cada hora que sobrepase las 4 horas de isquemia incrementa el riesgo de FPI en un 43%.<sup>(39)</sup>

Hay factores del donante no estudiados en nuestra serie que parecen buenos predictores de la existencia de fracaso primario del injerto <sup>(42,50)</sup> y que consisten en la determinación de proteínas específicas en el músculo cardiaco o incluso en suero del donante. El daño tisular con alteraciones de la homeostasis metabólica y de la función endotelial atribuible al fenómeno isquemia reperfusión hace que se expresen los mediadores de estos procesos y que idealmente puedan detectar los corazones con alta probabilidad de disfuncionar tras el implante. Aunque los resultados de estudios experimentales son alentadores y señalan a alguna de estas proteínas como un buen marcador de injertos con disfunción no evidente con la evaluación habitual del donante, son técnicas no disponibles hoy en día fuera del ámbito de la investigación y que no han sido validadas en otros centros.

La tendencia al aumento de la incidencia de fracaso primario del injerto se debe en parte a peores características de los receptores y donantes, lo que se refleja por una mayor prevalencia de los factores relacionados con fracaso primario del injerto en los últimos años respecto a la cohorte inicial.

## Factores asociados a fracaso primario del injerto con afectación aislada del ventrículo derecho

El análisis del fracaso primario del injerto con afectación aislada el ventrículo derecho muestra similares resultados que el grupo completo. La hipertensión pulmonar del receptor se ha considerado la principal causa de disfunción del ventrículo derecho tras el trasplante cardiaco. De hecho en ocasiones se define como una entidad independiente del fracaso primario del injerto.<sup>(32,54)</sup> En nuestro estudio excluimos los receptores con hipertensión pulmonar fuera de los límites aceptados en los candidatos a trasplante cardiaco por lo que es improbable que el ventrículo derecho presentase una disfunción severa por esa causa únicamente. Aun así algunos receptores podrían tener una hipertensión pulmonar enmascarada por una disfunción ventricular derecha importante en el momento de la realización del cateterismo previo al trasplante. Por ello hemos realizado el análisis por separado de este grupo de pacientes para explorar la posibilidad de la existencia de características específicas. Nuestra experiencia previa muestra que incluyendo a los pacientes con hipertensión pulmonar significativa, los predictores de fracaso primario del injerto encontrados eran diferentes (tablas 4 y 5).<sup>(55)</sup>

La hipertensión pulmonar es un continuo cuyas cifras crecientes aumentan el riesgo de fracaso ventricular derecho y muerte tras el trasplante cardiaco. De hecho el grupo de pacientes con fracaso de ventrículo derecho aislado tenían unas cifras mayores de presión pulmonar media respecto a los que no desarrollaron fracaso primario del injerto ( $32,5 \pm 11,3$  frente a  $37,6 \pm 11,3$   $p=0,02$ ) (tabla 8).

El ventrículo derecho tiene más motivos para tener disfunción ventricular tras el trasplante. Debido al menor grosor de su pared los cambios de temperatura en el

proceso de preservación son mayores que en la pared del ventrículo izquierdo y mayor porcentaje de volumen total del mismo sufre daño de isquemia reperusión. Además dada su posición en la zona superior durante el implante el ventrículo derecho es calentado por las lámparas de quirófano y la temperatura ambiente mientras que el izquierdo permanece debajo a una temperatura más fría. El ostium de la arteria coronaria derecha que irriga el ventrículo derecho se encuentra en la posición más alta de la circulación tras la sutura del implante por lo que es razonable pensar que existe la posibilidad de que se produzcan embolias de pequeño tamaño que afectarán fundamentalmente a la perfusión del ventrículo derecho (si la embolia fuese de gran tamaño y produjese un cuadro evidente de infarto se debería excluir el diagnóstico de fallo primario del injerto por existir otra causa que justifique el cuadro clínico). Hay datos de experimentación animal que muestran una adecuada respuesta del ventrículo derecho trasplantado a la elevación de la poscarga con el aumento de su función sistólica que se ve sin embargo disminuida cuando se realiza el trasplante con un órgano extraído tras la inducción de muerte cerebral.<sup>(56-57)</sup> El mecanismo de muerte del donante puede por ello influir también en la funcionalidad del ventrículo derecho tras el trasplante cardiaco, aunque en los estudios clínicos en humanos en los que se ha encontrado esta asociación los resultados no son homogéneos.<sup>(25,27,29)</sup>

El análisis del fallo primario del injerto con disfunción aislada de ventrículo derecho ha obtenido resultado similares a los obtenidos en la serie completa e identifica 3 de los 6 factores incluidos en el modelo completo como predictores independientes de este cuadro: la edad del receptor  $\geq 60$  años, la presencia de diabetes mellitus en el receptor y la dependencia de inotrópicos previa al trasplante. Este hecho confirma que

ambos tipos de fallo primario del injerto comparten factores de riesgo similares. El fallo de ventrículo derecho está asegurado en casos de hipertensión pulmonar grave (excluidos en nuestro análisis) pero en los casos más leves hay más factores implicados y es difícil atribuir el fallo ventricular derecho únicamente a las cifras de presión pulmonar. En cualquier caso hay que ser cautos a la hora de tomar conclusiones de este subanálisis por el bajo número de sujetos que presentaron esta complicación y que hacen que sólo puedan seleccionarse 3-4 predictores por limitación de metodología estadística.

### **El baremo RADIAL**

El sistema de puntuación RADIAL incluye factores del receptor (presión de aurícula derecha  $\geq 10$  mmHg, edad  $\geq 60$  años, diabetes y dependencia de inotrópicos), donante (edad  $\geq 30$  años) y cirugía (tiempo de isquemia  $\geq 240$  minutos) con un aumento lineal progresivo de riesgo según aumenta la puntuación. La buena predicción del fracaso primario del injerto según los valores incluidos en el RADIAL es signo de la correcta construcción del modelo.

En la validación inicial en 73 receptores de trasplante cardiaco, obtuvimos una aceptable predicción del fracaso primario del injerto. La mayor frecuencia de los factores incluidos en la puntuación de riesgo RADIAL se tradujo en una mayor incidencia de fracaso primario del injerto correctamente lo que apoya una correcta orientación en el estudio de esta complicación.

En las dos series empleadas para validación del sistema RADIAL se observó una incidencia mayor de fracaso primario del injerto con unas características diferentes de los casos incluidos respecto a la cohorte de derivación. Estas diferencias han influido sin



duda alguna en que el sistema RADIAL tenga una pobre calibración. El empleo de una escala de riesgo en una población diferente a la que originó la herramienta requiere una valoración del comportamiento real de la misma. Esto puede derivar en adaptaciones como por ejemplo el uso de un factor de corrección como se hace al emplear las escalas de riesgo cardiovascular desarrolladas en Norteamérica en poblaciones de características diferentes como Europa.

La capacidad discriminativa del sistema RADIAL entre diferentes grupos de riesgo se ha mantenido sin embargo de forma favorable lo que observamos en ambos grupos en los que se ha aplicado el baremo.

El sistema RADIAL en la cohorte multicéntrica contemporánea extensa muestra una agrupación de las puntuaciones entorno al valor 2 con escasa dispersión de las mismas y poca representación de valores extremos. La contribución al riesgo de cada punto del RADIAL no es lineal pero permite la agrupación de los pacientes en tres estratos de riesgo con distribución homogénea en la cohorte. El riesgo de fracaso primario del injerto es creciente y prácticamente se duplica entre los segmentos, con una incidencia del 12,1% en el grupo de bajo riesgo, un 19,4% en los de riesgo intermedio y 27,5% en los de alto riesgo ( $p=0,001$ ).

El sistema de puntuación RADIAL es por tanto una herramienta útil para diferenciar grupos de riesgo para desarrollo de fracaso primario del injerto.

La aplicación del RADIAL en la actualidad podría tener un papel en la reducción de la mortalidad del fracaso primario del injerto. Por un lado, dado que la mayoría de los factores implicados corresponden al receptor, se podría emplear como herramienta

para evitar emparejamientos de alto riesgo para desarrollo de esta complicación. Además en casos de alto riesgo identificado previo al trasplante, la instauración de medidas de tratamiento de forma precoz podría derivarse en una mejor evolución de los pacientes.

## CONCLUSIONES

1. La definición del fracaso primario del injerto propuesta permite describir de forma objetiva la incidencia y evolución de esta complicación. Esta definición delimita un cuadro de aparición precoz y alta morbilidad sin una única causa identificable.
2. El fracaso primario del injerto así definido tiene una incidencia actual algo superior al 20%. El ventrículo derecho está afectado en aproximadamente un 90% de los casos, sea de forma aislada o combinada con la afectación del ventrículo izquierdo. La afectación aislada del ventrículo izquierdo es infrecuente. La mortalidad es elevada, aunque ha disminuido con el tiempo. Se han utilizado medios mecánicos de soporte circulatorio de forma creciente. El FPI puede recuperarse de forma completa: los supervivientes a los 3 meses presentan una evolución posterior similar al resto de receptores de trasplante cardiaco.
3. Hay factores del receptor (presión de aurícula derecha  $\geq 10$  mmHg, edad  $\geq 60$  años, diabetes y dependencia de inotrópicos), del donante (edad  $\geq 30$  años) y del procedimiento (tiempo de isquemia  $\geq 240$  minutos) asociados de forma independiente con el desarrollo de fracaso primario del injerto.

4. La escala de riesgo RADIAL constituida por datos de fácil obtención antes del trasplante cardiaco muestra una excelente capacidad predictiva de fracaso primario del injerto en la cohorte de derivación.
  
5. El sistema de puntuación RADIAL validó su capacidad discriminativa tanto en una cohorte más reciente de nuestro centro como en una cohorte contemporánea nacional de trasplante cardiaco, el la que RADIAL permite estratificar tres grupos de riesgo para el desarrollo de fracaso primario del injerto

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-Seventh official adult heart transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant* 2010, Oct;29(10):1089-103.
2. Deng MC, De Meester JM, Smits JM, Heinecke J, Scheld HH. Effect of receiving a heart transplant: Analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by heart failure severity. Comparative outcome and clinical profiles in transplantation (COCPIT) study group. *BMJ* 2000, Sep 2;321(7260):540-5.
3. Almenar L, Segovia J, Crespo-Leiro MG, Palomo J, Arizon JM, Gonzalez-Vilchez F, Delgado J. Registro español de trasplante cardiaco. XXI informe oficial de la sección de insuficiencia cardiaca y trasplante cardiaco de la sociedad española de cardiología (1984-009). *Rev Esp Cardiol* 2010;63(11):1317-28.
4. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the european society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association of the ESC (HFA) and endorsed by the european society of intensive care medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008, Oct;29(19):2388-442.
5. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and

management of heart failure in adults: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines: Developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation. *Circulation* 2009, Apr 14;119(14):e391-479.

6. Jorde UP. Suppression of the renin-angiotensin-aldosterone system in chronic heart failure: Choice of agents and clinical impact. *Cardiol Rev* 2006;14(2):81-7.

7. Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y trasplante: Trasplante cardiaco. Madrid: Organización Nacional de trasplantes; 2010.

8. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, et al. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007, Aug 30;357(9):885-96.

9. Lietz K, John R, Mancini DM, Edwards NM. Outcomes in cardiac transplant recipients using allografts from older donors versus mortality on the transplant waiting list; implications for donor selection criteria. *J Am Coll Cardiol* 2004, May 5;43(9):1553-61.

10. Crespo M, Almenar L, Alonso L, Campreciós M, Cuenca J, De la Fuente L. Conferencia de consenso de los grupos españoles de trasplante cardíaco. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2007;7: 2007;7:4B-54B.

11. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation* 2010, Jul 13;122(2):173-83.

12. Krakauer H, Lin MJ, Bailey RC. Projected survival benefit as criterion for listing and organ allocation in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005, Jun;24(6):680-9.
13. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International society for heart and lung transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(9):1024-42.
14. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997, Jun 17;95(12):2660-7.
15. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle heart failure model: Prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006, Mar 21;113(11):1424-33.
16. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Second INTERMACS annual report: More than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *J Heart Lung Transplant* 2010, Jan;29(1):1-10.
17. Barge-Caballero E, Paniagua-Martín MJ, Marzoa-Rivas R, Campo-Pérez R, Rodríguez-Fernández J, Pérez-Pérez A, et al. Utilidad de la escala INTERMACS para estratificar el pronóstico tras el trasplante cardiaco urgente. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(3):193-200.
18. Delgado JF, Conde E, Sánchez V, López-Ríos F, Gómez-Sánchez MA, Escribano P, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005, Oct;7(6):1011-6.

19. Delgado JF, Gómez-Sánchez MA, Sáenz de la Calzada C, Sánchez V, Escribano P, Hernández-Afonso J, et al. Impact of mild pulmonary hypertension on mortality and pulmonary artery pressure profile after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001, Sep;20(9):942-8.
20. Alonso-Pulpón L, Almenar L, Crespo MG, Silva L, Segovia J, Manito N, et al. [Practice guidelines of the spanish society of cardiology. Cardiac and heart-lung transplants]. *Rev Esp Cardiol* 1999, Oct;52(10):821-39.
21. *Trasplante cardiaco*. Alonso-Pulpón, Crespo Leiro, editors. Madrid: Editorial Panamericana; 2009.
22. Almenar L, Vicente JL, Torregrosa S, Osa A, Martínez-Dolz L, Gómez-Plana J, et al. [Predictive variables of early mortality after orthotopic heart transplant in adults]. *Rev Esp Cardiol* 1997, Sep;50(9):628-34.
23. Al-Khaldi A, Oyer PE, Robbins RC. Outcome analysis of donor gender in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006, Apr;25(4):461-8.
24. Zuckermann AO, Ofner P, Holzinger C, Grimm M, Mallinger R, Laufer G, Wolner E. Pre- and early postoperative risk factors for death after cardiac transplantation: A single center analysis. *Transpl Int* 2000;13(1):28-34.
25. Michaelides A, Koen W. Effect of donor selection on the early outcome of heart transplant recipients. *Prog Transplant* 2005, Mar;15(1):24-6.



26. Luckraz H, Goddard M, Charman SC, Wallwork J, Parameshwar J, Large SR. Early mortality after cardiac transplantation: Should we do better? *J Heart Lung Transplant* 2005, Apr;24(4):401-5.
27. Cohen O, De La Zerda DJ, Beygui R, Hekmat D, Laks H. Donor brain death mechanisms and outcomes after heart transplantation. *Transplant Proc* 2007, Dec;39(10):2964-9.
28. Ganesh JS, Rogers CA, Banner NR, Bonser RS. Development and validation of a model to predict perioperative mortality following heart transplantation in the UK. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(2):S118-9.
29. D'Ancona G, Santise G, Falletta C, Pirone F, Sciacca S, Turrisi M, et al. Primary graft failure after heart transplantation: The importance of donor pharmacological management. *Transplant Proc* 2010, Apr;42(3):710-2.
30. Hsu RB, Lin FY, Chen RJ, Chou NK, Ko WJ, Chi NH, et al. Incidence, risk factors, and prognosis of postoperative hyperbilirubinemia after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007, Dec;32(6):917-22.
31. Jahania MS, Mullett TW, Sanchez JA, Narayan P, Lasley RD, Mentzer Jr RM. Acute allograft failure in thoracic organ transplantation. *J Card Surg* 2000;15(2):122-8.
32. Young JB, Hauptman PJ, Naftel DC, Ewald G, Aaronson K, Dec GW, et al. Determinants of early graft failure following cardiac transplantation, a 10-year, multi-institutional, multivariable analysis. *J Heart Lung Transplant* 2001, Feb;20(2):212.

33. Martínez-Dolz L, Almenar L, Arnau MA, Osa A, Rueda J, Vicente JL, et al. [Analysis of factors that can influence the appearance of acute heart transplant failure]. *Rev Esp Cardiol* 2003, Feb;56(2):168-74.
34. D'Alessandro C, Aubert S, Golmard JL, Praschker BL, Luyt CE, Pavie A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation temporary support for early graft failure after cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010, Feb;37(2):343-9.
35. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, Czerny M, Schima H, Huber L, et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007, Mar;133(3):689-95.
36. Escaned J, Flores A, García-Pavía P, Segovia J, Jimenez J, Aragoncillo P, et al. Assessment of microcirculatory remodeling with intracoronary flow velocity and pressure measurements: Validation with endomyocardial sampling in cardiac allografts. *Circulation* 2009, Oct 20;120(16):1561-8.
37. Arcasoy SM, Fisher A, Hachem RR, Scavuzzo M, Ware LB, ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction part V: Predictors and outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2005, Oct;24(10):1483-8.
38. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D, ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT working group on primary lung graft dysfunction part II: Definition. A consensus statement of the international society for heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005, Oct;24(10):1454-9.

39. Marasco SF, Esmore DS, Negri J, Rowland M, Newcomb A, Rosenfeldt FL, et al. Early institution of mechanical support improves outcomes in primary cardiac allograft failure. *J Heart Lung Transplant* 2005, Dec;24(12):2037-42.
40. Huang J, Trinkaus K, Huddleston CB, Mendeloff EN, Spray TL, Canter CE. Risk factors for primary graft failure after pediatric cardiac transplantation: Importance of recipient and donor characteristics. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(6):716-22.
41. Weis F, Beiras-Fernandez A, Kaczmarek I, Sodian R, Kur F, Weis M, et al. Levosimendan: A new therapeutic option in the treatment of primary graft dysfunction after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009, May;28(5):501-4.
42. Aharinejad S, Andrukhova O, Gmeiner M, Thomas A, Aliabadi A, Zuckermann A, et al. Donor serum SMARCAL1 concentrations predict primary graft dysfunction in cardiac transplantation. *Circulation* 2009, Sep 15;120(11 Suppl):S198-205.
43. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, Ramlawi B, Chen JM, Takayama H, et al. Factors associated with primary graft failure after heart transplantation. *Transplantation* 2010, Aug 27;90(4):444-50.
44. Leprince P, Aubert S, Bonnet N, Rama A, Léger P, Bors V, et al. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with posttransplant cardiac graft failure. *Transplant Proc* 2005;37(6):2879-80.
45. Kavarana MN, Sinha P, Naka Y, Oz MC, Edwards NM. Mechanical support for the failing cardiac allograft: A single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2003, May;22(5):542-7.

46. Ibrahim M, Hendry P, Masters R, Rubens F, Lam BK, Ruel M, et al. Management of acute severe perioperative failure of cardiac allografts: A single-centre experience with a review of the literature. *Can J Cardiol* 2007, Apr;23(5):363-7.
47. Aubert S, Leprince P, Bonnet N, Barreda T, Ouattara A, Varnous S, et al. Limited mechanical circulatory support following orthotopic heart transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006, Apr;5(2):88-9.
48. Segovia J, Pulpón LA, Sanmartín M, Tejero C, Serrano S, Burgos R, et al. Primary graft failure in heart transplantation: A multivariate analysis. *Transplant Proc* 1998, Aug;30(5):1932.
49. Lima B, Rajagopal K, Petersen RP, Shah AS, Soule B, Felker GM, et al. Marginal cardiac allografts do not have increased primary graft dysfunction in alternate list transplantation. *Circulation* 2006, Jul 4;114(1 Suppl):I27-32.
50. Aharinejad S, Schäfer R, Krenn K, Zuckermann A, Schneider B, Neumann F, et al. Donor myocardial hif-1alpha is an independent predictor of cardiac allograft dysfunction: A 7-year prospective, exploratory study. *Am J Transplant* 2007, Aug;7(8):2012-9.
51. Carrier M, Blaise G, Bélisle S, Perrault LP, Pellerin M, Petitclerc R, Pelletier LC. Nitric oxide inhalation in the treatment of primary graft failure following heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999, Jul;18(7):664-7.
52. Marasco SF, Vale M, Pellegrino V, Prevolos A, Leet A, Kras A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in primary graft failure after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2010, Nov;90(5):1541-6.

53. Mitropoulos FA, Odum J, Marelli D, Karandikar K, Gjertson D, Ardehali A, et al. Outcome of hearts with cold ischemic time greater than 300 minutes. A case-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005, Jul;28(1):143-8.
54. Taghavi S, Zuckermann A, Ankersmit J, Wieselthaler G, Rajek A, Laufer G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation is superior to right ventricular assist device for acute right ventricular failure after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2004, Nov;78(5):1644-9.
55. García-Cosío MD, Segovia J, Gómez Bueno M, Avellana P, Barceló JM, Nombela L, Ugarte J, Alonso-Pulpón L. . Hipertensión pulmonar en el fallo primario del injerto: ¿Es un factor predictivo o se debe excluir de su definición? . *Rev Esp Cardiol* 2010;63(Suppl 3):5.
56. Bittner HB, Chen EP, Biswas SS, Van Trigt P, Davis RD. Right ventricular dysfunction after cardiac transplantation: Primarily related to status of donor heart. *Ann Thorac Surg* 1999, Nov;68(5):1605-11.
57. Berman M, Ali A, Ashley E, Freed D, Clarke K, Tsui S, et al. Is stress cardiomyopathy the underlying cause of ventricular dysfunction associated with brain death? *J Heart Lung Transplant* 2010, Sep;29(9):957-65.

## **RESUMEN**

### **Introducción**

El fallo primario del injerto es una complicación del trasplante cardiaco que consiste en la disfunción severa grave y precoz del injerto cardiaco sin una clara causa que lo justifique. Esta complicación es la responsable de hasta el 40% de los fallecimientos en el primer mes tras un trasplante cardiaco. A pesar de su importancia hasta ahora no hay una definición clara del mismo, lo que ha contribuido a que su estudio haya sido escaso y no estandarizado en los pocos estudios publicados hasta la actualidad.

### **Objetivo**

Buscar una definición objetiva reproducible y de fácil aplicación de fallo primario del injerto tras el trasplante cardiaco y aplicarla en una cohorte amplia de pacientes trasplantados de corazón.

Estudiar los posibles factores asociados y predictores del fallo primario del injerto mediante el análisis uni y multivariado de variables del receptor, donante y procedimiento del trasplante cardiaco.

Construir un sistema de puntuación para predicción de riesgo de fallo primario del injerto y validarlo interna y externamente (en una cohorte de nuestro propio centro y posteriormente en una cohorte amplia contemporánea multicéntrica)

### **Material y métodos**

El fallo primario del injerto se define como una disfunción grave del injerto de aparición precoz con compromiso hemodinámico grave en ausencia de otra causa que lo

justifique. Se excluyen del análisis los trasplantes de órganos combinados y los retrasplantes.

Aplicamos la definición de fallo primario del injerto en nuestra serie de 621 trasplantes cardiacos de 1984-2006 e identificamos factores de riesgo independientes para su desarrollo. Construimos un modelo predictivo y validamos su comportamiento en la cohorte de derivación y en dos cohortes externas: una de 73 pacientes en nuestro centro y otra multicéntrica de 698 pacientes.

## Resultados

La incidencia de fallo primario del injerto fue del 9% y la mortalidad de estos pacientes fue del 80%. Identificamos 6 factores de riesgo independientes para su desarrollo: edad del receptor  $\geq 60$  años, presión de aurícula derecha  $\geq 10$  mmHg, Diabetes mellitus del receptor, dependencia de inotrópicos del receptor, Edad del donante  $\geq 30$  años, Tiempo de isquemia  $\geq 240$  minutos. El análisis de los fallos primarios del injerto con afectación exclusiva del ventrículo derecho tenían los mismos predictores. La puntuación de riesgo (denominada RADIAL) se obtiene sumando un punto por cada factor presente. La incidencia de fallo primario del injerto aumenta cuanto mayor es la puntuación obtenida ( $p < 0,001$  con  $\chi^2$  para tendencia). Las frecuencias de fallo primario del injerto reales y predichas por el sistema de puntuación tenían una buena correlación (valor del estadístico C 0,74; IC 0,67-0,81). En una validación inicial en nuestra serie el sistema de puntuación mantuvo su capacidad predictiva (valor del estadístico C 0,69; IC 0,55-0,83).

En la validación multicéntrica la incidencia de fracaso primario del injerto fue similar a la observada en la cohorte de validación externa del centro. La distribución de la puntuación RADIAL fue diferente en esta muestra con baja representación de los valores

0 y 4-6. La división en 3 estratos permite dividir la muestra en riesgo bajo, intermedio y alto para fracaso primario del injerto con incidencias crecientes del mismo (12,1% grupo de bajo riesgo, 19,4% en los de riesgo intermedio y 27,5% los de alto riesgo).

### **Conclusiones**

El fallo primario del injerto tiene un gran impacto en la mortalidad tras el trasplante cardiaco. La puntuación de riesgo RADIAL tiene una buena habilidad para predecir el fallo primario del injerto en nuestra serie y permite discriminar 3 estratos de riesgo en la población actual de trasplante cardiaco de nuestro país.



## ANEXOS

### Anexo 1

#### Contacto por correo electrónico con los centros participantes (Julio 2010):

Queridos amigos:

Nos dirigimos a vosotros para pedir vuestra colaboración en el proyecto de validación de una escala (RADIAL) para predicción de fallo primario del injerto (FPI) tras el Trasplante cardiaco (TC).

Como muchos conocéis por la presentación en el congreso de la SEC 2009 y más recientemente en la SET en Sevilla, hemos realizado un estudio en nuestra serie de TC para ver los factores predictores de FPI. Hemos elaborado una escala de riesgo con 6 variables (edad del receptor  $\geq 60$  años, presión de aurícula derecha  $\geq 10$ mmHg, dependencia de inotrópicos preTC, diabetes mellitus del receptor, edad del donante  $\geq 30$  años y tiempo de isquemia  $\geq 240$ min) cuya puntuación tiene un buen poder predictivo de FPI en nuestra serie original (cohorte de derivación de 621 pacientes) y en una serie más reciente de validación (72 pac). Os enviamos lo esencial del trabajo en un archivo adjunto. La publicación como artículo en el JHLT está bastante encaminada, por lo que ahora os proponemos dar el siguiente paso.

Para la validación del RADIAL necesitamos conocer su capacidad predictiva en centros diferentes al que ha generado el modelo, para lo que es necesaria vuestra colaboración. Varios de los hospitales ya habéis confirmado vuestra participación, pero sería muy bueno que participásemos, como es habitual, todos los hospitales españoles. Los hospitales pediátricos no pueden entrar, por razones obvias.

Creemos que no supondrá demasiado trabajo, sólo hay que revisar los casos con FPI posible o seguro (para confirmar o no el diagnóstico, los criterios están en el archivo adjunto) de los años 2006, 2007, 2008 y 2009. Dependiendo de los hospitales, calculamos que sería revisar unos 5-15 casos (básicamente la cirugía y el primer día postTx). Por lo demás, se trata sencillamente de trasladar a la base de datos que os adjuntamos unas cuantas columnas de datos que ya tenéis en la base que mandáis al RNTC (con la excepción de la PAD, que muchos tenemos en la base de datos propia). Se deben enviar los datos de todos los pacientes trasplantados en esos 4 años, tanto si tuvieron FPI como si no.

Inicialmente os pedimos que nos comunicuéis por email vuestro visto bueno para la colaboración en este proyecto. Es probable que los resultados tengan un impacto científico alto, dada la frecuencia y gravedad de esta complicación, por otra parte bastante poco estudiada en la literatura. Como es habitual, en la futura publicación firmará como autor un miembro de cada hospital participante, por orden de pacientes incluidos, y se puede acompañar de un listado de colaboradores que incluya al resto de personas que hayan colaborado en cada centro.

Sabemos que muchos estaréis ya disfrutando las vacaciones o a punto de ello, pero en este momento sólo queremos vuestra confirmación de haber recibido la propuesta y vuestra disposición para participar o no. En los próximos meses haremos el trabajo propiamente dicho.

Os agradecemos de antemano vuestro interés y colaboración.

Un cordial saludo y felices vacaciones para todos,

Lola García-Cosío, Javier Segovia, Manolo Gómez Bueno y Luis Alonso-Pulpón

U. de Trasplante Cardiaco

Hospital U. Puerta de Hierro

**Carta adjunta al correo electrónico:**

## **Resumen para validación del sistema de puntuación RADIAL**

### **Antecedentes**

El fallo primario del injerto (FPI) es la principal causa de mortalidad temprana tras un trasplante cardiaco (TxC), responsable de casi el 50% de las muertes en los primeros 30 días (1). Hasta el momento, no existe una definición precisa y homogénea del FPI, lo que ha generado grandes disparidades en su incidencia (1-33%) y mortalidad (14-88%) según la escasa literatura publicada (2-8).

Si bien se han descrito algunas características del donante, receptor y procedimiento que podrían estar asociadas al FPI, su verdadera etiología es desconocida. Por lo tanto, la identificación de los principales factores de riesgo para FPI, no solo permitiría la reducción de su incidencia mediante una mejor selección de donantes y receptores, sino también una reducción de sus complicaciones mediante la posibilidad de aplicar medidas preventivas en pacientes de alto riesgo. Esto cobra vital importancia con las actuales intenciones de expandir el “pool” de donantes y trasplantar pacientes de alto riesgo.

Con el objetivo de estudiar el FPI hemos analizado una serie consecutiva de más de 700 TxC realizados en nuestro hospital.

En primer lugar, hemos propuesto una nueva definición de FPI, basada en los siguientes cuatro criterios:

- A) Disfunción sistólica severa del injerto, que afecta al ventrículo derecho, izquierdo o ambos (diagnosticada mediante visualización directa del cirujano o ecocardiografía),
- B) compromiso hemodinámico severo con hipotensión arterial (tensión arterial sistólica < 90 mmHg) y bajo gasto cardiaco (índice cardiaco < 2 l/min/m<sup>2</sup>) a pesar de precarga adecuada, que requiere  $\geq 2$  inotrópicos/ vasopresores a altas dosis, incluyendo adrenalina >0,07  $\mu$ /kg/min o noradrenalina >0,7  $\mu$ /kg/min o soporte circulatorio mecánico con balón de contrapulsación (BCIA) o dispositivos asistencia ventricular (DAV),
- C) aparición durante las primeras 24 horas tras el TxC
- D) en ausencia de otra causa de disfunción del injerto (rechazo hiperagudo, problemas técnicos durante cirugía o traslado del órgano, hipertensión pulmonar con presión sistólica mayor de 50mmHg, Gradiente transpulmonar mayor de 15mmHg y resistencias vasculares pulmonares mayores de 4,5 UW, etc)

La definición propuesta resultó útil, objetiva y reproducible para el diagnóstico del FPI. La incidencia del FPI en nuestra serie fue del 9%. Más del 60% de los pacientes recibieron soporte circulatorio mecánico, a pesar de lo cual la mortalidad temprana fue >75%. Los pacientes con alta hospitalaria presentaron una supervivencia similar al resto de los trasplantados.

En segundo lugar, analizamos más de 100 variables del donante, receptor y procedimiento de nuestra serie con el objetivo de identificar los factores predisponentes de FPI. En el análisis univariado las variables asociadas a FPI significativamente ( $P < 0.05$ ) fueron: del receptor (R) (edad  $> 60$  años, diabetes mellitus, dependencia de inotrópicos, presión de la aurícula derecha (PAD)  $> 10$  mmHg, presión sistólica pulmonar (PSP)  $> 50$  mmHg), del donante (muerte por hemorragia cerebral), del procedimiento (tiempo de isquemia  $> 240$  min y tiempo de extracorpórea). El análisis multivariado identificó a 6 variables independientes asociadas a FPI provenientes del receptor y donantes. (Tabla 1)

Tabla 1. Análisis Multivariado.

Variables	Prevalencia	Odds	IC (95%)	p
Edad receptor $\geq 60$ años	20,2%	1,9	1,1-3,7	0,047
Diabetes mellitus receptor	12,1%	2,5	1,2-5,1	0,008
Inotrópicos receptor	38,3%	2,1	1,1-3,7	0,016
PAD $\geq 10$ mmHg receptor	40,9%	2,2	1,2-4,0	0,009
Edad donante $\geq 30$ años	39,3%	1,7	1,1-3,1	0,04
Tiempo isquemia $\geq 240$ min	20,6%	1,9	1,1-3,5	0,04

En tercer lugar, estudiamos los cambios de incidencia, factores de riesgo y mortalidad del FPI a lo largo de 22 años. Para ello, dividimos nuestra serie en cuatro periodos similares, desde 1984 hasta la actualidad. Como resultado se observó un aumento de la incidencia de FPI en los periodos más recientes, relacionado con un perfil menos favorable tanto de donantes como de receptores. Sin embargo, la mortalidad temprana del FPI ha disminuido con la experiencia, lo que pudiera estar asociado con el tratamiento más temprano y agresivo de esta entidad, como refleja la mayor utilización del soporte circulatorio mecánico en los últimos periodos.

Finalmente, basados en el análisis multivariado de los factores de riesgo de FPI previamente descrito, decidimos construir un sistema de puntuación de riesgo (RADIAL). Debido a que el riesgo relativo de los 6 factores fue similar (entre 1,7-2,5), se construyó un modelo en el cual se suma 1 punto por cada variable presente. Agrupando los pacientes de acuerdo a los puntos obtenidos (entre 0 y 6), se evidencia una mayor incidencia de FPI a medida que se incrementa la puntuación. (Figura 1). Área bajo la curva ROC del modelo: 0.74 (0,67-0,81).

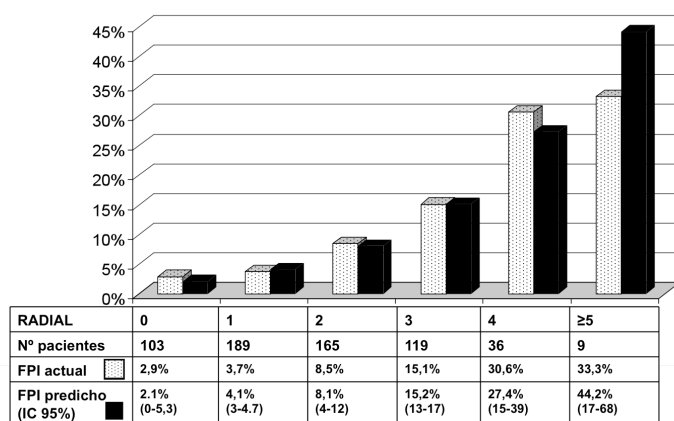


Figura 1. Puntuación “RADIAL” para predicción de FPI tras el TC.

RADIAL es un modelo fácil de calcular que utiliza parámetros tanto del donante como del receptor, y que mostró una excelente capacidad predictiva para el desarrollo de FPI tras el TxC en nuestra experiencia. Esta herramienta podría ser utilizada para detectar pacientes de alto riesgo y aplicar en ellos medidas preventivas que disminuyan la incidencia de esta temida entidad.

Todos los datos anteriores han generado diferentes trabajos aceptados en congresos internacionales(9-12). En el reciente congreso de la Sociedad Española

de Trasplante en Sevilla presentamos datos de la validación prospectiva de la puntuación RADIAL para predicción de FPI en nuestra serie y tuvo una crítica favorable por el Dr Mehra, editor del Journal of Heart and Lung Transplantation.

Para comprobar la aplicabilidad práctica del score es necesaria su validación en una cohorte de pacientes provenientes de hospitales diferentes, y este es el motivo de solicitar la ayuda del resto de centros de trasplante cardiaco de nuestro país.

### **Propuesta para los grupos de trasplante**

Para la validación del sistema de puntuación RADIAL sería conveniente analizar una cohorte de validación de tamaño similar a la cohorte de derivación en la que ha sido generado. Contando con la participación de la mayoría de programas de trasplante cardiaco de adultos del Registro Nacional de Trasplante Cardiaco, bastaría con analizar los trasplantes realizados en los últimos 4 años (2006-2009), revisando detalladamente aquellos casos en que hubo sospecha o evidencia de FPI. Una vez clasificados de acuerdo con la definición que hemos propuesto se realizaría un estudio estadístico para comprobar la capacidad predictiva del RADIAL en esta cohorte.

Dado el carácter retrospectivo del trabajo y la necesidad de revisión detallada de solo un pequeño porcentaje de pacientes (10-15%), creemos que la mayoría de los centros podrían hacer el trabajo propuesto en pocas semanas. En nuestro centro integraríamos en una sola base de datos la información de los diferentes hospitales y realizaríamos el análisis estadístico. La publicación derivada del estudio (que creemos tendrá elevado interés, tanto si confirma la validez del score como en caso contrario) se hará según la política propuesta por la Sección.

En el caso de confirmarse la validez de RADIAL en la cohorte referida, se plantearían interesantes estudios prospectivos dirigidos a reducir el impacto del FPI (por medio de una reducción de su incidencia al evitar TxC de mayor riesgo, y un mejor tratamiento de este síndrome con medidas de soporte circulatorio más agresivas y precoces).

### Bibliografía

1. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F et al Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report—2009 J Heart Lung Transplant 2009; 28: 1007-1022.
2. Kavarana MN, Sinha P, Eng M, Naka Y, Oz MC, Edwards NM. Mechanical support for the failing cardiac allograft: a single center experience. J Heart Lung Transplant 2003;22:542–7.
3. Huang J, Trinkaus K, Huddleston CB, et al. Risk factors for primary graft failure after pediatric cardiac transplantation: importance of recipient and donor characteristics. J Heart Lung Transplant 2004;23:716–22.
4. Leprince P, Aubert S, Bonnet N, Rama A, Léger P, Bors V, Levasseur JP, Szefer J, Vaissier E, Pavie A, Gandjbakhch I. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with posttransplant cardiac graft failure. Transplant Proc. 2005 Jul-Aug;37(6):2879-80.



5. Marasco SF, Esmore DS, Negri J, Rowland M, Newcomb A, Rosenfeldt FL, Bailey M, Richardson M. Early institution of mechanical support improves outcomes in primary cardiac allograft failure. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Dec;24(12):2037-42. Epub 2005 Oct 3.
6. Lima B, Rajagopal K, Petersen RP, Shah AS, Soule B, Felker GM, Rogers JG, Lodge AJ, Milano CA. Marginal cardiac allografts do not have increased primary graft dysfunction in alternate list transplantation. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I27-32
7. Luckraz H, Goddard M, Charman SC, Wallwork J, Parameshwar J, Large SR. Early mortality after cardiac transplantation: should we do better? *J Heart Lung Transplant*. 2005 Apr;24(4):401-5.
8. Minev PA, El-Banayosy A, Minami K, Kortke H, Kizner L, Korfer R. Differential indication for mechanical circulatory support following heart transplantation. *Intensive Care Med* 2001;27:1321–7.
9. JM. Barcelo, J. Segovia, M. Gomez-Bueno, P. Garcia-Pavia, R. Burgos1 E. Castedo, J. Ugarte, L. Alonso-Pulpon A working definition of Primary Graft Failure in Heart Transplantation..European Heart Failure Congress 2008. Milan. Italy.
10. JM. Barcelo, J. Segovia, M. Gomez-Bueno, R. Burgos, G. Tellez, S. Serrano, J. Ugarte, L. Alonso-Pulpon. Has primary graft failure in heart transplantation changed along 22 years? European Heart Failure Congress 2008. Milan. Italy.

11. . J. Segovia, JM. Barcelo, M. Gomez-Bueno, P. Garcia-Pavia, S. Serrano, C. Garcia-Montero, E. Castedo, L. Alonso-Pulpon. RAPID-F: A novel Primary Graft Failure risk score in Heart Transplantation. European Heart Failure Congress 2008. Milan. Italy.

12. J. Segovia, JM. Barcelo, M. Gomez-Bueno<sup>1</sup>, P. Garcia-Pavia<sup>1</sup>, E. Castedo<sup>1</sup>, R. Burgos, S. Serrano, J. Ugarte, L. Alonso-Pulpon Primary graft dysfunction in heart transplantation ESC Congress 2008.Munich. Germany.

Base de datos:

