

¿Qué hay de nuevo en el trasplante cardíaco?

A. DOMENECH*

Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Italiano de Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 12/95 Aceptado: 8/96

Dirección para separatas: Dr. Alberto Domenech, Pavón 4245, (1253) Buenos Aires, Argentina

El importante desarrollo que ha tenido la trasplantología en general, y el trasplante cardíaco en particular, hacen necesario una permanente puesta al día acerca de variados temas. Al día de hoy se han asentado más de 31.000 trasplantes en el Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar. Para llegar a esta cifra ha sido necesario mejorar diferentes tópicos, como por ejemplo la disponibilidad de donantes, ya sea mejorando el mantenimiento de los mismos o ampliando los criterios de selección de los mismos. Asimismo el xenotrasplante puede llegar a paliar la escasa disponibilidad de dichos donantes. También el desarrollo de esta técnica obliga a mejorar la preservación del órgano, permitiendo aumentar los tiempos de isquemia y mejorar el funcionamiento del órgano una vez implantado. Por otra parte, ha sido necesario profundizar en la investigación de nuevas drogas inmunosupresoras que permitan evitar el rechazo con los menores efectos indeseables posibles. Por último, al aumentar la sobrevivencia de los pacientes cardiopulmonares se puede ver con más frecuencia la llamada "enfermedad vascular acelerada del injerto", causa más frecuente de muerte luego del primer año del procedimiento. REV ARGENT CARDIOL 1997; 65 (3): 323-335.

Palabras clave Trasplante cardíaco - Preservación - Inmunosupresores - Xenotrasplante

Desde 1969 a la fecha, se ha comunicado en el mundo más de 30.000 trasplantes cardíacos. (1) Esta cifra se debe a los importantes progresos logrados tanto en las ciencias básicas como en la técnica quirúrgica y de preservación del órgano, gracias a lo cual las curvas de seguimiento a largo plazo en términos de supervivencia permiten aceptar el trasplante como una opción más que válida para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca terminal (Figuras 1 y 2).

Para esta población que llega al último estadio de su enfermedad, el pronóstico de vida es ominoso en pocos meses, comparado con la posibilidad de entrar en un grupo con más de 80% de supervivencia al año y de 72% a los 5 años con el trasplante cardíaco (Figura 3). Esta realidad no ha podido ser modificada pese a los esfuerzos invertidos en el tratamiento médico de esta enfermedad: una prueba de ello ha sido el estudio CONSENSUS, en el cual se randomizó a una población homogénea con vasodilatadores *versus* no vasodilatadores. (73) Al comienzo del tratamiento las diferencias de supervivencia fueron significativas, lo cual alentó grandes esperanzas, pero con el correr de los meses las curvas se volvieron nuevamente similares.

Sin embargo, actualmente la trasplantología se

enfrenta a un problema de difícil solución: la disponibilidad de donantes. Como veremos más adelante, es probable que en la mayoría de los países con programas activos de trasplantes el índice promedio anual de donaciones quede ya estabilizado en las cifras actuales. Por ello, ha sido necesario optimizar el aprovechamiento sobre los disponibles, mejorar la preservación pudiendo aumentar el tiempo de isquemia, y eventualmente aumentar en forma transitoria o definitiva la oferta de órganos con el xenotrasplante. Finalmente, los esfuerzos se redoblan en disminuir los efectos colaterales producidos por los inmunosupresores actuales, a partir de la investigación de otros nuevos; así como la prevención, detección precoz y tratamiento de la "enfermedad vascular acelerada del injerto".

De esta forma los tópicos en los cuales es necesario hacer hincapié, tanto en la investigación básica como clínica, serían:

- 1) Disponibilidad de donantes.
- 2) Preservación de órganos.
- 3) Nuevas drogas inmunosupresoras.
- 4) Xenotrasplante.
- 5) Enfermedad vascular acelerada del injerto.

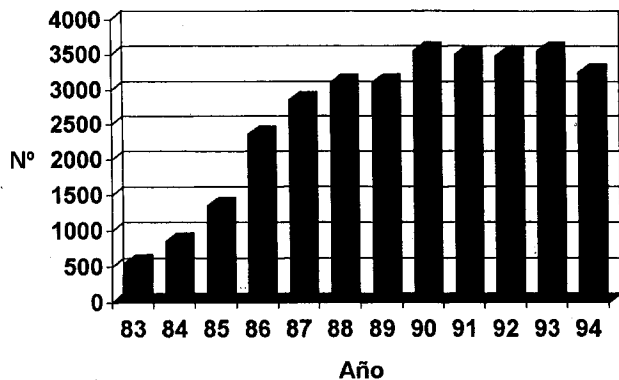


Fig. 1. Cantidad de trasplantes cardíacos efectuados anualmente (1983-1994). J Heart Lung Transplant 1995; 14: 805-815.

1) DISPONIBILIDAD DE DONANTES

Entre 1983 y 1994 se han asentado en el Registro de la "International Society for Heart and Lung Transplantation" (ISHLT) 30.297 trasplantes cardíacos. En el primer año se efectuaron 250, aumentando significativamente hasta llegar en 1994 a 3.500 (1) (Figura 1).

Por otro lado, la National Kidney Foundation de Estados Unidos informó que en los últimos 3 años la cifra anual de donantes en ese país se mantiene en 4.300. (2)

Esto muestra que, ante una creciente demanda de órganos, la cantidad de donantes puede llegar a un techo difícil de superar. Ante esta perspectiva, numerosos artículos han aparecido acerca de la necesidad de aceptar órganos de donantes "inaceptables" o "marginales". (3)

Dicha marginalidad está dada por la ampliación de rangos de tolerancia tradicionalmente aceptados en cuanto a edad, proporción antropométrica donante/receptor, compatibilidad sanguínea ABO y

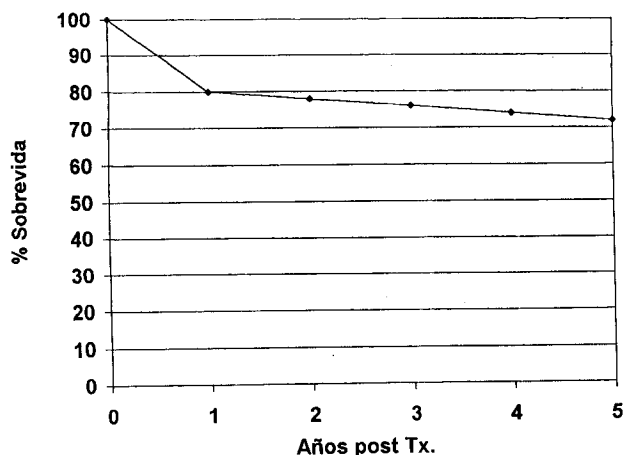


Fig. 3. Sobrevida actuarial del trasplante cardíaco (1975-1994). J Heart Lung Transplant 1995; 14: 805-815.

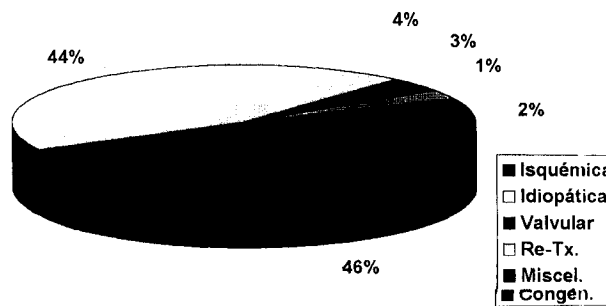


Fig. 2. Indicaciones del trasplante cardíaco de adultos (1983-1994). J Heart Lung Transplant 1995; 14: 805-815.

linfotoxicidad; estado hemodinámico del donante, tiempo de isquemia total del corazón, etc.

• **La edad máxima** clásicamente tolerada para aceptar un donante de trasplante cardíaco era de 35 años. Si esta fuera superada era menester la realización de una cinecoronariografía, con los inconvenientes propios de un cadáver sin autorregulación para resistir traslados y cambios bruscos de la volemia. Por ello su realización ha sido poco frecuente, sobre todo en este país. Luego numerosas publicaciones han avalado la aceptación de donantes incluso por encima de los 55 años; aunque el "Transplant Cardiologists Research Database Group" (TCRD), que reúne 28 centros de Estados Unidos, demostró claramente que sobre 1.700 pacientes trasplantados, la sobrevida actuarial a 30 meses fue significativamente mayor en los que se utilizaron donantes menores de 50 años (3-6) (Figura 4). Si además de la edad, estos corazones donantes habían tenido prolongado tiempo de isquemia, el riesgo de mortalidad temprana aumentaba proporcionalmente (Figura 5). Esto ha sido ratificado en el último informe del Registro de la ISHLT, así como también el UNOS. (1-7) En general, se podría decir que es dable aceptar donantes de la sexta década de la vida, siempre y cuando no tengan antecedentes de hipertensión arterial trata-

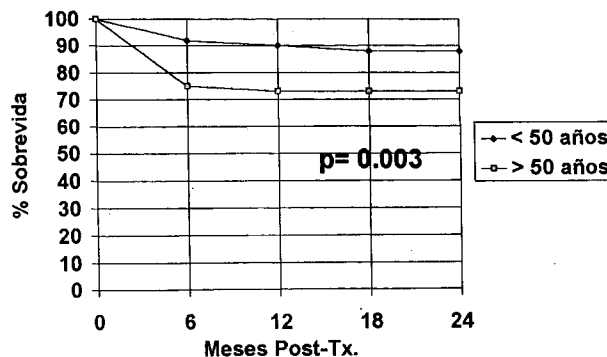


Fig. 4. Sobrevida actuarial del trasplante cardíaco según la edad del donante. Young y col. J Heart Lung Transplant 1994; 13: 353-365.

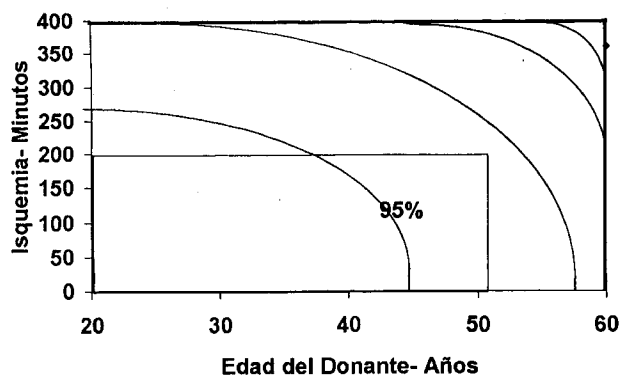


Fig. 5. Nomograma de múltiple variable relacionado donante/receptor. Probabilidad de sobrevida a 30 días. Young y col. J Heart Lung Transplant 1994; 13: 353-365.

da o no, ni factores de riesgo para enfermedad coronaria, con electrocardiograma (ECG) normal, y si es posible ecocardiograma que demuestre normalidad del espesor parietal y ausencia de hipoquinesia regional o global de ambos ventrículos. (8)

- **La proporción antropométrica donante/receptor** ha sido siempre estipulada en 10 a 20% en más o en menos. Sin embargo estos límites también fueron estirándose con el tiempo. Prueba de ello han sido y son las importantes desproporciones en la población receptora pediátrica con, a veces, el 300% en más. Esto ha sido así dado el déficit de donantes pequeños, debiendo utilizar de mayor peso. Además, estos niños son generalmente portadores de cardiopatías congénitas con cierto grado de hiperresistencia vascular pulmonar, la cual sería mejor tolerada por un ventrículo derecho mayor. (9)

Costanzo Nordin y colaboradores, sin embargo, compararon retrospectivamente los efectos hemodinámicos que se producen en un paciente con trasplante cardíaco, al cual se le implantó un corazón de donante por encima o por debajo de su peso tanto real como ideal, y encontraron que en los que se utilizaron corazones más pequeños (*undersized*) no necesariamente tuvieron menor gasto cardíaco que en los más grandes (*oversized*). (10)

- **La compatibilidad ABO** responde en el trasplante en general a las mismas premisas que para la transfusión sanguínea. Eventualmente en trasplante cardíaco la bibliografía informa, hasta 1990, 8 trasplantes cardíacos con incompatibilidad ABO, (11) de los cuales 5 tuvieron rechazo hiperagudo, con mala sobrevida. Habitualmente estos trasplantes se han realizado por un error de grupo o por urgencia. Nuestro grupo debió realizar uno en un paciente de 17 años con una miocardiopatía dilatada aguda de probable origen posviral, quien rápidamente entró en un shock cardiogénico, siendo de grupo O. Asistido con balón de contrapulsación, y al ser ofrecido

un corazón de un donante de grupo A, se decidió el trasplante cardíaco. Luego de varios episodios de rechazo agudo (no hiperagudo), empiema pleural, y toxicidad por ciclosporina A, el paciente fue dado de alta y se encuentra actualmente en seguimiento luego de 5 años de trasplantado.

Una posible explicación para estos hechos tan dispares es la presencia de subtipos antigénicamente diferenciados en algunos grupos sanguíneos ABO como el A, el cual posee el A1 y el A2. Este último existe en aproximadamente entre el 15 y el 20% del total de A, demostrando tener menor capacidad antigénica tanto cuantitativa como cualitativamente. Tan es así que han aparecido numerosas publicaciones referidas específicamente a trasplantes renales, con la utilización de donantes A2 para receptores O. (12, 13) No hay datos ciertos de que esto mismo pueda ser transportable al trasplante cardíaco, pero para Ott y colaboradores podría ser una solución en pacientes en espera en estado 1 (urgencia). (14)

- **La reactividad de anticuerpos (Ac) circulantes** en el receptor ante un panel de células (*cross-match* contra panel) permite pesquisar a una población de pacientes a los cuales necesariamente, previo al trasplante cardíaco, se deberá hacer una prueba cruzada con linfocitos específicos del donante (*cross-match* directo prospectivo). Esta población será la que reaccione en forma positiva frente a un porcentaje igual o mayor del 15% del panel. Si dicha reactividad es menor, no es necesario esperar previo al trasplante cardíaco el resultado del *cross-match*, sino que éste se hará en forma retrospectiva.

Anteriormente, y a similitud de lo acostumbrado en trasplante renal, todos los *cross-match* directos se hacían en forma prospectiva, con lo cual era necesario indefectiblemente esperar entre 4 y 8 horas hasta conocer el resultado. Esto trajo acarreada la pérdida de no pocos donantes, que en ese lapso de demora se perdieron por descompensación clínica. Lo que sí se demostró es que la probabilidad de sobrevida es menor en los pacientes trasplantados con *cross-match* contra panel mayor del 25%, así como que los que retrospectivamente tuvieron un directo positivo con panel menor del 25% no tuvieron mayor incidencia de rechazo hiperagudo. (15)

- **El mantenimiento del estado hemodinámico del donante** ha sido y continúa siendo uno de los pilares sobre los cuales se basa la tasa anual de órganos procurados por cualquier organización coordinadora de ablaciones. Sólo con un impecable control de los balances hídricos, de la tensión arterial y de las drogas vasoactivas que se deban eventualmente administrar se consiguen órganos que luego no presenten fallos primarios del injerto. Pero a pesar de estos cuidados hay donantes que no responden adecuadamente al tratamiento, manteniéndose hi-

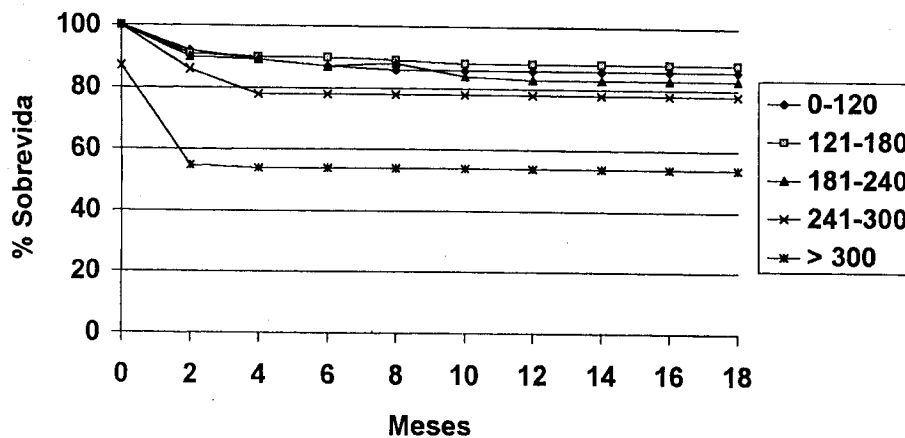


Fig. 6. Sobrevida actuarial de los pacientes con trasplante cardíaco dependiendo de tiempos de isquemia. $p \leq 0,0001$ entre los tiempos menores y mayores de 300 minutos. Bourge y col. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 549-562.

potensos y mal perfundidos. La explicación se encontraría en el bloqueo del sistema hipotálamo-hipofisario por la muerte cerebral, con lo cual no existe regulación central en la secreción de hormona tiroidea. (16, 17) El tratamiento sustitutivo por vía parenteral permite recuperar donantes que hasta no hace mucho se perdían. (18) Estos estudios efectuados por Novitzky y colaboradores permitieron también demostrar la factibilidad de aportar T3 en el receptor ya trasplantado, logrando un efecto inotrópico sobre el injerto. (19) Esto se logra no por una acción directa sobre el mecanismo de la contractilidad, sino gracias al sostenimiento del metabolismo mitocondrial, revirtiendo la glicólisis anaerobia y estimulando la fosforilación oxidativa en aerobios, procesos éstos alterados por la muerte cerebral. (16)

A pesar de todas estas medidas, existen donantes que no recuperan la función ventricular, manteniéndose hipotensos y con altos requerimientos de inotrópicos. Incluso los hay que en el transcurso de su mantenimiento han tenido uno o más paros cardíacos. La utilización o no de los mismos depende entonces de la filosofía de cada grupo de trasplante, así como de la presencia de pacientes en estado 1.

Boucek y Bailey publicaron los resultados de un grupo de 22 niños a los cuales se los trasplantó con corazones con fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (FAVI) menor del 28%, y los compararon con 133 pacientes trasplantados con corazones con FAVI por encima de esta cifra. (20) La mortalidad hospitalaria en el primer grupo fue del 14%, y del 11% en el segundo, siendo el requerimiento de inotrópicos y la función ventricular a 30 días similares en ambos.

- El tiempo de isquemia total del corazón es la limitación más importante para la aceptación de donantes a distancia. A diferencia de otros órganos, ésta está aún limitada a no más de 5 horas. A partir de este tiempo la mortalidad aumenta significativamente (20) (Figura 6). El TCRD comunicó, sobre 911 trasplantes cardíacos, que la supervivencia al año de los

pacientes trasplantados con corazones expuestos a isquemia total menor de 300 minutos fue entre 78 y 90% (dependiendo a su vez del tiempo de isquemia), mientras que en los que estaban por encima de los 300 minutos la supervivencia no superó el 54%.

Esto marca la gran diferencia con otros órganos sólidos. La isquemia miocárdica resulta en una brusca caída del ATP, con la subsiguiente acumulación de sus catabolitos, la adenosina y la inosina. La adenosina es un potente pero inefectivo agente cardioprotector, ya que es rápidamente transportado hacia el endotelio e irreversiblemente catabolizado, (21) con lo cual el consumo de éstos es continuo y rápido.

Para evitar el daño originado por la isquemia, se

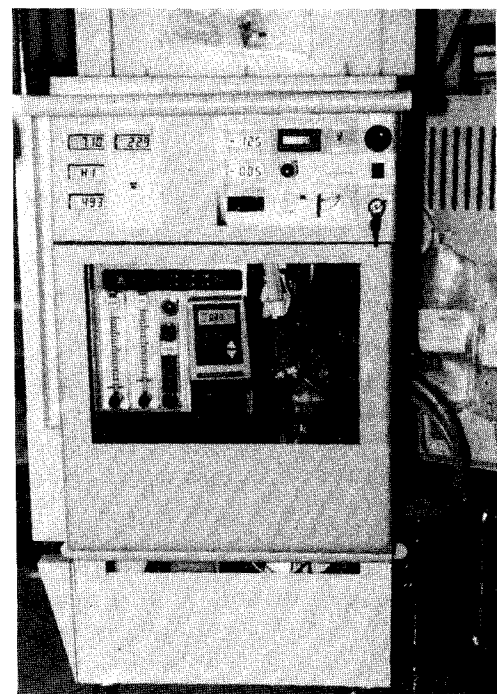


Fig. 7. Fotografía del diseño de Kaye-Solis, Organethics.

han ideado algunos prototipos mediante los cuales es posible transportar al corazón batiente desde el lugar de la ablación hasta el del implante, prácticamente sin isquemia. El diseño consiste en un minisistema de circulación extracorpórea, utilizando una bomba centrífuga sobre un circuito oxigenado a través de un oxigenador de membrana con carmeda de pequeñas dimensiones, canulando la aorta a través del tronco arterial innominado, y recolectando la sangre venosa proveniente del seno coronario en un recipiente, desde el cual dicha sangre seguirá hacia el oxigenador y desde allí nuevamente al árbol coronario vía aorta (Figura 7). Es de reducido tamaño, dispone de ruedas y cabe en cualquier medio de transporte. Su uso es aún experimental.

Otra línea de investigación está dada por las nuevas soluciones de preservación, que contienen aditivos, sustratos, antioxidantes, etc., elementos todos tendientes a evitar el daño isquémico. Esto será motivo de análisis en el ítem destinado a preservación de órganos.

2) PRESERVACION CARDIACA

La falta de irrigación de un tejido, cualquiera sea su estirpe, produce daño isquémico que en la mayoría de los órganos puede llegar a ser irreversible. Para que esto no ocurra es necesario proveer a dicho tejido en esta fase crítica de elementos que, por un lado, consigan disminuir el metabolismo celular al mínimo, y por otro, aportar sustancias que sean tanto nutrientes como neutralizadoras de los catabolitos tóxicos que se producen en la anaerobiosis.

Sin embargo todo esto genera en los órganos, y especialmente en el corazón, una injuria llamada de preservación. Esta tiene su correlato histológico caracterizado por edema miocárdico y bandas de contracción isquémicas, así como también una manifestación clínica: la disfunción ventricular posoperatoria con caída de la distensibilidad ventricular. (23)

En esta materia, el trasplante cardíaco ha tenido, a diferencia del trasplante de otros órganos, la ventaja de los años de investigación y aplicación clínica de los diferentes métodos de preservación *in vivo* de un corazón al cual se lo debe detener durante algunas horas para realizar la cirugía cardíaca convencional. Es así como la hipotermia tópica y la detención cardíaca con soluciones ricas en potasio y frías (4°C), con el agregado de diferentes fármacos, eran ya recursos conocidos para la protección del miocardio en la isquemia y aún hoy los dos métodos en los que se basa la preservación de los órganos en general para trasplante son: la hipotermia y las soluciones de preservación.

a) Hipotermia: Es el componente más importante de la preservación cardíaca y el único factor considerado universalmente como esencial. (23) Esta protección se logra gracias a una significativa caída del con-

sumo de O₂ del miocardio, así como de su demanda metabólica. Otros beneficios adicionales del frío están dados por la supresión de la actividad hidrolítica enzimática y del desarrollo microbiano en el aloinjerto. (24) La temperatura ideal está alrededor de los 4°C en el líquido de transporte. Esto permite mantener el corazón un par de grados por encima, con lo cual se logra una adecuada preservación evitando el riesgo de la cristalización intracelular.

En los últimos años, un número creciente de publicaciones dan cuenta de estudios en los cuales se preservan corazones con soluciones cuyo punto crioscópico es menor a 0°C, como el glicerol u otras soluciones hiperosmóticas. Con éstas se logra, ya sea por infusión o por sumersión, temperaturas entre 0 y -3°C sin que se produzca la congelación, logrando tiempos de isquemia en corazones de ratas de 96 horas con excelente función ventricular 60 días después del trasplante. (25, 26) Por otro lado, también se postulan efectos indeseables del frío, sobre todo en el sistema de conducción, atribuyendo al menos parte de los bloqueos auriculoventriculares postrasplante a la preservación con temperaturas inferiores a 8°C. (27) Esto se previene evitando que el hielo de transporte haga contacto directo con el corazón, interponiendo una interfase líquida.

b) Soluciones de preservación: Es necesario en este punto reconocer dos momentos diferentes en el trasplante cardíaco: la detención cardíaca inmediatamente después del clampeo aórtico en la ablación; y el mantenimiento de ese corazón ablacionado al llegar al lugar del implante y durante este procedimiento.

El trasplante debe comenzar con un inmediato paro cardíaco en diástole. Esto se logra fundamentalmente infundiendo a través de un catéter colocado en aorta ascendente una solución fría (4°C) rica en potasio. Esto es común a casi todas las mezclas de preservación, llamadas comúnmente "intracelulares" por tener bajo contenido en sodio y alto en potasio. A partir de aquí comienza una variada gama de preparaciones que varían según los aditivos que las componen. Estos pueden ser agentes osmóticos, sustratos, antioxidantes, etc. (23)

a) Agentes osmóticos: representados entre otros por el manitol, lactobionato, rafinosa, histidina. La función es la de disminuir el edema celular inducido por la isquemia miocárdica. La literatura sugiere que este beneficio es claro en aquellos diseños de autoperfusión permanente, no siéndolo tanto en los métodos estáticos.

b) Sustratos: otra forma de mejorar el medio intracelular es a través del mantenimiento del nivel de fosfatos de alta energía de la fibra muscular cardíaca. Para ello la adición de adenosina, L-piruvato, L-glutamato, etc., permitiría aportar los sustratos necesarios para la óptima generación de ATP. Sin embargo, aún no está totalmente probada la utiliza-

ción de estos sustratos, exógenamente aportados, por parte de la célula que, además, se encuentra en su momento de actividad metabólica menor.

c) *Antioxidantes*: la producción de radicales libres de oxígeno a partir de la isquemia miocárdica es un hecho bien conocido, siendo determinante en la cadena de acontecimientos que culminan en la injuria por reperfusión. (28) La administración de alopurinol, glutathión o superóxido dismutasa, tiene por objeto el bloqueo a diferentes niveles de las acciones mayormente enzimáticas, que generan como productos intermedios radicales libres.

Una vez enfriado y transportado el órgano a su lugar de destino, comienza otra etapa en la cual al corazón, ya fuera de su medio de traslado, se lo debe mantener protegido. Para esto existen actualmente dos tendencias: la primera se basa en continuar infundiendo solución cardiopléjica a 4°C, ya sea por vía anterógrada (aorta) o retrógrada (seno coronario), con el agregado de una instilación permanente de suero frío a través de la orejuela izquierda, de manera de mantener a una temperatura uniforme el endomiocardio, que está a su vez recibiendo sangre (a mayor temperatura) proveniente del circuito pulmonar. De esta forma el corazón conserva la temperatura del transporte. La otra tendencia propone comenzar al llegar, con la administración de una solución cardiopléjica sanguínea a 12°C por ambas vías, siendo la retrógrada de ser posible permanente, con lo cual el músculo cardíaco comenzaría más precozmente a recibir sangre oxigenada por un lado, y por otro se posibilitaría un recalentamiento más gradual de éste. Luego, y previo al desclampeo, se inyecta una dosis de esta misma solución, pero sin potasio y a 37°C.

La Tabla 1 muestra la composición de algunas de las soluciones de preservación más comúnmente usadas. (29)

3) NUEVAS DROGAS INMUNOSUPRESORAS

Con el advenimiento de la ciclosporina A (CsA) en la década de los 80, la sobrevida tanto de los pacientes como de los órganos trasplantados cambió significativamente. No obstante ello, comenzaron a aparecer otros trastornos, ya sea inherentes a la administración de este fármaco, o a las consecuencias de la inmunosupresión, la infección.

Por ello, la investigación básica y clínica continuó en el camino de la búsqueda de la droga inmunosupresora ideal; esto es, aquel medicamento capaz de generar un estado supresor de la inmunidad fácilmente controlable, que no favorezca la aparición de infecciones, sin efectos secundarios indeseables, de fácil administración, absorción y eliminación, y de bajo costo. Aunque aún no se ha llegado a este ideal, es una de las metas para los próximos años la síntesis de la o las drogas con estas características.

Actualmente son varias las líneas de investigación; las drogas analizadas se pueden clasificar en:

- a) Inhibidoras de la síntesis de citocinas.
- b) Inhibidoras de la acción de citocinas.
- c) Inhibidoras de la síntesis de ADN.
- d) Inhibidoras de la maduración celular.

a) Inhibidoras de la síntesis de citocinas

Estas son similares en su mecanismo de acción a la CsA, inhibiendo la transcripción de los factores de crecimiento específicos para linfocitos T, interrumpiendo así la proliferación de estos.

Las drogas en este momento en estudio son tres: ciclosporina G (CsG), IMM 125 y FK 506 (Tacrolimus). La primera es análoga a CsA, teniendo aceptables índices terapéuticos y lo que es muy importante, menor nefrotoxicidad. IMM 125 ha demostrado marcada hepatotoxicidad, motivo por el cual algunos ensayos clínicos discontinuaron su utilización.

FK 506, además de interferir en la transcripción de los genes de las citocinas, inhibe también la actividad de la calcineurina luego de unirse a la proteína de ligadura para FK (FKBP). (31) Esta droga ha sido ampliamente usada en diferentes tipos de trasplantes, sobre todo en la Universidad de Pittsburgh; habiendo demostrado su utilidad principalmente en la prevención del rechazo en los trasplantes hepáticos y cardíacos. Para ello, se ha combinado solamente con esteroides, y se la comparó al clásico triple esquema con CsA, esteroides y azathioprina, logrando efectos terapéuticos similares con menores efectos colaterales. (32, 33). A propósito de ello, no se ha

Tabla 1
Componentes de las soluciones de preservación más comunes

(mmol)	Collins	Eurocollins	U. Wisconsin
• K+	115	115	140
• Na+	10	10	20
• Mg+	30	0	5
• Cl-	15	15	
• HCO ₃	10	10	
• SO ₄	30		5
• H ₂ PO ₄	15	15	25
• Osmolaridad	360	375	320
• Glucosa	140	194	
• Glutathión			2,5
• Allopurinol			0,4
• Adenosina			5
• Rafinosa			30
• Lactobionato			100
• Pentastarch (g/l)			50
• Insulina (UI)			40
• Penicilina (UI)			200.000
• Dexametasona (mg/l)			16

Tomado de Ciardullo M, Andriani O, Domenech A y col. Procura-
ción de órganos para trasplante. Publicación de la Asociación
Argentina de Cirugía, 1993; 94.

visto la aparición de hirsutismo, hiperplasia gingival, hiperlipidemia o hipertensión arterial, efectos secundarios de CsA. En cambio, se han encontrado anemia, nefrototoxicidad y trastornos neurológicos.

Otro beneficio de esta droga es la posibilidad del tratamiento del rechazo refractario con el aumento de dosis de FK 506. (31)

b) Inhibidoras de la acción de las citocinas

En este grupo encontramos a la rapamicina (RPM) (Sirolimus) y a la leflunomida (LFM). Estas no inhiben la síntesis de las citocinas, sino que interfieren en las vías intracelulares de señalización del receptor de interleuquina 2 (IL-2) y, por consiguiente, impiden la activación linfocitaria dependiente de IL-2. (34) También actuarían sobre los linfocitos B, inhibiendo su función.

La RPM es un macrólido extraído de un hongo, y su nombre proviene de Rapa Pui, la denominación polinésica de la isla Easter, de donde vino la muestra de suelo con dicho hongo. Experimentalmente ha demostrado su efectividad tanto en la prevención como en el tratamiento del rechazo. También en ratas de laboratorio ha demostrado ser útil en la prevención de la enfermedad vascular del injerto: esto podría deberse ya sea a su capacidad de actuar sobre los linfocitos T y B, como también a la capacidad para bloquear los efectos de los factores de crecimiento que estimulan la proliferación de las fibras musculares lisas de la pared vascular. (35, 36)

La LFM actuaría bloqueando la actividad de las tirosin-quinazas asociadas con los factores de crecimiento de la pared celular. (31) También es usada para el tratamiento de la artritis reumatoidea. En forma similar a la RPM es capaz de prevenir la injuria vascular aloinmune. (37)

En ensayos preclínicos, en modelos animales, ambas drogas han mostrado su efectividad asociadas a CsA, permitiendo disminuir la dosis de esta última a niveles no nefrotóxicos.

c) Inhibidoras de la síntesis de ADN

En este grupo encontramos a aquellas drogas que tienen un mecanismo de acción semejante a la azathioprina. Las principales son: mizeribine (MZR); ácido mifenólico (MPA) y su derivado de micofenolato-mofetil (MM); y el brequinar (BQR).

Las dos primeras actúan inhibiendo en los linfocitos T y B enzimas específicas de la síntesis de las purinas mediante la vía *de novo*: la inosinato-dehidrogenasa y la guanilato-sintetasa. (38) Esta inhibición enzimática es mucho menos específica con la azathioprina, la cual genera por consiguiente una caída más global de los componentes formes de la sangre. MM fue primariamente utilizado como tratamiento de rescate en el rechazo renal refractario, y

luego llevado al tratamiento preventivo en otros órganos, como el corazón, en lugar de azathioprina, sobre la cual además de las ventajas mencionadas, al actuar también sobre los linfocitos B, inhibe a la generación de la enfermedad vascular del injerto. (39) Por otra parte, sin saber muy bien por qué, el MM es efectivo en el tratamiento del rechazo cardíaco agudo. (40) Los efectos indeseados del MPA y el MM descriptos son fundamentalmente desórdenes gastrointestinales, disuria, infecciones principalmente virales, y raramente depresión de la médula ósea con leucopenia, trombocitopenia y anemia.

El BQR difiere de las anteriores en su mecanismo de acción en que no inhibe directamente la síntesis de la purina, sino que su acción se establece a partir del bloqueo de la síntesis de pirimidina, inhibiendo al mismo tiempo y a su vez la del ADN y del ARN. Por esto es que comenzó siendo una droga oncológica. En fase experimental ha demostrado ser efectiva tanto en la prevención del rechazo, como en frenar el rechazo persistente (*ongoing*). Actualmente BQR se encuentra en fase II de investigación en trasplante renal.

d) Inhibidoras de la maduración celular

En este grupo encontramos a la deoxipergualina (DPG). Su mecanismo de acción todavía no es conocido, pero se sabe que no es similar a los ya descriptos en las drogas anteriormente citadas. Sin embargo, su acción genera una supresión de linfocitos T y B. Es probable que esto se logre frenando o atrasando los mecanismos de maduración celular. Su uso clínico se ha dado principalmente en los receptores de trasplante renal de alto riesgo inmunológico, que hayan perdido uno o dos injertos dentro del último año. Una vez demostrado su efecto en este grupo, es probable que ingrese en otros protocolos.

En resumen, es necesario contar con ensayos clínicos definidos para poder introducir todo este nuevo arsenal terapéutico al uso cotidiano. Mientras eso se logra, contamos en la actualidad con suficiente material como para lograr un bajo índice de rechazo y mortalidad por esta causa, según lo informa el Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Cardiopulmonar. (1)

4) XENOTRASPLANTE

Como ya se ha mencionado, la oferta actual de donantes es insuficiente para la creciente demanda. Sólo en Estados Unidos, Evans y colaboradores han estimado que aproximadamente 17.000 menores de 55 años podrían beneficiarse con un trasplante cardíaco, lo cual contrasta con los 2.200 posibles anuales. Uno de los desafíos actuales de la trasplantología es y será en los próximos años el aumento del *pool* de donantes o bien de corazones, no necesariamente humanos. (30) Por ello, varias líneas de in-

investigación básica intentan desarrollar proyectos con el fin de lograr animales de baja antigenicidad. De esta forma, con la ayuda de nuevas drogas inmunosupresoras, se podría abastecer la creciente demanda de órganos en todo el mundo.

Para poder tratar el mayor problema del xenotrasplante, es decir el rechazo, es necesario conocer cuáles son los mecanismos por los cuales éste se presenta, y entre qué especies ocurre. Se puede hablar de dos respuestas diferentes según las especies:

1. Xenoinjertos concordantes: aquellos en los que hay ausencia de anticuerpos preformados entre órgano donante y receptor.

2. Xenoinjertos discordantes: aquellos en los que hay presencia de dichos anticuerpos.

En los primeros es posible encontrar como respuesta inmunológica rechazos agudos crónicos, predominando en éstos los mecanismos celulares; mientras que los segundos es muy probable que reaccionen con rechazo hiperagudo, mediado por mecanismos humorales. (41)

Rechazo hiperagudo

Es la barrera inmediata en xenotrasplantes discordantes. En él intervienen anticuerpos preformados del tipo IgM; con activación del complemento por la vía clásica, luego agregación plaquetaria endovascular y trombosis con la consecuente isquemia y pérdida del injerto. (42) Para evitarlo o para minimizar sus efectos, los esfuerzos están destinados a deplecionar al receptor de estos anticuerpos, así como a inhibir la activación del complemento.

En la actualidad es posible remover los anticuerpos mediante dos métodos:

1. Plasmaféresis: con esta técnica se logra remover de la circulación las proteínas plasmáticas, entre ellas la IgM. Es un método inespecífico, pero eficaz.

2. Columnas de inmunoadherencia: se basa en la capacidad antigénica de las proteínas de membrana, las cuales adheridas a geles remueven de la circulación a los anticuerpos. (43)

Sumado a esto es posible inhibir el mecanismo inmune con drogas inmunosupresoras tales como ciclosporina A, deoxipequalina o bien con esplenectomía.

La activación del complemento es difícil de inhibir. De todos modos, publicaciones de nivel experimental comunican éxitos mediante un factor inhibidor extraído del veneno de cobra, que actuaría por depleción de C3. (44)

Concepto de acomodación

Se basa en la hipótesis de que si se logra, previo al trasplante, deplecionar al receptor de los anticuerpos preformados, y mantenerlos en bajos títulos inmediatamente después del mismo, se lograría una

menor agresividad de éstos hacia el injerto discordante, aumentando en consecuencia su sobrevivencia. (45) El mecanismo sería que la ausencia de anticuerpos no activaría al endotelio, con lo cual al aparecer éstos nuevamente, y no encontrar injuria endotelial, no tendrían la capacidad de producir *per se* rechazo hiperagudo. (43)

Experiencia clínica con xenotrasplantes

Hardy, en 1964, efectuó el primer xenotrasplante cardíaco en un ser humano, siendo el animal donante un chimpancé. El órgano funcionó durante 2 horas. (46)

Desde entonces y en forma esporádica se han intentado diferentes técnicas con distintos animales donantes (Tabla 2), pero quizás el que más resonancia logró fue el caso de "Baby Fae" en 1984, cuando Bailey logró mantener con vida a una niña con corazón de mandril durante días, falleciendo por insuficiencia cardíaca no atribuible aparentemente a rechazo. (47)

Este animal sería, en principio, uno de los más compatibles en términos inmunológicos, pero existe con ellos una limitación de tamaño; ya que sólo sería utilizable en niños. La limitación será el número, ya que no hay una disponibilidad exagerada de este tipo de mono. El cerdo, en cambio, tiene algunas ventajas comparativas: hay disponibilidad suficiente; tiene un peso comparable con un humano adulto; comparte una anatomía y fisiología similar, pero es inmunológicamente discordante. Por ello los esfuerzos actuales tienden a generar un "animal transgénico", minimizando su capacidad antigénica; inhibiendo también la activación del complemento. (48)

Aspectos éticos del xenotrasplante

Entramos en este punto en un terreno que está aún lejos de lograr un consenso entre la comunidad médica científica y no médica. No es la intención del autor fijar una posición, sino de intentar resumir los principales puntos de debate acerca del tema, y los

Tabla 2
Experiencia mundial en xenotrasplante cardíaco

Año	Cirujano	Donante	Resultado
1964	Hardy	Chimpancé	Funcionó 2 horas
1968	Cooley	Oveja	Paro inmediato
1968	Ross	Cerdo	Paro inmediato
1969	Marion	Chimpancé	Funcionó algunas horas
1977	Barnard	Mandril	Funcionó 5 horas
1977	Barnard	Chimpancé	Funcionó 4 días
1984	Bailey	Mandril	Funcionó 20 días
1991	Czaplicki	Cerdo	Funcionó 24 horas

Resumido de Michler RE, Chen JM. Cardiac xenotransplantation, experimental advances, ethical issues and clinical potential.

diferentes argumentos con los que se defiende cada una de las posiciones.

En general se puede decir que la controversia acerca del xenotrasplante de órganos pasa fundamentalmente por dos aspectos:

a) ¿Es ético en la actualidad ofrecer este método como recurso clínico (aunque sea en situación extrema), cuando todavía queda un camino experimental por recorrer?

b) ¿Es correcto el sacrificio de animales sanos a los cuales se les extraigan sus órganos para salvar seres humanos enfermos? (49)

La primera pregunta no es un tema menor, y nos hace retrogradar en el tiempo a los años de los primeros trasplantes cardíacos de la década del 60, en la cual los resultados del procedimiento generaron el mismo interrogante.

Para poder contestar sería necesario recurrir a los mismos principios de la bioética en investigación clínica:

1) *Principio de autonomía*: mediante éste el médico debe reconocer la capacidad del paciente competente para tomar decisiones para su propio cuidado. Esto genera o no el consentimiento informado, mediante el cual el paciente, sin ser presionado, aceptará o no. Pero para ello es mandatoria la información imparcial y desapasionada del médico tratante acerca de los riesgos y consecuencias que la nueva terapéutica puede generar.

2) *Principio de beneficencia*: por el cual existe la obligación moral del médico de hacer bien a sus pacientes. (50) Ahora bien: esto no habilita en principio al médico a utilizar cualquier método, incluso los no totalmente probados, para hacer dicho "bien". La beneficencia, al decir de Mc Donnell, no puede expresarse en términos de regla, pues si así fuera sería fácil saber si se actúa éticamente; por lo tanto éste es un principio no trasladable por el médico. Sólo él con su experiencia puede saber si con un xenotrasplante estará haciéndole un "beneficio" a su paciente.

En relación con el segundo de los interrogantes, no pocos debates se han generado acerca del tema: esto es el derecho que le cabe al género humano de hacer usufructo indiscriminado del resto del reino animal. Creemos que la respuesta sería necesario encontrarla en los múltiples antecedentes existentes del uso de material animal para la medicina, como la producción masiva de insulina porcina, la utilización de más de 10.000 válvulas cardíacas porcinas, o simplemente el consumo como alimento de miles de animales diariamente. (51)

Es necesario, además, plantearse los riesgos de la oferta limitada de órganos para trasplante, una vez que se logre minimizar su antigenicidad. Si esto se lograra, ¿cuál sería el límite clínico y ético para indicar el trasplante a un paciente, habiendo superado

el escollo de la disponibilidad de órganos? Por otra parte, ¿no se está creando mediante manipulación genética "monstruos o quimeras" de laboratorio bajo el único pretexto de prolongar la vida humana?

Todos estos interrogantes no tienen aún respuesta consensuada. Es necesario continuar el debate, de manera que los nuevos horizontes que se abren en la trasplantología no encuentren resistencia en la sociedad, sino que ésta acompañe en su progreso.

5) ENFERMEDAD VASCULAR ACELERADA DEL INJERTO (EVAI)

Es la causa más común de falla alejada del injerto, así como la principal causa de muerte luego del primer año del trasplante. (52) Para esa fecha, sólo un 14% de los pacientes tienen evidencia angiográfica de EVAI, mientras a a los cinco años el 50% ya la tiene. (53)

Los hallazgos anatomopatológicos más frecuentes son proliferación intimal concéntrica que comprende células de la capa muscular, macrófagos y linfocitos. Existe también depósito de fibras colágenas y lípidos. Esto genera crecimiento hacia la luz vascular, que determina, como consecuencia, infarto del miocardio y fibrosis intersticial. (54, 55) Si bien este punto final es igual al de la cardiopatía isquémica convencional, la EVAI tiene algunas diferencias morfológicas, que se resumen en la Tabla 3.

La causa por la cual se produce un daño estructural en la pared vascular no es aún bien conocida. Se sabe, sin embargo, que tendría una etiología inmunológica, mediante la cual por una reacción autoinmune se produciría daño endotelial, el cual determinaría el desencadenamiento de una reacción inflamatoria, con aposición de colágeno y sustancias lipídicas en forma uniforme en todo el lecho vascular coronario.

Tabla 3
Cuadro comparativo de las características histopatológicas de la aterosclerosis coronaria clásica versus la enfermedad acelerada del injerto

Enfermedad coronaria	
Clásica	Del injerto
<ul style="list-style-type: none"> • Lesión asimétrica • Capa elástica dañada • Lesiones focales • Respeta colaterales • Respeta vasos intramiocárdicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión concéntrica • Capa elástica dañada • Afecta la longitud del vaso • Envuelve colaterales • Envuelve vasos intramiocárdicos
<ul style="list-style-type: none"> • Ateromas frecuentes • Calcificación frecuente 	<ul style="list-style-type: none"> • Ateromas raros • Calcificación rara

Tomado de Billingham MB. The pathologic changes in long term heart and lung transplant survivors. J Heart Lung Transplant 1992; 11: S252-257.

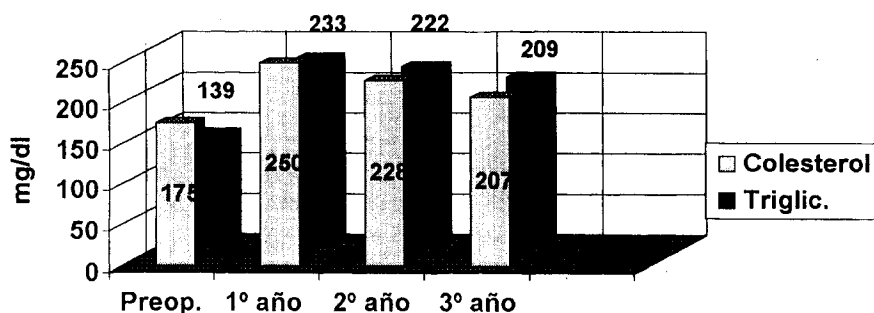


Fig. 8. Cambios en el colesterol y los triglicéridos séricos luego del trasplante cardíaco. De Grady KL y col. J Heart Lung Transplant 1991; 10: 449-451.

Esto estaría favorecido por ciertos factores de riesgo que acelerarían aún más su producción. Entre ellos la hipercolesterolemia, las infecciones a citomegalovirus (CMV) y las edades tanto del receptor como del donante.

La **hipercolesterolemia** es un factor de riesgo importante para la aparición de EVAI, demostrado tanto en forma experimental como clínica. Alonso y colaboradores comprobaron la presencia precoz de EVAI en conejos trasplantados cuando su dieta era suplementada con altos niveles de colesterol. (56) Hay además evidencia de estudios clínicos que demuestran correlación entre la aparición de EVAI e hipercolesterolemia. (57) Esta es común en el seguimiento de los pacientes sometidos a trasplante cardíaco (Figura 8), y las causas por las que aparece son varias, entre ellas: obesidad postrasplante, por prednisona: por incremento en la producción de apolipoproteína B hepática, por ciclosporina A que actuaría a través de depresores del *clearance* de prednisolona, generando un incremento de los niveles séricos de corticosteroides, que llevan a los mecanismos descriptos para la prednisona. (58-60)

La **infección por CMV** aparece luego de las publicaciones de la Universidad de Stanford, como un factor de riesgo de importancia en la génesis de la EVAI. (61) En dicho trabajo se analizan 301 pacientes trasplantados, de los cuales 91 presentaban infección por CMV comprobada por cultivos o por serología positiva. En este grupo, el 28% de los pacientes desarrolló EVAI; mientras que en los restantes 210 sin infección por CMV, sólo el 10% evolucionó a EVAI. Además de esto, la incidencia de pérdida del injerto a 5 años fue del 68,8% en el grupo infectado *versus* 36,8% en el no infectado.

El mecanismo mediante el cual la virosis genera coronariopatía en el injerto no es bien conocido: Ross propone una acción directa por la infección de las células endoteliales, y su posterior destrucción, desencadenándose luego la cascada inflamatoria ya descripta. (62) Otros autores proponen que la infección por CMV en la célula endotelial ocasiona aloantigenicidad, generando quizás anticuerpos mayores de histocompatibilidad de clase 1. (63)

Independientemente de cómo sea el mecanismo íntimo de acción, es necesario saber que los pacientes trasplantados con episodios repetidos o con infección crónica por CMV, tendrán mayores chances de sufrir EVAI; por lo que en ellos es indispensable extremar las medidas tendientes a evitar sobreinfecciones, sobre todo en todos los períodos críticos como los pulsos de entrada de esteroides para el tratamiento del rechazo, teniendo en cuenta la capacidad del huésped de hacer desaparecer al virus de la circulación, persistiendo una importante interacción vascular-virus. (64)

La **edad** jugaría un papel importante en la aparición de EVAI. Si bien es un punto discutido, la edad del donante por encima de los 40 años parecería acelerar la aparición de coronariopatía en el injerto. (65) En otras publicaciones, como la de la Universidad de Pittsburgh, no se encontró dicha correlación. (52) Sin embargo, es necesario decir que trasplantar un paciente con un corazón portador de coronariopatía o de un donante con altas chances de tenerla, entraña un riesgo mayor que deberá ser analizado por el grupo interviniente. La edad del receptor es un factor menos discutido. Sobre un total de 323 pacientes trasplantados en el Papworth Hospital, aquellos mayores de 50 años tuvieron mayor predisposición a presentar EVAI. (65)

Otros aspectos que diferencian claramente esta enfermedad de la coronariopatía convencional son la ausencia de síntomas en etapas tempranas, así como la dificultad para pesquisarla con los métodos clásicos de diagnóstico incruento. Es así como los estudios de perfusión miocárdica con talio 201 han mostrado una pobre especificidad y sensibilidad para la detección de isquemia por EVAI. Últimamente, nuevos artículos informan acerca de otros agentes radioisotópicos, como el sestamibi; este, al igual que el talio, es un catión que se distribuye en el miocardio dependiendo del flujo coronario. Tiene una vida media menor (6 horas), pero con mejor resolución en la cámara gamma que el talio. Sin embargo, por tener una vida media significativamente menor que éste, no se puede redistribuir adecuadamente. (66) Por ello, la medicina nuclear no ha podido aún

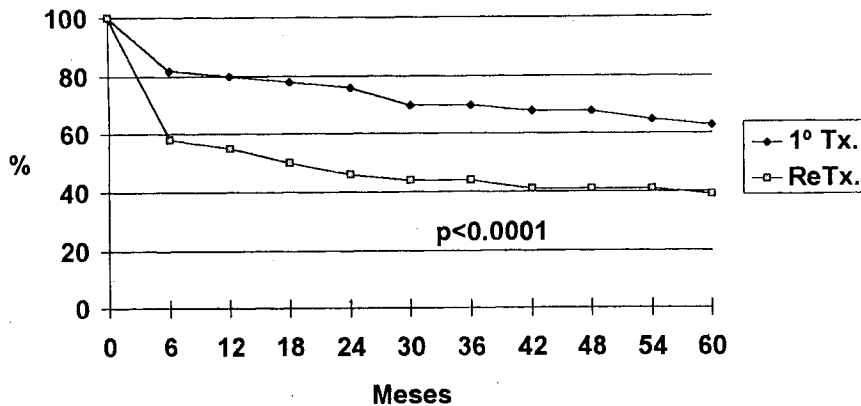


Fig. 9. Sobrevida actuarial de los pacientes con primer trasplante *versus* retrasplante. Ensley DR, Hunt S, Taylor D y col. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation, and contributing investigators. Predictors of survival after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1992; 11: S142-158.

ofrecer un método superior a la perfusión con talio con redistribución para detectar la isquemia producida por la EVAI. En el estudio de Smart y colaboradores se realiza un análisis comparativo de los diferentes modos incruentos de abordar el problema, comparándolos con la coronariografía, concluyendo que éste es el método más eficaz para acceder al diagnóstico en forma precoz y segura. (65) Si al estudio angiográfico por cateterismo, le sumamos el eco Doppler intracoronario, la sensibilidad para detectar las poblaciones que en un futuro harán EVAI será mayor. Esto es así porque la angiografía puede identificar irregularidades o lesiones coronarias, pero no el espesamiento intimal, que claramente puede observarse con el ultrasonido. (67) Gracias a éste es posible generar una imagen de corte transversal del vaso, y evaluar su superficie interna en diferentes cortes, a medida que se progresa con el catéter transductor.

El tratamiento será primero preventivo, haciendo hincapié en el estricto control de los niveles de colesterol y sus fracciones; en la profilaxis y tratamiento de la infección por CMV, y en la búsqueda del comienzo de esta enfermedad en los pacientes trasplantados con órganos de donantes mayores de 40 años. Puede prevenirse también la aparición de la EVAI con la administración de vasodilatadores ya que, aparentemente, éstos tendrían un efecto inhibitor del crecimiento miointimal. De aquí nace el concepto de remodelamiento vascular, según datos experimentales que demuestran que la angiotensina II potencia el desarrollo de la hiperplasia miointimal. (68) La utilización prolongada de inhibidores de la enzima convertidora podría, por lo tanto, inhibir la proliferación en los vasos en cuestión. Estudios preliminares de la Universidad de Stanford informan que la terapia vasodilatadora con diltiazem atenúa la progresión de la EVAI. (69, 70)

Una vez instalada, las medidas terapéuticas intervencionistas son sólo paliativas. Tanto la angioplastia transluminal coronaria (ATC) como la ciru-

gía de revascularización miocárdica no han mostrado resultados adecuados en términos de sobrevida de los pacientes como de los injertos. (71)

El retrasplante cardíaco es el final del camino terapéutico para aquellos pacientes que por EVAI llegan a la pérdida del injerto. Pero tampoco éste es el tratamiento ideal ni mucho menos. El Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar presentó un estudio comparativo de 449 retrasplantes cardíacos *versus* trasplantes, mostrando una sobrevida actuarial al año de 48% *versus* 79%; $p < 0,001$ (72) (Figura 9). Ante estos resultados, cada vez son más los trasplantólogos que plantean un argumento ético acerca de la utilización de órganos en escasez, para obtener con un retrasplante una sobrevida al año menor del 50%, en pacientes que ya tuvieron una primera oportunidad, quitando por esto la posibilidad a otros pacientes de trasplantarse por primera vez, con sobrevida significativamente mayor.

SUMMARY

WHAT'S NEW ABOUT HEART TRANSPLANTATION?

The development achieved by transplantation in general, and heart transplantation in particular makes permanent update on various topics, essential. Untill today, more than 31.000 transplants have been reported to the Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. To reach this number, it has been necessary to improve on several topics, such as disponibility of donors, by improving their maintenance or widening their selection criteria. Furthermore, xenotransplant would probably contribute to palliate the limited disponibility of donors. The development of the technique implies improving the organ preservation, making possible to prolong the ischemic time and to get a better organ function once implanted. It has also been necessary to investigate new im-

munosuppressive drugs, to diminish rejection with the less adverse effect as possible. Finally, graft coronary disease is more frequently seen as heart transplant patients survival is prolonged, and is the most frequent cause of death during the first year after the procedure.

Key words Heart transplantation - Organ preservation - Immunosuppressive drug - Xenotransplant

BIBLIOGRAFIA

- Hosepund JD, Novick RJ, Breen TJ y col. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twelfth official report-1995. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 805-815.
- National Kidney Foundation, 1994 Report.
- Menkis AH, Novick RJ, Kostuk WJ y col. Successful use of the "unacceptable" heart donor. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 28-32.
- Boehmer JP. Expanding the donor pool: How far is to far? *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 818.
- Mulvagh SL y col. The older cardiac transplant donor. Relation to graft function and recipient survival longer than six years. *Circulation* 1989; 80 (Suppl III): 126-132.
- Matching the heart donor and heart transplant recipient. Clues for successful expansion of the donor pool: A multivariate, multiinstitutional report. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 353-365.
- Breen TJ, Keck B, Daily OP, Hosepund JD. The use of older donors results in a major increase in early mortality following orthotopic cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: S51, RESUMEN 80.
- Gilbert EM, Krueger SK, Murray JL, y col. Echocardiographic evaluation of potential cardiac transplant donors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 1003-1007.
- Kapoor AS, Laks H. Atlas of Heart-Lung Transplantation. Mc Graw Hill 1994; Capítulo 5; 37-48.
- Costanzo-Nordin MR, Liao Y, Pifarre R y col. Oversizing of donor hearts: beneficial or detrimental? *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 717-730.
- Cooper DKC. A clinical survey of cardiac transplantation between ABO blood group incompatible recipients and donors. *Transplant Proc* 1990; 22: 1457.
- Rydberg L, Breiner ME, Samuelson BE y col. Blood group ABO incompatible (A2 to 0) kidney transplantation in human subjects: a clinical, serological and biochemical approach. *Transplant Proc* 1987; 19: 4528-4537.
- Nelson PW, Helling TS, Pierce GE y col. Successful transplantation of blood group A2 kidney into non-A recipients. *Transplant Proc* 1988; 45: 316-319.
- Ott GY, Norman D, Ratkovec R y col. ABO-incompatible heart transplantation: a special case for the A2 donor. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 504-507.
- Loh E, Bergin J, Couper G y col. Role of panel-reactive antibody cross-reactivity in predicting survival after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 194-201.
- Novitzky D, Cooper D, Morell D y col. Brain death T3 depletion, inhibition of oxidative phosphorylation: relevance of management of organ donors. *Transplant Proc* 1987; 19: 4110-4111.
- Cooper D, Novitzky D, Witcomb W. The pathophysiological effects of brain death on potential organ donors, with particular reference to the heart. *Ann R Coll Surg Engl* 1989; 71: 261-266.
- Cooper D, Novitsky D, Witcomb W. Hormonal therapy in the brain dead experimental animals. *Transplant Proc* 1988; 20: 51-54.
- Novitzky D, Cooper D, Chaffin J y col. Improved cardiac allograft function following triiodothyronine therapy to both donor and recipient. *Transplantation* 1990; 49: 311-316.
- Bourge RC, Naftel DC, Costanzo-Nordin Mr, Kirklin JK, Young JB, Kubo SH y col. Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 549-562.
- Flameng W, Sukehiro S, Mollhoff T y col. A new concept of long-term donor heart preservation: nucleoside transport inhibition. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 990-998.
- Solís E, Kaye M. Organethics.
- Fleitchner K, Baumgartner W. Strategies of organ preservation. Current and future thoracic organ transplantation meeting. Tucson, Arizona, October 1994.
- Stringham JC, Southard JH y col. Limitations of heart preservations by cold storage. *Transplantation* 1992; 53: 287-294.
- Wang T, Banker MC, Claydon M y col. Freezing preservation of the mammalian cardiac explant. Cryoprotection by ethanol. *Cryobiology* 1992; 29 (4): 470-477.
- Ding ZK, Sumrani N, Hong JH. Prolonged simple cryothermic immersion storage of rat heart isografts: a preliminary study. *J Invest Surg* 1991; 4 (2): 171-174.
- Concha Ruiz M, Anguita M. *Trasplante Cardíaco 1992*. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba, España: 29-30.
- Acar C y col. Studies of controlled reperfusion after ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 724-744.
- Domenech A, Ciardullo M, Andreani O. Procuración de órganos para trasplante 1993. Publicación de la Asociación Argentina de Cirugía.
- Michler R, Chen J. Cardiac xenotransplantation. Experimental advances, ethical issues and clinical potential. Thorac Organ Transplantation Meeting. Tucson, Arizona, October 1994.
- Morris RE. Conference in Thoracic Organs Transplantations Meeting. Tucson, Arizona, October 1994.
- Pham SM, Tsamandas AC, Griffith BP y col. Comparison between FK 506 and cyclosporine based immunosuppression in clinical cardiac transplantation. Resumen. ISHLT meeting. San Francisco, 1995.
- Asante-Korang A, Boyle GJ, Weber SA y col. Experience of FK 506 immunosuppression in pediatric cardiac transplantation. Abstract ISHLT meeting. San Francisco, 1995.
- Roit I, Brostoff J, Male D. *En: Inmunología* (3ª ed). Masson-Salvat Medicina, 1993; Cap 23; 11.
- Sigal NH, Dumont F. Cyclosporin A, FK 506 and rapamycin: pharmacological probes of lymphocyte signal transduction. *Ann Rev Immunol* 1992; 10: 519-560.
- Moris R. Rapamycins: antifungal, antitumor and immunosuppressive macrolides. *Transplant Rev* 1992; 6: 39-87.
- Gregory CR, Wang J, Cao W, y col. Leflunomide is a new immunosuppressant that effectively reduces arterial thickening produced by alloimmune injury. Resumen ISHLT meeting. Venice, Italy, 1994.
- Taylor D, Ensley D, Olsen S y col. Mycophenolate mofetil (RS-61443): Preclinical, clinical and three years experience in a heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*; 13: 571-582.
- Sollinger H, Deierhoi M, Belzer FO y col. RS-61443 (mycophenolate-mofetil): a multicenter study for refractory kidney transplant rejection. *Ann Surg* 1992; 216: 513-519.
- Ensley RD, Bristow MR, Olsen SL y col. The use of mycophenolate-mofetil in human heart transplant recipients. *Transplantation* 1993; 56: 75-82.
- Calne RY. Organ transplantation between widely disparate species. *Transplant Proc* 1970; 2: 550.
- Jamieson SW. Xenograft hyperacute rejection. A new model. *Transplantation* 1974; 17: 533.
- Argibay P. Xenotrasplante. *Trasplantes* 1994; 1: 42-43.
- Adachi J, Rosengard B, Hutchins G y col. Effects of cyclosporine, aspirine and cobra venom factor on discordant xe-

- nograft survival in rats. *Transplant Proc* 1987; 19: 1145.
45. Platt JL, Bach FH. The barrier to xenotransplantation. *Transplantation* 1991; 52 (6): 937.
 46. Hardey JD, Kurrus FE, Chávez CM y col. Heart transplantation in man: development studies and report of a case. *JAMA* 1964; 188: 1132.
 47. Bailey LL, Nehlensen-Bannarella SL, Concepcion W y col. Cardiac xenotransplantation in a neonate. *JAMA* 1985; 254: 3321-3329.
 48. Young V, Pierson R, Kasper-Konig R, White D, Wallwork J. Pig hearts transgenics for human decay accelerating factor are protected against hyperacute xenograft rejection by human blood. Abstract ISHLT meeting. San Francisco, 1995.
 49. Caplan AL. Is xenografting morally wrong? *Transplantation Proc* 1992; 2: 722-727.
 50. McDonell K. ¿Soy ético? ¿Cómo lo sé? *Pediatrics Annals* 1992; 21: 282-286.
 51. Hammer CR. Critical issues debates: intervention for infants with fetal hearts disease, xenografting and brain death criteria for anencephalic infants. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 351-378.
 52. Uretzky BF, Murali S, Reddy S y col. Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppression therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 1987; 76: 827-834.
 53. Olivari MT, Homans DC, Wilson RF y col. Coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving triple drug immunosuppressive therapy. *Circulation* 1989; 80 (Supl III): 111-115.
 54. Billingham ME. Graft coronary disease: The lesions and the patients. *Transplant Proc* 1989; 21: 3665-3666.
 55. Billingham ME. Histopathology of graft coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 38-44.
 56. Alonso DR, Starek PK, Minick. Studies on the pathogenesis of atheroarteriosclerosis induced in rabbit cardiac allograft by the synergy of graft rejection and hypercholesterolemia. *Am J Pathol* 1977; 87: 414-442.
 57. Winters GL, Kendall TJ, Radio SJ. Post transplant obesity and hyperlipidemia: Major predictors of severity of coronary arteriopathy in failed human heart allografts. *J Heart Lung Transplant* 1990; 9: 364: 371.
 58. Keogh A, Simons L, Spratt P y col. Hyperlipidemia after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988; 7: 171-175.
 59. Bilodeau M, Fitchert DH, Guerraty A, Sniderman AD. Dyslipoproteinemias after heart and heart-lung transplantation: potential relation to accelerated graft arteriosclerosis. *J Heart Transplant* 1989; 8: 454-459.
 60. Ost L. Effects of cyclosporin on prednisolone metabolism (Letter). *Lancet* 1984; 1: 451.
 61. Grattan MT, Moreno Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Cytomegalovirus is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989; 261: 3561-3566.
 62. Ross R. Factors influencing atherogenesis. *En: Hurst JW (ed). The Heart. New York, McGraw-Hill, 1986; 801-815.*
 63. van Dorp WT, Jones E, Bruggeman CA, Daha MR, van Es LA, van der Woude FJ. Direct induction of MHC class I, not class II expression on endothelial cells by cytomegalovirus. *Transplantation* 1989; 48: 469-472.
 64. Everett JP, Hershberger RE, Norman DJ y col. Prolonged cytomegalovirus infection with viremia is associated with development of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 133-137.
 65. Smart W, Ballantyne CM, Cocanougher B y col. Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplant. *Am J Cardiol* 1991; 67: 243-247.
 66. Rodney R, Johnson LL. Myocardial perfusion scintigraphy assess heart transplant vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 74-78.
 67. Liang D, Shao-Zhou G, Botas J y col. Prognostic significance of intimal thickening detected by intracoronary ultrasound in heart transplant recipients. Resúmen ISHLT meeting. San Francisco, 1995.
 68. Griffin SA, Brown WCB, MacPherson F y col. Angiotensin II causes vascular hypertrophy in part by a non pressor mechanism. *Hypertension* 1991; 17: 626-635.
 69. Schroeder JS, Gao SZ, Aldeman EL, Hunt A y col. Diltiazem prevents accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient. *Circulation* 1990; 82 (Supl III): 257.
 70. Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD y col. Do ACE inhibitors and calcium entry blockers affect the development of cardiac allograft vasculopathy? Resúmen ISHLT meeting. Venice, Italy, 1994.
 71. Halle III AA, Wilson RF, Vetrovec GW, for the Cardiac Transplant Angioplasty Study Group. Multicenter evaluation of percutaneous transluminal coronary angioplasty in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 318-341.
 72. Ensley RD, Hunt S, Taylor DO, Rendlund DG, Menlove RL y col. Predictors of survival after repeat heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 142-158;
 73. The CONSENSUS Trial Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429.