

Trasplante cardíaco: primer año de experiencia

G. BORTMAN*, M. SELLANES, M. RUSSO, N. RUSSO, M. CAMPOS,
C. CARDENAS, C. NOJEK ^Δ

Servicio de Trasplantes, Instituto de Cardiología, Hospital Español de Buenos Aires

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

Trabajo recibido para su publicación: 12/94 Aceptado: 6/95

Dirección para separatas: Dr. Guillermo Bortman, Servicio de Trasplantes, Instituto de Cardiología, Hospital Español de Buenos Aires, Moreno 2950, Buenos Aires, Argentina

^Δ Miembro Titular SAC

Antecedentes

Los excelentes resultados de la técnica de trasplantes intratorácicos en el mundo nos llevaron a realizar nuestra propia experiencia.

Material y método

Fueron incorporados pacientes con insuficiencia cardíaca grave, no pasibles de otra terapéutica, utilizando un protocolo de inmunosupresión alternativo con triple droga (ciclosporina A, corticoides y azathioprima), sin inducción e inicio tardío de ciclosporina a las 48 horas postrasplante.

Resultados

Hubo un 90,5% de sobrevida perioperatoria, sin mortalidad en el seguimiento, con índices de rechazos e infecciones similares a los de la literatura. En la búsqueda de donantes se alcanzaron distancias consideradas previamente como de alto riesgo. Se obtuvo una baja incidencia de complicaciones renales perioperatorias.

Conclusión

Los datos obtenidos son satisfactorios para este primer año del programa de trasplante. El esquema de triple droga sin inducción con inicio tardío de ciclosporina A muestra resultados similares a los de la literatura general, con baja incidencia de complicaciones renales. *Rev Arg Cardiol* 1995; 63 (6): 555-559.

Palabras clave Trasplante cardíaco - Ciclosporina - Inmunosupresión

Desde la aparición de la ciclosporina los resultados de los trasplantes cardíacos han sido notables. (1)

Es sin duda una terapéutica exitosa si se la utiliza en tiempo y forma adecuados. Más de 26.000 pacientes han sido trasplantados en el mundo entero con resultados excelentes, considerando que la mayoría hubiera fallecido a corto plazo (sobrevida postrasplante cardíaco: 80% al año, 70% a 3 años, 63% a 5 años). (2)

Considerando la eficacia de la técnica nuestro Instituto decidió iniciar un programa de trasplantes cardíacos.

En 1987 se comenzó con un registro de seguimiento prospectivo de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Se realizó un análisis pronóstico de los pacientes, determinando quiénes a nuestro juicio presentaban un riesgo de mortalidad elevado suficiente

para ubicarlos en un programa de trasplante cardíaco.

Una segunda etapa fue llevada a cabo en nuestro laboratorio experimental, donde se realizaron investigaciones y experiencias relacionadas con la temática.

La experiencia de estos años nos permitió adquirir la metodología adecuada para llevar a cabo un programa de trasplante que se inició el 23 de setiembre de 1993. (3-5)

Esta publicación evalúa los resultados del primer año de trabajo.

METODOLOGIA

Desde el 23 de setiembre de 1993 hasta el 1 de noviembre de 1994 se estudiaron 54 pacientes derivados de distintos centros para la evaluación pretrasplante cardíaco. Fueron aceptados 38 pacientes.

Cinco de ellos tenían territorio isquémico pasible de revascularización y fueron operados con 100% de éxito (4 en nuestra institución y uno en otro centro). Otros 11 pacientes no fueron incluidos en el programa, 7 de ellos por no estar lo suficientemente enfermos y 4 por no ser aptos para el trasplante de acuerdo con nuestro protocolo de evaluación.

A 21 pacientes se les realizó un trasplante cardíaco ortotópico, veinte hombres y una mujer, con una edad de $43,7 \pm 14,3$ años (18-64). Ocho eran portadores de miocardiopatías dilatadas idiopáticas, 8 padecían de enfermedad coronaria avanzada no pasibles de ningún tipo de revascularización, 4 presentaban miocardiopatías de origen valvular, y un paciente una miocarditis aguda en etapa de cicatrización (Figura 1).

Seis pacientes fallecieron en lista de espera, mientras que 11 continúan esperando el procedimiento.

Inmunosupresión

Todos los pacientes utilizaron protocolos de inmunosupresión de triple droga sin inducción, de la siguiente manera:

Ciclosporina A (csa): 2 mg/kg/día a partir de las 36 a 48 horas postrasplante. En el paciente sin tránsito intestinal o con creatinina mayor de 2,5 mg/% se inició terapéutica con suero antitimocítico a 2,5 mg/kg/día hasta la reversión de la causa. Se iba aumentando la dosis de csa hasta 5 mg/kg/día a los 14 días, controlando sus niveles en sangre por método de TDx, tratando de mantener valores de 300 a 350 ng/ml dentro del primer mes, y posteriormente entre 250 y 300 ng/ml.

Corticoides: 500 mg de solumedrol al desclampar aorta, 125 mg cada 8 horas las primeras 24 horas, para luego comenzar con deltisona oral a dosis de 2 mg/kg/día, reduciendo esta dosis rápidamente hasta llegar a 0,3 mg/kg/día los primeros 60 días; luego 0,2 mg/kg/día hasta los 6 meses, manteniendo esta dosis o menor hasta el año. A los pacientes que a los 6 meses no presentaban rechazos significativos, y que

presentaron un HLA menor a tres diferencias, se les suspendió paulatinamente la medicación.

A todos los pacientes se les realizó biopsia endomiocárdica cada 7 días los primeros 45 días, uno cada 15 días los siguientes 45 días, una por mes hasta los 180 días, y luego cada dos meses. Cada procedimiento fue realizado en quirófano, tomándose de 4 a 5 muestras de septum interventricular de ventrículo derecho.

Azathioprima: 3,5 mg/kg preoperatorio, luego 2,5 mg/kg/día, ajustando la dosis de acuerdo con la cuantificación de glóbulos blancos.

Rechazo: fue evaluado por la escala de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Corazón-Pulmón (ISHLT),(6) tratándose el rechazo moderado a severo con pulsos de 1 g de solumedrol endovenoso durante 3 días, o con aumentos de los niveles de inmunosupresión, reiterando la biopsia a los 5 a 7 días.

Si bien no se presentaron rechazos reiterados o persistentes, el protocolo para su tratamiento fue el uso de suero antilinfocitario o anticuerpos monoclonales (OKT3).

RESULTADOS

Epidemiología

El tiempo de espera fue de 71,6 días [rango (r) 4-320]; el 40% de los pacientes estaba en clase funcional III y el 60% restante en clase IV.

La edad de los donantes fue de 25,6 años (r: 14-44); 4 mujeres y 17 hombres. El tiempo de isquemia fue de $173,45 \pm 66,7$ minutos (r: 110-440).

Diez operativos fueron locales (menores de 50 km) y 11 a distancia. La distancia promedio fue de 924,5 km (300-3.100).

Mortalidad operatoria

Se consideró mortalidad operatoria a la ocurrida dentro de los primeros 30 días del trasplante. Durante ese período dos pacientes fallecieron (9,5%), uno de ellos al quinto día postrasplante por sepsis

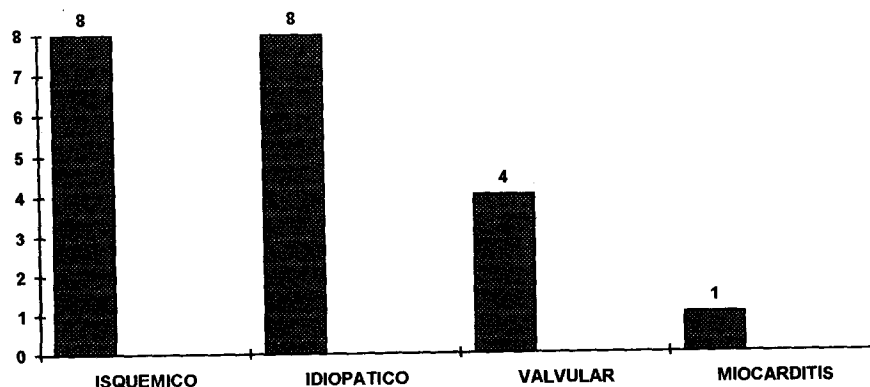


Fig. 1. Etiopatogenia de los receptores.

luego de haber sido reoperado tres veces por sangrado perioperatorio (en este paciente no se había utilizado el protocolo actual de aprotinina). El segundo paciente falleció por rechazo agudo acelerado dentro de las primeras 72 horas por falla del puente, en insuficiencia cardíaca global conectado a asistencia cardiorrespiratoria (ECMO). Este paciente tuvo una adecuada salida de bomba, con parámetros hemodinámicos habituales a un postrasplante. Luego de ser extubado, a las 16 horas comenzó con insuficiencia cardíaca derecha severa, luego disfunción biventricular grave, no respondiendo a ninguna de las maniobras terapéuticas que se fueron implementando.

Mortalidad alejada

No hubo eventos fatales en el transcurso del año, 4 pacientes cumplieron el año, 6 pacientes 9 meses y 9 pacientes los 6 meses.

Índice de rechazos

Un paciente presentó rechazo agudo acelerado a las 36 horas postrasplante, falleciendo en ECMO a las 72 horas.

El 22,2% de las biopsias con rechazo se presentaron en el primer mes postrasplante (88% de los pacientes); el 14,3% de las biopsias fue positivo en el segundo mes (37% de los pacientes) y 21% al tercero (42% de los pacientes). En todos los casos los rechazos fueron leves o moderados. No existieron rechazos luego del tercer mes.

Tres pacientes con rechazo moderado debieron ser tratados, respondiendo exitosamente a los pulsos de corticoides. No hubo rechazos severos.

Un paciente tuvo disfunción renal aguda, razón por la cual se le indicó 14 días de suero antitímocítico, continuando luego con el protocolo habitual. Otro recibió el mismo suero durante 3 días por presentar creatinina mayor de 2,5 mg/%.

Infecciones

El 23,8% de los pacientes presentó infecciones intrahospitalarias (5/21) con un óbito por sepsis, un síndrome febril prolongado y tres infecciones menores (infección urinaria, flebitis, bacteremia).

Se observaron 19 infecciones alejadas (herpes simple 2, herpes zoster 2, infección urinaria 1, síndromes gripales 7, neumonía neumocócica 1, bronquitis bacteriana 6). El índice de infección fue de 6,5%/paciente por mes. Las infecciones fueron más frecuentes (5/19) en receptores mayores de 50 años, y sólo cuatro episodios se presentaron en los 10 pacientes restantes.

Otras complicaciones

A 4 pacientes se les implantó marcapasos definitivo por bloqueo auriculoventricular completo. Dos de

ellos recuperaron el ritmo sinusal a los 13 y 25 días, mientras que los dos restantes persistieron con ritmo de marcapasos. Los marcapasos colocados fueron del tipo VVIR.

En el seguimiento alejado, el 80% de los pacientes presentó registros de hipertensión arterial, la mayoría en forma leve, y sólo un paciente en forma moderada. En todos los casos fueron medicados con drogas específicas, respondiendo adecuadamente.

Diecinueve pacientes presentaron disfunción ventricular derecha poscirugía inmediata. En todos los casos se trató con dosis medias o altas de isoproterenol (sólo un paciente requirió el agregado de prostaglandina E1 para mejorar el gasto ventricular derecho).

Un paciente presentó a los dos meses del trasplante una quemadura del 24% de su cuerpo con compromiso de dermis, requiriendo una internación prolongada, con buena recuperación posterior.

A un paciente que era citomegalovirus (CMV) negativo previo a la cirugía y recibió de un donante CMV positivo se le indicaron anticuerpos específicos a 1,1 mg/kg/día cada semana hasta los primeros 45 días, y cada 15 días hasta los 90 días, presentando seroconversión sin manifestaciones clínicas.

Otros dos pacientes presentaron elevación de los valores de bilirrubina asociada a niveles muy aumentados de ciclosporinemia en sangre.

DISCUSION

El advenimiento de los trasplantes cardíacos ha llenado un vacío en la terapéutica del paciente portador de una cardiopatía grave avanzada, no pasible de otra alternativa terapéutica habitual. La trasplantología ha ido incorporando importantes logros. Sin duda la llegada de la ciclosporina A hace 15 años provocó un tremendo impacto en los resultados a corto y luego a largo plazo. (7)

En nuestra pequeña población de pacientes trasplantados se pueden realizar varios análisis. En primer lugar es interesante la implementación de un protocolo de inmunosupresión distinto a los de los centros europeos y norteamericanos. A diferencia de éstos, usamos la CSA sólo *a posteriori* del trasplante y no previamente (48 horas después o cuando el paciente comenzó con tránsito intestinal), sin inducción con GAL, RATG o OKT3. (8-11)

La utilización de terapia inductiva no ha demostrado mayor sobrevida en pacientes implantados; en cambio, ha mostrado una demora en la aparición del primer rechazo, provocando un aumento en el índice de infecciones y una mayor tendencia a la aparición alejada de neoplasias. (12, 13)

A pesar de la modificación del protocolo no hubo complicaciones en el manejo inmunosupresivo, y el nivel de rechazos no fue más alto que en la literatura general. (14) A su vez no se presentaron complica-

ciones renales perioperatorias graves (sólo a un paciente se le indicó diálisis transitoria por 10 días), que son descriptas claramente en los protocolos en los cuales la csa es indicada preoperatoria y en el posoperatorio inmediato. (15) Se deberá evaluar prospectivamente con protocolos más extensos si la administración de la csa a las 48 horas postrasplante no modifica la sobrevida del órgano trasplantado.

El número de pacientes no permite analizar factores predisponentes de muerte. Los valores de mortalidad expuestos son similares a los informados por la ISHLT. (6)

Con respecto a los trastornos de conducción, distintas publicaciones analizan la incidencia de bloqueos auriculoventriculares postrasplante y la relación existente entre tiempo de isquemia prolongado y la aparición de los mismos. No está claro que éste sea el único motivo, y es probable que otras alternativas perioperatorias sean factores responsables de los trastornos auriculoventricular de la conducción. (16-18)

Entre un 20 y 30% de los pacientes trasplantados presentan alteraciones del ritmo sinusal, que en general se estabiliza luego de 15 días del trasplante.

La elección de un marcapasos tipo VVIR se debió a la dificultad de poder sentir y transmitir el impulso eléctrico a través de la línea de sutura auricular. (19, 20)

En esta población existe una incidencia elevada de disfunción ventricular derecha (19/21). En todos los casos, menos en el paciente que falleció por rechazo agudo acelerado, fue bien resuelta con dosis en algunos casos altas de isoproterenol y marcapaseo bicameral epicárdico por encima de 110 por minuto. Sólo en un paciente se debió recurrir a la prostaglandina debido a la severidad del cuadro.

Es evidente que este punto sigue siendo clave en el manejo inmediato del trasplante. El ventrículo derecho sano implantado se encuentra sometido a presiones pulmonares exageradamente altas para su poscarga. Es por ello que la elección del donante adecuado, tanto como una buena valorización de las presiones pulmonares del receptor, son predictoras de la evolución postrasplante.

Publicaciones recientes muestran buena evolución de pacientes trasplantados con diferencias de peso entre donante-receptor hasta del 50%. Pero es indudable que uno se expone a mayor riesgo de morbi-mortalidad. (21, 22)

La incidencia de infecciones fue la relatada en las publicaciones de la ISHLT, no observándose diferencias con otros protocolos de inmunosupresión que no utilizan protocolo con terapia inductiva. (6)

CONCLUSIONES

Los datos aportados hasta ahora son satisfactorios para el inicio de este programa de trasplante cardíaco.

El esquema de triple droga sin inducción, con inicio tardío de la csa, muestra resultados similares a los de la literatura general, con menor índice de dificultades renales.

Un seguimiento más prolongado y mayor número de pacientes aportarán datos más precisos acerca de la evolución de esta cirugía, así como de los factores predisponentes de morbilidad.

Con el advenimiento de nuevas drogas y mayor comprensión de los mecanismos inmunológicos, la metodología del trasplante será mucho menos compleja y con menos complicaciones.

SUMMARY

CARDIAC TRANSPLANTATION: FIRST YEAR EXPERIENCE

Background

The excellent results all over the world, put on the way of our intratoracic transplantation program.

Methods

We incorporate patients with severe heart failure, without any probability of other therapeutic approach. Using an immunosuppression protocol with triple drug, without cyclosporine in the perioperative time.

Results

The 90,5% survival in the perioperative time, with none other mortality in the follow up (13 month). We had similar incidence of rejection, and infection than the literature. We made long distance harvesty, considered in previous time as a high risk. We present a low incidence of renal dysfunction in the perioperative time.

Conclusion

This data is satisfactory for the first year of this transplant program. The scheme of triple drug without induction therapy, and a late begin of cyclosporine shows similar results than general literature, with low incidence of renal complication.

Key words Cardiac transplantation - Cyclosporine - Immunosuppression

BIBLIOGRAFIA

1. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Eight-year results of cyclosporine-treated patients with cardiac transplants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 500-509.
2. Kaye MP. The Registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: ninth official report 1992. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 599-606.
3. Sarris GE, Moore KA, Schroeder JS, Hunt SA, Fowler MB, Valentine HB y col. Cardiac transplantation: The Stanford experience in the cyclosporine era. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 240-252.

4. Jamieson SW, Oyer PE, Baldwin M, Stinson E, Shumway NE. Heart transplantation for end-stage ischemic heart disease: The Stanford experience. *Heart Transplant* 1984; 3: 224-227.
5. Frist WH, Oyer PE, Baldwin JC, Stinson EB, Shumway NE. HLA compatibility and cardiac transplant recipient survival. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 242-246.
6. Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME y col. International Society for Heart Transplantation: A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection study group. *J Heart Lung Transplant* 1990; 9: 587-593.
7. The Canadian Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of cyclosporin in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 1983; 309: 809-815.
8. Evans R, Mannien DL, Dong FB. Immunosuppressive therapy as a determinant of transplantation outcomes. *Transplantation* 1993; 55: 1297-1305.
9. European Multicenter Trial. Cyclosporin A as sole immunosuppressive agent in recipients of kidney allografts from cadaver donors. *Lancet* 1982; 2: 57-60.
10. Price GD, Olsen SL, Taylor DO. Corticosteroid-free maintenance immunosuppression after heart transplantation: Feasibility and beneficial effects. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 403-413.
11. Miller LW, Woldford T, McBride LR. Successful withdrawal of corticosteroids in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 431-434.
12. Opelz G, Henderson R. Incidence of non Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 342: 1514-1516.
13. Swinnen LJ, Constanzo-Nordin MR, Fisher S. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant recipients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1723-1728.
14. O'Connell JB, Bourge RC, Constanzo-Nordin MR. Cardiac transplantation: recipient selection, donor procurement, and medical follow-up. *Circulation* 1992; 86: 1061-1079.
15. Carrier M, Pelletier GB, Leclerc Y. Effect de la cyclosporine sur la fonction rénale après transplantation cardiaque: peut-on diminuer la toxicité? *Can J Surg* 1990; 33: 243-247.
16. Cooper MM, Smith CR, Rose E, Schneller S, Spotnitz H. Permanent pacing following cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 812-816.
17. Blanche C, Zer L, Trento A, Fishbein M, Doan D, Jordan S y col. Bradycardias requiring pacemaker implantation after orthotopic heart transplantation: association with rejection. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 446-452.
18. Folino AF, Buja G, Miorelli M, Livi U, Nava A, Thiene G y col. Heart rate variability in patients with orthotopic heart transplantation: long term follow up. *Clin Cardiol* 1993; 16: 539-542.
19. DiBiase A, Tse CT, Schnittger I, Stinson EB, Valentine HA. Indications for permanent pacemaker implantation in cardiac transplant patients. *Circulation* 1990; 80: II-527.
20. Miyamoto Y, Curtis EI, Kormos RI, Armitage JM, Hardesty RL, Griffith BP. Bradycardia after heart transplantation. Incidence, time course, and outcome. *Circulation* 1990; 92 (Suppl IV): IV-313-317.
21. Constanzo-Nordin MR, Liao Y, Grusk BB y col. Oversizing of donor hearts: beneficial or detrimental? *J Heart Transplant* 1991; 10: 717-730.
22. Bortman G. Encuesta SAC '92: Insuficiencia Cardíaca. *Rev Arg Cardiol* 1993; 61 (Suppl I): 40-41.