

El desafío de extender los límites del trasplante cardíaco en la Argentina

The Challenge of Expanding the Boundaries of Heart Transplantation in Argentina

CÉSAR A. BELZITI¹, RICARDO G. MARENCHINO²

INTRODUCCIÓN

Han transcurrido más de 50 años desde la realización del primer trasplante cardíaco (TXC) en humanos y dicha intervención se ha instalado como el tratamiento de elección para la insuficiencia cardíaca terminal. A pesar del avance experimentado en los dispositivos de asistencia ventricular, los resultados a largo plazo apoyan la utilización del trasplante y, hasta junio de 2017, ya habían sido comunicados más de 140 000 TXC en todo el mundo. Su indicación se ha consolidado y existe consenso en que debe realizarse en los pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca avanzada, con mal pronóstico a corto plazo y sin posibilidad de un tratamiento alternativo.

ESTADO DEL TRASPLANTE CARDÍACO EN EL MUNDO Y EN LA ARGENTINA

En el último registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Pulmón y Corazón (ISHLT), que consideró el período desde el 1 de julio de 2016 hasta el 30 de junio de 2017, se comunicaron 5149 TXC, de los cuales el 88% fueron en receptores adultos. El número de TXC aumentó en más de 1000 casos/año con respecto al año 2000. Estos datos provienen de 330 centros de TXC en adultos y 212 centros pediátricos. (1) Es difícil asegurar que corresponda a un aumento real, porque el registro era voluntario y en los últimos años pasó a ser obligatorio en algunos países, como en el caso de la Argentina, donde la información es enviada directamente por el INCUCAI.

Los datos aportados por nuestro país provienen de 20 centros de TXC. Con pequeñas oscilaciones, el número

de TXC efectuados en Argentina es de alrededor de 100-110 TXC al año. (2) La primera cuestión es si este número es suficiente para cubrir las necesidades de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada de nuestra población. Hay dos formas de responder a este punto; una de ellas es remitirse a estadísticas elaboradas por otros países, por ejemplo, la efectuada por la Organización Nacional de Trasplantes de España, que informa que se necesitan 6 TXC por cada millón de habitantes por año. Para Argentina, con 44 millones de habitantes, se necesitarían realizar 264 TXC por año, o sea que apenas superamos el 40% del número deseado. (3) Otra forma de responder a dicho planteo, menos teórica y, quizás, más dura, es conocer que, en Argentina, el 25% de los pacientes que se encuentran en lista de espera fallecen antes de acceder al trasplante. (4)

NUEVAS INDICACIONES DE TRASPLANTE CARDÍACO

Otra situación que hace que el número de TXC necesarios se aleje aun más de los realizados es la extensión de la indicación a receptores que, hasta hace unos años, eran considerados como no aptos para el trasplante. Por citar algunos ejemplos, la edad límite, que hace unas décadas era de 55 años, actualmente está en alrededor de los 70 años. Asimismo, enfermedades con afectación sistémica, como la enfermedad de Chagas, que por el riesgo de recidivas era una contraindicación, pasó a ser una indicación frecuente gracias a las experiencias pioneras de varios centros de Sudamérica, especialmente de Brasil. (5) La amiloidosis, tanto en su forma AL como TTR, siguió el mismo camino: de contraindicación absoluta se transformó en una in-

Abreviaturas

TXC	Trasplante cardíaco	ECMO	Oxigenador de membrana extracorpóreo
ISHLT	Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón	DBD	Donante luego de muerte cerebral
HIV	Virus de inmunodeficiencia humana	DCD	Donante luego de muerte circulatoria

REV ARGENT CARDIOL 2020;88:355-358. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v88.i4.18513>

Dirección para separatas: Dr. César A. Belziti - Hospital Italiano de Buenos Aires. Servicio de Cardiología - Juan D. Perón 4190 - C1199ABB-CABA - E-mail: cesar.belziti@hospitalitaliano.org.ar

¹Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires

²Servicio de Cirugía Cardiovascular. Hospital Italiano de Buenos Aires

dicación obligada cuando existe afectación cardíaca importante, pero requiere un enfoque especial, pues debe asociarse con medicación específica y, en muchos casos, con trasplante de médula ósea. (6)

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) se consideraba una patología de mal pronóstico a corto plazo. Con el advenimiento de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA), la enfermedad se ha cronificado y ha mejorado notablemente su sobrevida. La miocardiopatía asociada a HIV, que era una contraindicación por el mal pronóstico de la enfermedad de base, es considerada actualmente una indicación adecuada para pacientes seleccionados. El primer caso de TXC en América Latina fue comunicado en nuestro país. Es fácil entender que la realización de TXC en esta entidad requiere un enfoque multidisciplinario. (7) Otro ejemplo similar es la afectación cardíaca en otras enfermedades sistémicas, como la sarcoidosis. (8)

La indicación de TXC en adultos portadores de cardiopatías congénitas representaba un porcentaje muy pequeño de las etiologías, pero en los últimos años, alcanza un 3% del total de los TXC y, entre los adultos de 18 a 39 años, es del 11%. Esto es el resultado de la mejoría de los tratamientos en los niños con cardiopatías congénitas, que les permite alcanzar la vida adulta.

El TXC en portadores de cardiopatías congénitas del adulto requiere un conocimiento y una pericia especial, pues en la totalidad de los casos, son pacientes con varios procedimientos quirúrgicos previos, lo que implica enfrentar una cirugía muy compleja y, además, con alto riesgo inmunitario por la posibilidad de hipersensibilización del receptor. Se trata de uno de los grupos con mayor mortalidad hospitalaria, luego del re-TXC, pero pasado el período inicial, son los pacientes con mayor sobrevida. (1)

El re-TXC es poco frecuente, pero la indicación ha aumentado en jóvenes que han recibido un TXC en la infancia o la adolescencia y que, años después, presentan disfunción del injerto. Una expresión de esto es que el re-TXC representa un 7% en los receptores de entre 18 y 39 años. (9)

Los trasplantes multiorgánicos son otro grupo en aumento, en especial, el trasplante cardiorenal, que representa el 85% de esta población. Son menos del 3% de los TXC, pero en los pacientes que requieren un re-TXC, superan el 12%. Esta situación se debe enfrentar en personas que han recibido un TXC y que han desarrollado deterioro del injerto cardíaco por distintos mecanismos, como episodios de rechazo o enfermedad vascular del injerto, y además presentan insuficiencia renal grave, habitualmente, por el uso prolongado de inmunosupresores anticalcineurínicos. (1)

Los registros de los Estados Unidos de Norteamérica muestran que la mortalidad debida a cáncer continúa disminuyendo. Este efecto se ha verificado en la mayoría de las neoplasias y en todos los grupos étnicos. Pero es bien conocido que, tanto los fármacos como la radioterapia, pueden producir daño cardíaco, y

un grupo de pacientes pueden padecer insuficiencia cardíaca avanzada. La combinación de mayor expectativa de vida y daño miocárdico ha aumentado la indicación de TXC en personas que han sobrevivido a neoplasias. (10) Nuevamente, como en otras patologías ya mencionadas, la mejoría de la sobrevida genera pacientes que son potenciales candidatos al TXC. Este panorama se refleja en registros de la ISHLT, que evidencian que las características de los receptores fueron variando a través de los años. Comparando por décadas, desde 1980 hasta el presente, los receptores son de mayor edad, con más frecuencia tienen el antecedente de una o más cirugías cardíacas y presentan más comorbilidades, como hipertensión arterial, tabaquismo, enfermedad pulmonar, obesidad y antecedente de neoplasias. (11)

Un registro de un centro de nuestro país que compara las características los receptores de TXC en dos períodos, el primero de 1993 a agosto de 2003 y el segundo de setiembre de 2003 a 2014, es coincidente en el cambio del perfil de los receptores. Los receptores de la serie más reciente tuvieron mayor índice de masa corporal, mayor prevalencia de enfermedad de Chagas e hipertensión pulmonar y con más frecuencia llegaron a la cirugía con tratamiento inotrópico en condición de urgencia o con balón de contrapulsación aórtico en condición de emergencia. (12) De lo expresado surge claramente que necesitamos aumentar el número de TXC. Para este fin, más allá del aporte que brindan las campañas de promoción de donación de órganos y los cambios de la legislación, los grupos médicos deben disponer de recursos tecnológicos y poner en práctica estrategias específicas para acercar el TXC a un mayor número de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada.

ASISTENCIA CIRCULATORIA PROLONGADA

En respuesta a la escasez de donantes, se ha desarrollado la asistencia circulatoria para soporte prolongado con cualquiera de sus indicaciones: como puente al trasplante, a la decisión, a la candidatura o como terapia de destino. El uso de dispositivos capaces de reemplazar la función cardíaca está aprobado para su uso clínico desde la década de los 90 y hay registros que incluyen más de 22 000 implantes, con reclutamiento de pacientes solo desde 2006 hasta el presente. (13) De acuerdo con el último registro de la ISHLT, el 50% de los pacientes llegan al trasplante con un dispositivo de asistencia ventricular, principalmente, con dispositivos de flujo continuo para asistencia univentricular prolongada. El uso de dispositivos de asistencia corta (ECMO o centrífugas) como puente directo al trasplante es poco frecuente y está asociado a una alta mortalidad. (1)

Lamentablemente, el uso de estos dispositivos en nuestro país no se ha generalizado. El implante de asistencia circulatoria para soporte prolongado se ve limitado a programas en pediatría, con el uso de bombas pulsátiles, e implantes esporádicos en adultos. Esta realidad obedece al costo elevado de este tipo

de tecnología, lo cual hace muy difícil la aceptación de su uso por las obras sociales. Esta situación no se ha modificado desde hace años, a pesar de esfuerzos individuales y mancomunados de los equipos de trasplante y los médicos involucrados en el manejo de la insuficiencia cardíaca, y parecería ser difícil de revertir en la actualidad.

La preocupación radica en que el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada difiere en nuestro país respecto de los países desarrollados debido a la ausencia de acceso a la asistencia circulatoria, lo cual hace que nos encontremos atrasados por varios años en las opciones que se les puede ofrecer a estos pacientes. También sorprende cómo la comunidad cardiológica, siempre pujante por estar a la altura de la práctica internacional en muchas intervenciones de alto costo (como el implante de válvulas transcatóter, el uso de clips en la válvula mitral, etc.), no se muestra demasiado afectada por la ausencia de acceso a la asistencia circulatoria. Este último punto nos obliga a reflexionar sobre la actitud de los médicos respecto del trasplante y la insuficiencia cardíaca terminal, preguntándonos si hay realmente conciencia o interés en incentivar la práctica, o convicción respecto de los beneficios que esta puede ofrecer a sus pacientes. Esta actitud se ve reflejada también en los bajos niveles de procuración de órganos, punto que intenta mejorar la nueva ley de trasplante.

Las recientes modificaciones en la ley de trasplante incluyen una serie de medidas dirigidas a aumentar el *pool* de donantes, manteniendo el concepto de donante presunto con mayor firmeza que la ley anterior, disponiendo la creación de unidades de procuración y generando una serie de medidas que tienden a agilizar el proceso de donación-trasplante. Estamos esperanzados en que se aumente la procuración de órganos, pero su verdadero impacto aún está por verse.

Sistemas de preservación cardíaca y donantes con muerte circulatoria

La otra forma en la que el mundo respondió a la escasez de órganos para trasplante es mediante la aplicación de sistemas de protección de órganos con perfusión continua, lo cual abrió la puerta a la utilización de donantes subóptimos, a traslados prolongados con largos tiempos de isquemia y, finalmente, al uso de donantes a corazón parado. Brevemente, para trasplante cardíaco se utilizan donantes cadavéricos en los cuales está categóricamente demostrada la muerte cerebral, pero que mantienen la actividad cardiovascular; la sigla en inglés para aludir a estos donantes es DBD (*donor after brain death*). Desde hace unos años, se ha comenzado a utilizar órganos de personas que están en paro circulatorio; estos donantes son denominados DCD (*donor after circulatory death*). El uso de órganos obtenidos de este tipo de donantes creció para el trasplante renal, hepático, pulmonar y pancreático. Por ejemplo, para el caso de trasplante de pulmón, el registro de la ISHLT,

dentro del período 2003-2013, registra 3992 trasplantes DBD y 306 DCD, con similares resultados de sobrevida hospitalaria al año y a 5 años. (14). En el registro del Reino Unido desde 2003 hasta 2012, el número de donantes de órganos aumentó de 12,0 a 18,3 por millón de habitantes. Este aumento se debió al incremento de los DCD, que pasaron de 1,1 a 7,9 por millón de habitantes, pues los DBD se mantuvieron estables en alrededor de 10,5 por millón de habitantes. La sobrevida fue similar para quienes recibieron órganos de DCD o de DBD. El citado registro incluye los trasplantes renales, pulmonares, hepáticos y pancreáticos, pero no reporta ningún trasplante cardíaco. (15) La experiencia de DCD para trasplante cardíaco es escasa y se refiere a algunos reportes de casos de Australia e Inglaterra. (16)

Los DCD se clasifican según las categorías de Maastricht, como sigue: I- paciente encontrado en paro cardíaco, sin reanimación, II- paro circulatorio sin reanimación controlada, III- paro cardíaco “esperado” por suspensión del sostén respiratorio/cardíaco, IV- paciente en DBC que presenta un paro cardíaco, y V- eutanasia. En los trasplantes cardíacos, se han utilizado donantes categoría Maastricht III. (17) El método requiere modificar la legislación para poner en práctica el procedimiento y el acuerdo de los familiares para suspender el sostén vital. Además, se requiere una tecnología costosa para que el corazón pueda recuperarse de los trastornos metabólicos y funcionales que ocasiona el paro circulatorio. Para este fin, el corazón explantado debe ser conectado a un equipo que suministra perfusión continua durante varias horas y permite la recuperación del corazón *ex vivo*. Este equipo permite la conservación del órgano durante el transporte del corazón hacia el hospital donde se realizará el trasplante. (18) Estos motivos hacen que el avance de este método en trasplante cardíaco sea lento, pero, sin lugar a dudas, representa un aporte para estrechar la brecha entre donantes y pacientes en lista de espera.

Donantes subóptimos

Por todo lo enunciado, un elemento disponible y del que podemos valernos a la hora de empujar los límites en cuanto a número de trasplantes cardíacos es el uso de donantes subóptimos. Se trata de donantes que, si bien resultan aceptables como tales, reúnen condiciones para las que se describen una mayor probabilidad de disfunción del injerto o resultados inferiores respecto de los donantes ideales. Un ejemplo de donante subóptimo son los mayores de 40 años, las mujeres cuando el receptor es un hombre, los donantes con antecedentes de paro reanimado, o con soporte inotrópico o algún otro antecedente relevante.

Este cambio se ha experimentado en todo el mundo y se evidencia en los registros de la ISHLT. Al analizar los donantes según la década del implante, los donantes de los últimos años presentan algunas características que los alejan del donante óptimo, como mayor edad, más comorbilidades y tiempos de isquemia

más prolongados. Sin embargo, estos cambios no han repercutido negativamente y las curvas de sobrevida actuales incluso han mejorado con respecto a las décadas previas. Estos resultados probablemente reflejen la mejoría en otros aspectos, como el tratamiento inmunosupresor, el manejo intraoperatorio y de las infecciones y, sin lugar a duda, el entrenamiento de los grupos de trasplante. (19,20). La utilización de estos órganos quedará a criterio de los equipos de trasplante en función del nivel de urgencia o la condición clínica en la que se encuentre el receptor, su posición respecto del uso de este tipo de donantes y, fundamentalmente, la experiencia del grupo médico, que es la que le permitirá enfrentar una situación de mayor riesgo. (21)

Conclusiones

Las dificultades para extender el TXC en nuestro país responden a una problemática multifactorial, que, en parte, es común a todos los centros de trasplante del mundo, pero también a una situación local vinculada con la dificultad de acceso a recursos tecnológicos, como la asistencia circulatoria compleja y los sistemas de preservación de órganos. Se requiere la acción mancomunada de autoridades y de la comunidad médica para que se pueda superar con éxito este desafío.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kush K, Cherikh W, Chambers D, Goldfarb S, Hayes D, Kucheryavaya A, et al. 2018; The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:1155-68. <http://doi.org/10.1016/j.healun.2018.07.022>
2. Central de Reportes y Estadísticas CRESI. INCUCAI. www.incucai.gov.ar
3. Organización Nacional de Trasplantes. www.ont.es
4. Sistema Nacional de Información SINTRA. INCUCAI. www.incucai.gov.ar
5. Bocchi EA, Fiorelli AI. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology *Ann Thorac Surg* 2001;71:1833-8. [http://doi.org/10.1016/s0003-4975\(01\)02587-5](http://doi.org/10.1016/s0003-4975(01)02587-5)
6. Belziti C, Bagnati R, Torres Bianqui C, Arbelbide J, Nucifora E, Domenech A, et al. Trasplante cardíaco y de médula ósea en un paciente con amiloidosis AL e insuficiencia cardíaca refractaria. *Rev Argent Cardiol* 2009;77:309-311.

7. Mouras P, Barcán L, Belziti C, Pizarro R, Mañez N, Marenchino R. Trasplante cardíaco en paciente infectado con el virus de inmunodeficiencia humana. *Medicina (B Aires)*. 2017;77:509-11.
8. Belziti CA, Maldonado S, Vulcano N, Perez de Arenaza D, Marenchino R, Domenech A, et al. Sarcoidosis cardíaca: trasplante cardíaco y recidiva de la enfermedad. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:358-60.
9. Lund L, Edwards L, Kacheryavaya A, Benden Ch, Christie J, Dipchand A et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report-2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 33:996-1008. <http://doi.org/10.1016/j.healun.2014.08.003>
10. Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, Simard EP, Boscoe FP, Henley SJ, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer* 2014;120:1290-314. <http://doi.org/10.1002/cncr.28509>
11. Stehlik J, Chambers D, Zuckermann A, Mehra M, Khlush K. Increasing complexity of thoracic transplantation and the rise of multiorgan transplantation around the world: Insights from the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *J Heart Lung Transplant*;37:1145-54. <http://doi.org/10.1016/j.healun.2018.07.016>
12. Peradejordi Lastras MA, Favalaro LE, Vigliano C, Renedo MF, Martínez L, Moscoloni SE, et al. Resultados del Trasplante Cardíaco según el perfil clínico del receptor: 21 años de experiencia. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:235-41.
13. Kirklin J, Pagani F, Kormos R, Stevenson L, Blume E, Myers S, et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1080-6. <http://doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.005>
14. Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, Erasmus M, Dark J, Love R et al. International Society for Heart and Lung Transplantation Donation After Circulatory Death Registry Report. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1278-82. <http://doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.015>
15. Johnson RJ, Bradbury LL, Martin K, Neuberger J; UK Transplant Registry. Organ donation and transplantation in the UK-the last decade: a report from the UK national transplant registry. *Transplantation* 2014;97 Suppl 1:S1-S27. <http://doi.org/10.1097/01.TP0000438215.16737.68>
16. Dhital KK, Iyer A, Connellan M, Chew H, Gao L, Doyle A, et al. Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. *Lancet* 2015;385:2585-91. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60038-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60038-1)
17. Evrard P, Belgian Working Group on DCD National Protocol. Belgian modified classification of Maastricht for donors after circulatory death. *Transplant Proc* 2014;46:3138-42. <http://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.09.169>
18. Knop G. Trasplante cardíaco con donantes cadavéricos: de la investigación a la práctica clínica. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:59-63.
19. Madan O, Saeed P, Vlismas I, Katsa F, Patel J, Shin D. Outcomes for Donors Heart with low ejection fraction that improve with donor management. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:S27. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.01.287>
20. Berg K. Survival and Graft Function in Heart Transplant Patients Receiving Adverse Risk Profile Donor Heart. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:S161. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.01.415>
21. Klush K, Ball R. Great Variability in Donor Heart Acceptance Practice Across the United States. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:S127. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.01.329>