

**MORBIMORTALIDAD, FUNCION VENTRICULAR E INCIDENCIA DEL
RECHAZO CELULAR EN EL TRASPLANTE CARDIACO EN LA CLINICA
ABOOD SHAI0**

**DR. GUILLERMO PÁEZ LESMES
CARDIÓLOGO INTERNISTA
RESIDENTE EN ECOCARDIOGRAFÍA
FUNDACIÓN ABOOD SHAI0**

Universidad El Rosario

Facultad de Medicina

Departamento de Cardiología

**DR. IVÁN MELGAREJO DOCENTE ASESOR TEMÁTICO LÍNEA DE INVESTIGACIÓN
DR. CAMILO ROA DOCENTE ESPECIALIDAD ECOCARDIOGRAFÍA
DR. JAIME RODRÍGUEZ DOCENTE Y JEFE DEL PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN
EN ECOCARDIOGRAFÍA**

Bogotá, Diciembre de 2011

Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario

Facultad de Medicina

MORBIMORTALIDAD, FUNCION VENTRICULAR E INCIDENCIA DEL RECHAZO
CELULAR EN EL TRASPLANTE CARDIACO EN LA CLINICA ABOOD SHAI0

Fundación Abood Shaio

Investigación de Postgrado en Ecocardiografía

Dr. Guillermo Páez Lesmes

Cardiólogo – Internista

Postgrado en Ecocardiografía

Dr. Iván Melgarejo

Cardiólogo Ecocardiografista

Sección de Ecocardiografía

Servicio de Cardiología

Fundación Abood Shaio

Asesor Metodológico

Dra. Lina Sofía Morón

Magister en epidemiologia Universidad el Rosario

Asesor Estadístico

Dr. Hector F. Restrepo G. MDVZ, ESP, MSc.

Magister en Epidemiología

Departamento de investigaciones

Fundación Cardioinfantil- Instituto de Cardiología

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi familia, a mis amigos y a mis docentes por su colaboración y confianza.

De forma especial a la Enfermera Jefe Diana, auxiliares Claudia, Carolina, Jesica, Paola, del Servicio de Ecocardiografía de la Clínica Abood Shaio por su colaboración para la consecución de las historias clínicas.

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“La universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y de la justicia”

GUIA DE CONTENIDO

Introducción	1
Identificación del problema	1
Pregunta de Investigación	1
Justificación	2
Marco Teórico	2
Objetivos	5
Generales	5
Específicos	5
Propósito	5
Aspectos Metodológicos	5
Diseño	5
Muestra	6
Población	6
Criterios de Inclusión	6
Exclusiones	6
Control de Sesgos	6
Tabla de Variables Clínicas	7
Elementos Diagnósticos	11

Procedimiento	12
Análisis Estadístico	12
Consideraciones éticas	12
Riesgos del estudio	13
Cronograma	13
Presupuesto	14
Resultados	15
Discusión	19
Conclusiones	21
Recomendaciones	21
Referencias	22
Anexos	
Hoja de recolección de datos	24
Formato tipo articulo	25

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

- ❖ Figura 1. Sobrevida de pacientes trasplantados en tres diferentes cohortes de seguimiento 3
- ❖ Figura 2. Causas de trasplante reportadas en el registro internacional [7] 4

❖ Figura 3. Causas de muerte por ciclos de seguimiento	4
❖ Figura 4. Indicaciones del trasplante cardiaco	16
❖ Figura 5. Porcentaje de pacientes con rechazo por ciclos de seguimiento desde 1996 a 2011.	16
❖ Figura 6. Causas de muerte de los pacientes trasplantados desde 1996 a 2011	17
❖ Figura 7. Incidencia relativa de las principales causas de muerte por periodos post-trasplante	18
❖ Figura 8. Curva de Sobrevida para trasplantes cardiacos realizados desde 1996 hasta 2011	18
❖ Figura 9. Fracción de eyección promedio en los diferentes periodos de seguimiento	19
❖ Tabla 1. Características de 44 pacientes trasplantados en la Clínica Shaio.	15
❖ Tabla 2. Causas de fallecimiento por periodos de seguimiento	17

MORBIMORTALIDAD, FUNCION VENTRICULAR E INCIDENCIA DEL
RECHAZO CELULAR EN EL TRASPLANTE CARDIACO EN LA CLINICA
ABOOD SHAI0.

Guillermo Páez L., MD; Iván Melgarejo, MD.

INTRODUCCION: El trasplante cardiaco es una terapia efectiva para los pacientes con falla cardiaca terminal . Al momento no hay registros Colombianos actualizados y publicados de la morbilidad del trasplante cardiaco en relación a los episodios de rechazo celular.

MATERIALES Y METODOS: Estudio descriptivo retrospectivo de mayores de 18 años trasplantados en la Clínica Shaio. Se realizaron cálculos de frecuencia, promedios y curvas de Kaplan Meier.

RESULTADOS: La edad promedio fue 46,7 años +/- 13. Las indicaciones fueron miocardiopatía dilatada 45%, coronaria 30%, miocarditis 9%, Chagas 9%, valvular 7%. El rechazo celular en los tres primeros años: 57%, 54% y 41% que se reduce 25% entre los tres y cinco años. Las causas de muerte fueron falla del trasplante 46%, infecciones y falla cardiaca 23%, rechazo 8%. El primer año la mortalidad fue 65%, principalmente falla del injerto. La mortalidad a 30 días 29,5%, y supervivencia del 90% al año, 64% a 5 años, 48% a 10 años y 15% a 13 años. La supervivencia media fue 8 años. La vasculopatía fue 33%. La función ventricular 53,5% +/- 12,6 el primer año; 58,4 +/- 5,4% al tercer año; 51,7 +/- 11,9 % al quinto año 46% +/- 15,8 al decimo año.

DISCUSION: Se observo mayor frecuencia de rechazo celular, ocasionando mas falla cardiaca y muerte.

Palabras clave: Trasplante cardiaco, mortalidad, rechazo, sobrevida.

MORBIDITY, MORTALITY, VENTRICULAR FUNCTION AND INCIDENCE OF
CELLULAR GRAFT REJECTION IN THE HEART TRANSPLANT OF SHAI O
CLINIC

Guillermo Páez L., MD; Iván Melgarejo, MD.

INTRODUCTION: Heart transplantation is an effective therapy for patients with terminal heart failure. There are currently no Colombian records updated and published in morbidity and mortality of heart transplantation in relation to episodes of cellular rejection.

MATERIALS AND METHODS: A descriptive retrospective study of patients older than 18 years transplanted in Shaio Clinic. Frequency calculations were performed, averages, and Kaplan Meier survival.

RESULTS: The average age was 46.7 years \pm 13. The indications were idiopathic cardiomyopathy with 45%, coronary 30%, myocarditis 9%, Chagas 9% valvular 7%. The cellular in the first three years : 57%, 54% 41% decrease to 25% between three and five years. The causes of death were failure of transplantation 46%, infections and heart failure 23%, reject 8%. The first year the mortality rate was 65%, mainly the graft failure. Mortality at 30 Days 29.5% and survival was 90% at 1 year, 64% at 5 years, 48% at 10 years and 15% at age of 13. The median survival was 8 years old. The vascular disease was 33%. Left ventricular function 53.5% \pm 12.6 the first year; 58.4 \pm 5.4% in the third year; 51.7 \pm 11.9% the fifth year 46% \pm 15.8 to the tenth year.

DISCUSSION: Note increased frequency of cellular rejection, causing more cardiac failure and death

Keywords: Heart Transplantation/mortality, Graft Rejection, Survival.

INTRODUCCIÓN

El trasplante cardiaco es una terapia efectiva para los pacientes con falla cardiaca terminal dando una sobrevida post trasplante a un año cercana al 70 a 90% según los reportes internacionales [1], sin embargo con el tiempo, debido a múltiples factores la sobrevida a 10 años se reduce al 45 a 50% [1,2]. Aunque la opción del retrasplante existe, la disponibilidad de donantes es muy limitada, y el éxito del nuevo trasplante depende de la duración del primero [3,4]. El seguimiento clínico de los pacientes se apoya además de forma programada, en la biopsia endomiocárdica como patrón de referencia de los posibles episodios de rechazo celular, sin embargo es un método invasivo con riesgos reportados entre el uno y tres por ciento [4,5]; y el ecocardiograma convencional en el seguimiento clínico ha demostrado que las medidas habituales como fracción de eyección, volúmenes, diástole, tienden a ser estables en el tiempo y no se relacionan bien con los episodios de rechazo y tiempo de trasplante [6]. En Colombia las estadísticas sobre morbilidad y rechazo del trasplante cardiaco se basan en los reportes de registros de la Sociedad Internacional de trasplante Cardiaco y de pulmón (ISHLT), la última publicada en octubre de 2011 [7] y al momento no hay registros Colombianos actualizados del desempeño del trasplante cardiaco en relación a los episodios de rechazo celular.

El estudio pretende determinar la morbilidad nacional actualizada del trasplante Cardiaco en la Clínica Shaio de Bogotá así como la incidencia de los episodios de rechazo celular y su influencia sobre la función ventricular y sobrevida reportada en el seguimiento.

IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Hasta el momento se conoce el desempeño de los programas de trasplante cardiaco por los registros internacionales, pero no hay un reporte nacional actualizado que evalúe la frecuencia de rechazo al trasplante y la morbilidad Colombiana. Es necesario conocer la realidad nacional y compararla con la internacional para además poder generar estrategias de mejoramiento en el diagnóstico, manejo y seguimiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Cuál es el comportamiento en cuanto morbilidad, sobrevida, y función ventricular en relación a los episodios de rechazo celular en los pacientes transplantados en la Clínica Shaio desde

el inicio de programa.

JUSTIFICACIÓN

La clínica Shaio es centro de referencia para población que consulta por diagnóstico de falla cardíaca. Como centro pionero de Cardiología en Bogotá inició el programa de trasplante cardíaco en 1996, y tiene 60 pacientes trasplantados en total; por lo cual con 15 años de experiencia se considera útil realizar un estudio que evalúe en la Clínica cuál es la evolución, morbimortalidad, función ventricular, frecuencia de rechazo al trasplante y compararlo con los registros internacionales para poder tener bases que generen estrategias de mejoramiento propias.

MARCO TEÓRICO

Los pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca avanzada tradicionalmente han sido sometidos a tratamientos farmacológicos hasta que su condición no puede ser mantenida por estos medios. Un importante avance en esta área ha sido la comprobación de los beneficios aportados por diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión y más recientemente, bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos [8]. La progresión de la enfermedad a pesar de tales terapias, ha obligado a buscar nuevas alternativas terapéuticas. Así fue como se planteó originalmente la sustitución del corazón enfermo por uno sano. El trasplante cardíaco fue considerado como una posibilidad quirúrgica experimental a principios del siglo pasado, por el investigador Alexis Carrel, cirujano francés que trabajaba en colaboración con el doctor Charles C. Guthrie en la Universidad de Chicago USA en 1905 [9]; ellos sentaron los principios de la técnica quirúrgica vascular y practicaron los primeros trasplantes en perros y observaron que el corazón se contraía una vez que se restablecía la circulación. El primer trasplante de corazón en el humano, lo hizo el doctor Christian Barnard y sus colaboradores en 1967, en Sudáfrica. El paciente sobrevivió 15 días y murió de neumonía por pseudomonas [10].

Sin embargo, desde el primer trasplante cardíaco, se han introducido nuevas alternativas para el manejo de la insuficiencia cardíaca avanzada antes de llegar al trasplante. Entre ellas destacan los dispositivos de asistencia ventricular, la resincronización cardíaca, el desfibrilador automático implantable, la cirugía y la terapia celular. Frente a todas estas nuevas opciones es razonable preguntarse cuál es el beneficio de sobrevida que el trasplante puede aportar en la insuficiencia

cardíaca avanzada. Para estimarlo, se han comparado los resultados de los pacientes que recibieron un trasplante y de los que fallecieron en lista de espera. En Estados Unidos, según UNOS (United Network for Organ Sharing), la mortalidad de los pacientes en lista de espera alcanzó el 17,2% en 1999, mientras que la supervivencia de los que fueron trasplantados en igual período fue de 86%, con mortalidad del 14%; se debe precisar que los pacientes más graves, presentaron una mortalidad del 58,2% (estado 1, recibiendo inotrópicos en dosis altas o asistencia ventricular) y 20,5% (estado 1B, tratados con inotrópicos en dosis bajas), mientras que los trasplantados en similar condición exhibieron una supervivencia de 84,8%. En el año 2000 el estudio COCPIT (Comparative outcomes and clinical profiles in transplantation) encontró que los pacientes con mayor riesgo de morir en lista de espera según HFSS (Heart Failure Survival Score) eran los que obtenían un mayor beneficio de sobrevivida con el trasplante [11]. Actualmente el trasplante cardíaco es la terapia de rescate en un grupo de pacientes con falla cardíaca terminal claramente definido por guías internacionales, y la sobrevivida a un año ha llegado a 10 años y condicionada después del primer año de trasplante llega a 14 años (Figura 1.) [7] Se considera que ha mejorado gracias al manejo inmunosupresor y detección temprana del rechazo; para lo cual se realizan biopsias endomiocárdicas; consideradas el patrón de referencia para el seguimiento [2-5].

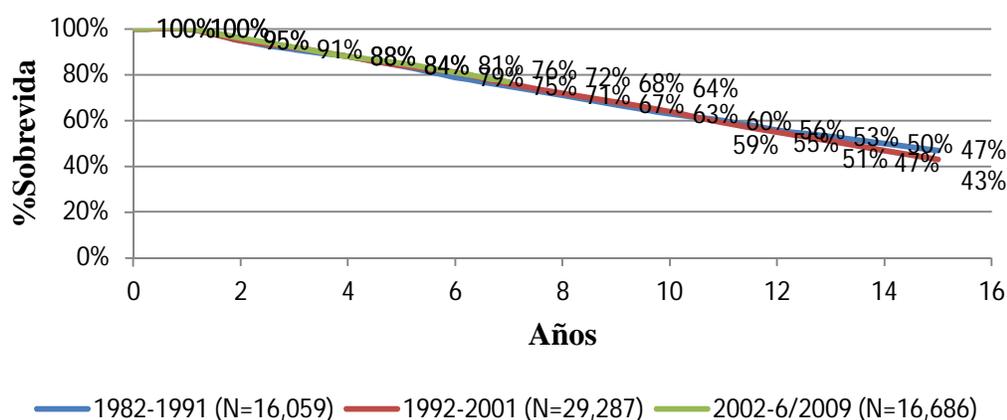


Figura 1. Sobrevivida de pacientes trasplantados en tres diferentes cohortes de seguimiento

El rechazo al trasplante viene disminuyendo a medida que la terapia inmunosupresora ha mejorado y los registros internacionales muestran que los rechazos en el grupo de pacientes de 1994 a 2000 dentro del primer y quinto año de trasplante fueron de 41% y 59% respectivamente y para la cohorte de 2001 a 2009 fueron de 26% y 44% respectivamente [7], siendo los de mas riesgo los

pacientes más jóvenes. Este mismo registro muestra que la miocardiopatía dilatada es la causa más frecuente de indicación de trasplante seguida de la enfermedad coronaria. (Figura 2.)

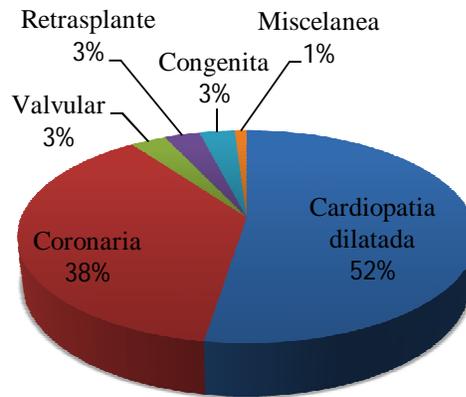


Figura 2. Causas de trasplante reportadas en el registro internacional [7]

En cuanto a la mortalidad de los pacientes trasplantados se observa que la falla cardiaca, la infección, el rechazo y las neoplasias son las causas más frecuentes de fallecimiento [7]. (Figura 3.)

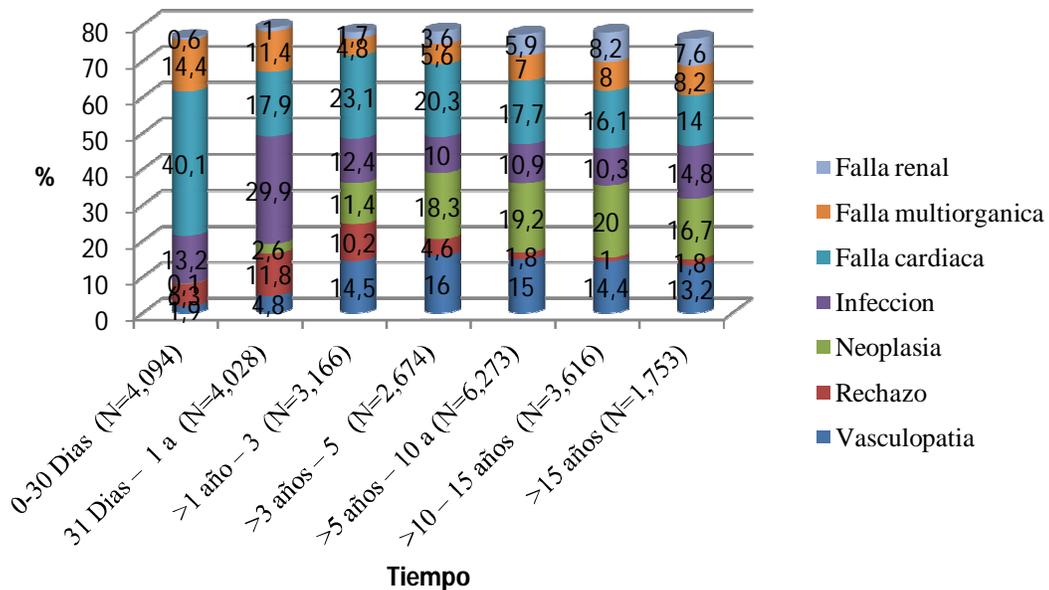


Figura 3. Causas de muerte por ciclos de seguimiento

En nuestro país el programa de trasplante cardiaco muestran estadísticas similares a las internacionales como se ve en el reporte del grupo con más transplantes, correspondiente al de la Clínica Santa María de Medellín, con 193 trasplantados en 20 años hasta el 2007; donde la supervivencia a uno, cinco, diez y quince años es del 71.2%, 55.6%, 42% y 27.4% respectivamente [3].

La evaluación de métodos no invasivos para determinar marcadores de rechazo subclínico sigue siendo una meta para el seguimiento de los pacientes ya que de ser altamente sensibles y específicos pueden ayudar en la toma de decisiones para la terapia inmunosupresora, y para adelantar la programación de la biopsia o postergarla según el contexto clínico [12-15].

OBJETIVOS

GENERALES

Caracterizar los pacientes trasplantados en la Clínica Shaio determinando y evaluando las variables demográficas, clínicas, episodios de rechazo al trasplante con sus implicaciones en sobrevida y función ventricular global.

ESPECÍFICOS

Evaluar la sobrevida y frecuencia de rechazo celular para comparar con los estudios internacionales, lo cual permitirá generar estrategias de mejoramiento y podrá servir de fuente de información para el planeamiento de estudios prospectivos.

PROPÓSITO

Conocer el desempeño del trasplante cardiaco en la clínica Shaio para tener a nivel nacional un punto de referencia actualizado en cuanto a tipo de pacientes, morbimortalidad, manejo y frecuencia de rechazo celular al trasplante cardiaco.

ASPECTOS METODOLÓGICOS

DISEÑO

Estudio descriptivo retrospectivo de los 15 años de trasplante cardiaco en la Clínica Shaio.

MUESTRA

Muestra no probabilística por conveniencia, tomando el total de pacientes trasplantados en la clínica Shaio desde el inicio del programa.

POBLACIÓN

La población objeto del estudio serán los pacientes mayores de 18 años que se encuentren en el programa de Trasplante Cardíaco de la Clínica Shaio de Bogotá.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 18 años en seguimiento por trasplante cardíaco en la Clínica Shaio que tengan historia clínica completa desde el trasplante hasta Diciembre de 2011, y que en caso de haber fallecido este documentada su causa en la historia clínica institucional.

EXCLUSIONES

Se excluirán los pacientes con historia incompleta y los que estando en el programa fallezcan en otra institución y se carezca de datos en la historia institucional sobre la causa.

CONTROL DE SESGOS

La muestra de pacientes es por conveniencia y el objetivo es incluir a todos los trasplantados de corazón que cumplan los criterios de inclusión y exclusión. Toda la información se tomo de las historias clínicas corroborándose el reporte oficial de resultados de biopsia y cateterismo cardíaco, y causa de fallecimiento, lo cual disminuye el sesgo de información.

TABLA DE VARIABLES CLÍNICAS

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	NIVEL E MEDICIÓN
Edad	Número de años transcurridos desde la fecha de nacimiento dada en la cédula del paciente y dado en número entero, años cumplidos sin meses.	Cuantitativa	Numérica continua de 2 dígitos.
Sexo	Determinación de género dado en la cédula de ciudadanía del paciente.	Cualitativa	Catagórica Masculino = 1 y femenino = 0
Hipertensión Arterial	Presión medida por equipos provistos en el servicio de Cardiología	Cualitativa	Catagórica Nominal calificada como 1. SI para TA > de 140/90 o en tratamiento por Cardiólogo 0. NO para menor de 140/89 tomando como referencia el valor más alto encontrado en la sistólica y en la diastólica.
			Estratificada en pretrasplante, >1 a 3 años , >3 a 5 años y > 5 años
Diabetes	Diagnosticada y está recibiendo tratamiento por especialista	Cualitativa	Catagórica nominal 1. SI 0. NO Estratificada en pretrasplante, >1 a 3 años , >3 a 5 años y > 5 años
Ac Úrico	Reportado en la historia mayor de 10 mg/dl	Cualitativa	Catagórica nominal 1. SI 0. No
Dislipidemia	Reportado en la historia y en	Cualitativa	Catagórica nominal 1. SI 0. No Estratificada en pretrasplante, >1 a

	tratamiento		3 años , >3 a 5 años y > 5 años
Creatinina menor de 2,5 mg/dl	Reportado en la historia	Cualitativa	Categórica nominal 1. SI 0. No Estratificada en pretrasplante, al año, >3 años y >5 años
Resistencia vascular pulmonar	En unidades Wood pretrasplante reportada en cateterismo con prueba vasodilatadora	Cualitativa	Categórica nominal 1. SI 0. No Estratificada en menor de 3UWood, 3 a <5 , y > 5 U Wood
Diálisis	En caso de recibirla estratificado en pretrasplante y postrasplante cualquier época y duración	Cualitativa	Categórica nominal 1. SI 0. No
Fecha de transplante.	Variable de tiempo día mes año	cuantitativa	Numérica según fecha calendario
Fecha de muerte.	Variable de tiempo día mes año	cuantitativa	Numérica según fecha calendario reportada en la historia
Tiempo de fallecimiento	Tiempo transcurrido hasta el fallecimiento estratificado así		
	0 a 30 días	Cualitativa	Categórica nominal 1. SI 0. No
	31 días a 1 año	Cualitativa	Categórica nominal 1. SI 0. No
	>1 año a 3 años	Cualitativa	Categórica nominal 1. SI 0. No
	>3 años a 5 años	Cualitativa	Categórica nominal 1. SI 0. No
	>5 años a 10 años	Cualitativa	Categórica nominal 1. SI 0. No
	>10 años a 15 años	Cualitativa	Categórica nominal 1. SI 0. No
	> 15 años	Cualitativa	Categórica nominal 1. SI 0. No

Fracción de eyección ventrículo izquierdo	Reporte de eyección ventricular por cateterismo	Cuantitativa	Numérica continua expresada en porcentaje. Estratificada en 1 año 3 años 5 años
Causas de trasplante	Diagnósticos en la historia	Cualitativa	Categorica nominal 1. Si 2.No para cada causa.
Miocarditis	Descrita así en la historia clínica	cualitativa	Categorica nominal 1. SI 0. No
Chagas	Descrita así en la historia clínica	Cualitativa	Categorica nominal 1. SI 0. No
Congénita	Descrita así en la historia clínica	Cualitativa	Categorica nominal 1. SI 0. No
Enfermedad coronaria	Descrita así en la historia clínica	Cualitativa	Categorica nominal 1. SI 0. No
Valvular	Descrita así en la historia clínica	Cualitativa	Categorica nominal 1.Si 0. No
Retransplante	Descrita así en la historia clínica	Cualitativa	Categorica nominal 1. Si 0. No
Cardiomiopatía otras causas diferentes	Descrita así en la historia clínicas	Cualitativa	Categorica nominal 1. Si 0. No
Causa de fallecimiento	Descriptiva en la historia	Cualitativa	Estratificada así 1. Rechazo 2. Linfoma, 3. Otras neoplasias, 4. Citomegalovirus, 5. Otras infecciones, 6. Falla cardiaca, 7. Técnica, 8. Falla renal crónica, 9.Pulmonar, 10. Cerebrovascular
Régimen terapéutico inmunosupresor			
Inducción quimoterapeutica	Uso de globulina antitimocitica	Cualitativa	Categorica nominal 1. SI 0. No

Ciclosporina	Uso del medicamento estratificado por 1er año ,3er año 5año	Cualitativa	Categórica nominal 1. SI 0. NO
Tacrolimus	Uso del medicamento estratificado por 1er año ,3er año 5año	Cualitativa	Categórica nominal 1. SI 0. NO
Micofenolato	Uso del medicamento estratificado por 1er año ,3er año 5año	Cualitativa	Categórica nominal 1. SI 0. NO
Esteroides	Uso del medicamento estratificado por 1er año ,3er año 5año	Cualitativa	Categórica nominal 1. SI 0. NO
Azathioprina	Uso del medicamento estratificado por 1er año ,3er año 5año	Cualitativa	Categórica nominal 1. SI 0. NO
Everolimus o Sirolimus	Uso del medicamento estratificado por 1er año ,3er año 5año	Cualitativa	Categórica nominal 1. SI 0. NO
Vasculopatía del trasplante	Se incluye debido a que se considera parte del rechazo crónico y se clasifica de acuerdo a guías de nomenclatura internacional. [25]	Cualitativa	Categórica nominal 1. SI Grado Moderada y severa 2. No Grado O y Leve
Reporte de biopsia endomiocárdica	Resultado de patología de acuerdo a guías de la sociedad e trasplantes [26]	Cualitativa	Categórica nominal 1. Si rechazo grados mayores al grado uno 2.No rechazo Grado O

Rechazo	Se estratificara por 0 a 30 días.	Cualitativa	Catagórica nominal 1. Si rechazo grados mayores al grado uno 2.No rechazo Grado O
Rechazo	31 días a 1 año	Cualitativa	Catagórica nominal 1. Si rechazo grados mayores al grado uno 2.No rechazo Grado O
	>1 año a 3 años	Cualitativa	Catagórica nominal 1. Si rechazo grados mayores al grado uno 2.No rechazo Grado O
	>3 años a 5 años	Cualitativa	Catagórica nominal 1. Si rechazo grados mayores al grado uno 2.No rechazo Grado O
	> 5 años	Cualitativa	Catagórica nominal 1. Si rechazo grados mayores al grado uno 2.No rechazo Grado O

ELEMENTOS DIAGNÓSTICOS

Patrón de referencia para rechazo celular: **Biopsia endomiocárdica** Categórico nominal
 1. SI. Rechazo grado 1R o mayor 2. NO. Biopsia calificada grado O según guías de ISHLT
 (International Society of Heart and Lung Transplantation) [16]. Definida así:

Biopsia endomiocárdica según guías de la International Society of Heart and Lung Transplantation 2004 [16]:

No hay rechazo: Grado 0R

Rechazo: Grado 1R leve, corresponde a infiltrado celular focal o difuso perivascular y/o intersticial sin daño miocítico, o hasta un foco de infiltrado con daño miocítico

Grado 2R moderado, corresponde a dos o más focos de infiltrado con daño miocítico asociado

Grado 3R Severo, corresponde a daño miocítico multifocal con o sin edema, hemorragia y vasculitis.

Vasculopatía del trasplante: El patrón de referencia es el **reporte del cateterismo cardiaco**

1. SI Grado Moderada y severa 2. No Grado O y Leve

Definida según guías de la International Society of Heart and Lung Transplantation 2010 así [17]: **Grado 0** Sin lesión angiográfica. **Grado 1** leve; Lesión menor del 50% en coronaria izquierda o menor del 70% en cualquier rama sin disfunción del trasplante. **Grado 2** Moderada : Coronaria izquierda con lesión menor del 50%, vaso primario con lesión mayor del 70% o estenosis aislada de una de rama mayor del 70% en dos sistemas sin disfunción del trasplante. **Grado 3** Severa : Coronaria izquierda con lesión mayor del 50%, o dos o mas vasos primarios con lesión mayor del 70%, o lesión mayor del 70% en los tres sistemas, o los grados 1 o 2 con disfunción del trasplante definida como FE menor de 45% en presencia de anormalidades regionales de contracción, o evidencia de fisiología restrictiva E/A mayor de 2 , tiempo de relajación isovolumetrica menor de 60 mseg, tiempo de desaceleración menor de 150 mseg, o hemodinámica restrictiva como presión en aurícula derecha mayor de 12 mmHg, presión capilar pulmonar mayor de 25 mmHg e índice cardiaco menor de 2lt/min/m²

PROCEDIMIENTO

Revisión de todas las historias clínicas de los pacientes trasplantados con registro en la base de datos de las variables incluidas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Por ser un estudio descriptivo se realizaran cálculos con promedios y porcentajes para las variables continuas y cálculo de proporciones para las variables de naturaleza cualitativa. Curvas de sobrevivencia global y según episodios de rechazo Kaplan Meier.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio respeta los principios éticos básicos:

No maleficencia: se trata con igual consideración a todas las personas y la toma de la muestra en si se considera sin riesgo para el paciente dado solamente por el análisis de la historia clínica antigua

Justicia y Equidad: Hay igualdad de oportunidad en la decisión de la inclusión en el estudio la cual se

da solo por criterios clínicos sin importar raza, sexo, credo religioso o político, actividad o estado socioeconómico.

Autonomía: El paciente de trasplante cardiaco conoce la utilidad de registrar los datos de su historia clínica para análisis estadístico y autónomamente lo autoriza al entrar en el programa.

Beneficencia: Se obtiene al finalizar la investigación que tiene por objeto generar estudios prospectivos enfocados en realizar un diagnóstico rápido, económico y no invasivo que permita complementar el seguimiento clínico del paciente.

RIESGOS DEL ESTUDIO

De acuerdo a la normativa actual colombiana Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud en Reglamentación en Ciencia y Tecnología es un estudio sin riesgo dado que es un estudio descriptivo retrospectivo

CRONOGRAMA

MESES	2	4	6	12	
PARÁMETROS					
Revisión y análisis literatura	x		x	x	
Recopilación de información		x	x	x	
Digitación y corrección bases de datos		x	x	x	
Análisis de datos		x	x	x	
Informe final			x	x	
Publicación y Difusión de resultados				x	

PRESUPUESTO

Los costos no serán asumidos por el paciente ni la clínica y el equipo investigador asumirá el análisis estadístico y recolección de datos.

PRESUPUESTO Versión 01.

RUBROS	FUENTES		TOTAL
	Contrapartida	OTROS	
PERSONAL	\$2.000.000		\$ 2.000.000
EQUIPO Computador			3000000
MATERIALES	\$6.000.000		\$ 6.000.000
SERVICIOS TECNICOS			
SOFTWARE			
VIAJES	\$9.000.000		9.000.000
MATERIAL BIBLIOGRAFICO	\$100.000		\$ 100.000
ADMINISTRACION SHAI0			
PUBLICACIONES			
OTROS			
TOTAL	\$17.100.000		\$ 17.100.000

RESULTADOS

La tabla 1 muestra las características de los 44 pacientes trasplantados desde el año 1996 hasta 2011 con datos completos en la historia. Se excluyeron del estudio 14 pacientes por historia incompleta, dos por ser menores de 18 años.

Tabla 1. *Características de 44 pacientes trasplantados en la Clínica Shaio.*

Característica	Valor	%
Edad promedio	46,7 años+/-13	
Vivos a Diciembre 2011	18	41%
Sexo		
Hombres	32	73%
Mujeres	12	27%
Indicación del trasplante		
Miocarditis	4	9%
Chagas	4	9%
Congénita	0	0%
Coronaria	13	30%
Valvular	3	7%
Retrasplante	0	0%
Miocardiopatía dilatada	20	45%
Rechazo celular por periodos de seguimiento		
0 a 30 días	25	57%
31 días a 1 año	24	54%
>1año a 3 años	18	41%
>3 años a 5 años	11	25%
>5 años	11	25%
Fallecidos	26	59%
Causa fallecimiento		
Rechazo celular	2	8%
Infecciosa	6	23%
Falla cardíaca	6	23%
Fracaso primario	12	46%
Diabetes pretrasplante	5	11%
Hipertensión pretrasplante	24	54%
Dislipidemia pre.	16	36%
Creatinina <2,5 mgr/dl	35	79%
Inducción quimioterapia	36	81%
Vasculopatía > 5 años	5(15)	33%

La edad promedio de los pacientes fue de 46,7 años +/- 13 con mayor proporción de hombres

que correspondió al 73%.

La principal indicación para trasplante cardiaco fue la miocardiopatía dilatada idiopática con el 45% seguida de la cardiopatía isquémica coronaria con el 30% de los pacientes, y en proporciones menores y similares la miocarditis (9%), enfermedad de Chagas (9%) y enfermedad valvular (7%) como lo muestra la Figura 4.

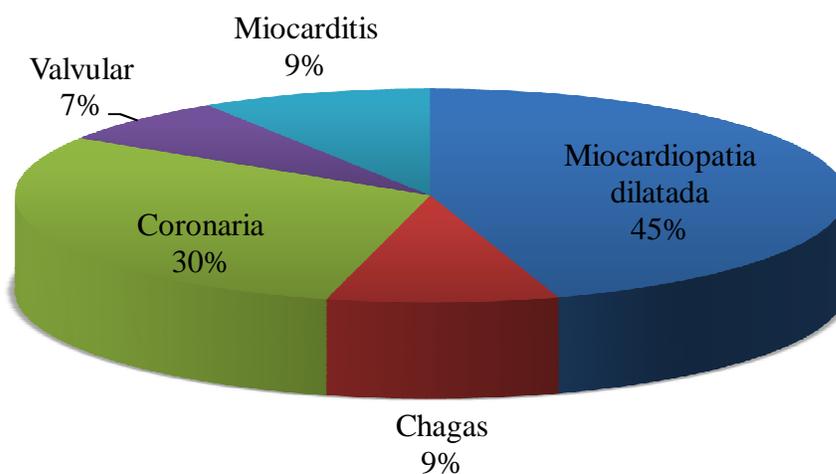


Figura 4. *Indicaciones del trasplante cardiaco*

El rechazo celular tuvo alta frecuencia en los tres primeros años con frecuencia del 57%, 54% y 41% de los pacientes que se reduce al 25% entre los tres y cinco años de trasplante (Figura 5).

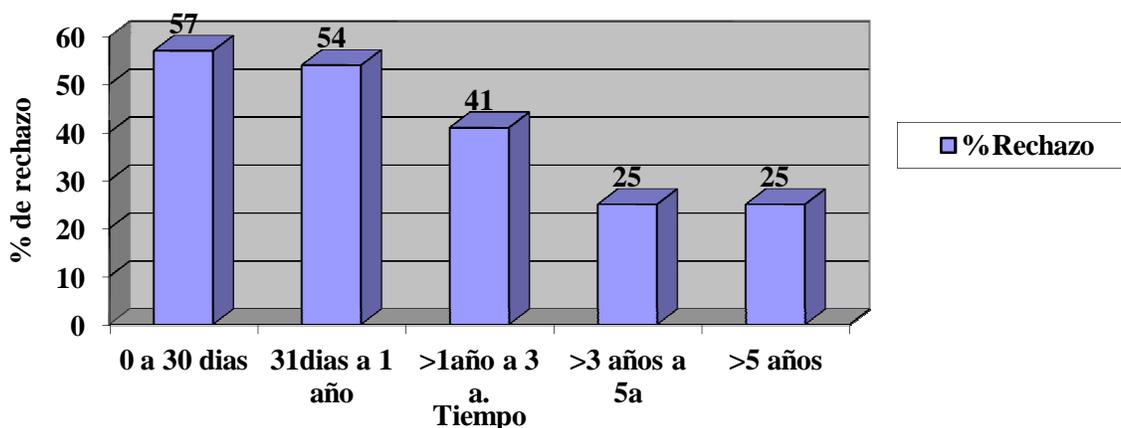


Figura 5. *Porcentaje de pacientes con rechazo por ciclos de seguimiento desde 1996 a 2011*

El fracaso primario del trasplante que en el estudio se sumo al sangrado postquirúrgico fue la causa más frecuente de muerte con el 46% de los casos, seguido de las infecciones oportunistas y la

falla cardiaca con disfunción progresiva del trasplante cada una con 23% de los casos, y finalmente el rechazo celular con 8% (Figura 6).

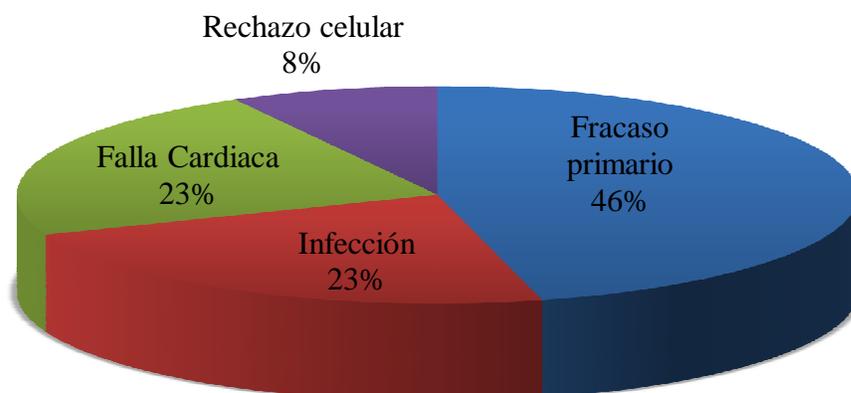


Figura 6. *Causas de muerte de los pacientes trasplantados desde 1996 a 2011*

El primer año post trasplante representa el periodo de mayor mortalidad con 17 (65%) de todos los pacientes fallecidos (Tabla 2), siendo las principales causas el fracaso primario o falla del injerto, seguido de la falla cardiaca e infección, y después de los tres años la falla cardiaca e infección. La figura 7 muestra la incidencia relativa de las causas de muerte en el seguimiento completo de los pacientes.

Tabla 2. *Causas de fallecimiento por periodos de seguimiento*

Periodo	Fracaso primario	Infección	Rechazo celular	Falla Cardiaca
0 a 30 días	10 (77%)	1(8%)	0	2 (15%)
31 día a 1 año	2 (50%)	1(25%)	1(25%)	0
> 1 año a 3 años	0	0	1(50%)	1 (50%)
>3 años a 5 años	0	1 (50%)	0	1(50%)
>5 años a 10 años	0	1 (50%)	0	1(50%)
>10 años a 15 años	0	2	0	1

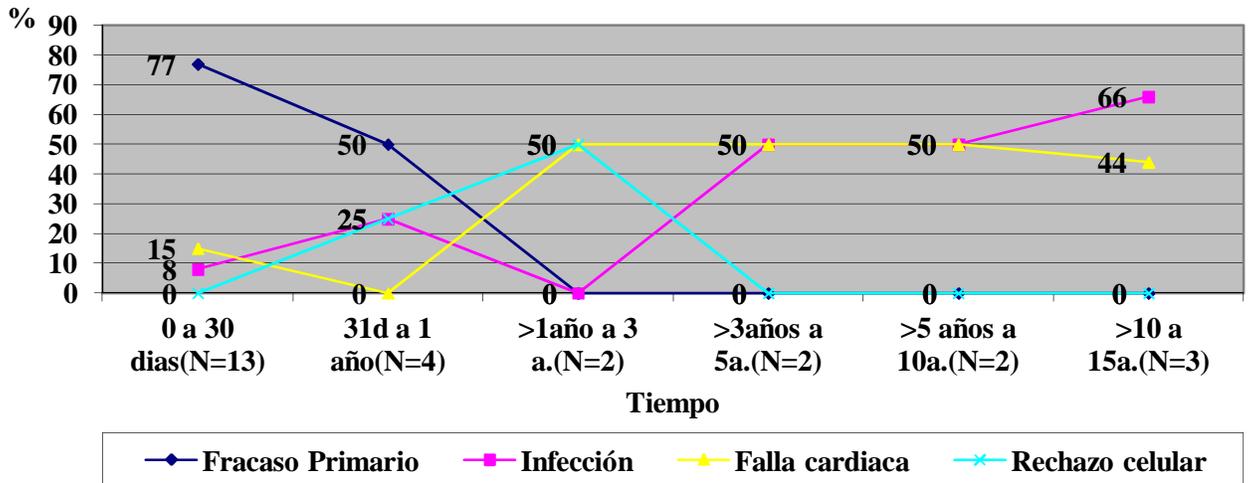


Figura 7. Incidencia relativa de las principales causas de muerte por periodos post-trasplante

La mortalidad a 30 días es de un 29,5%, con la curva de Kaplan Meier mostrando supervivencia del 90% al año y un 64% a los 5 años, un 48% a los 10 años y un 15% a los 13 años del trasplante (Figura 8).

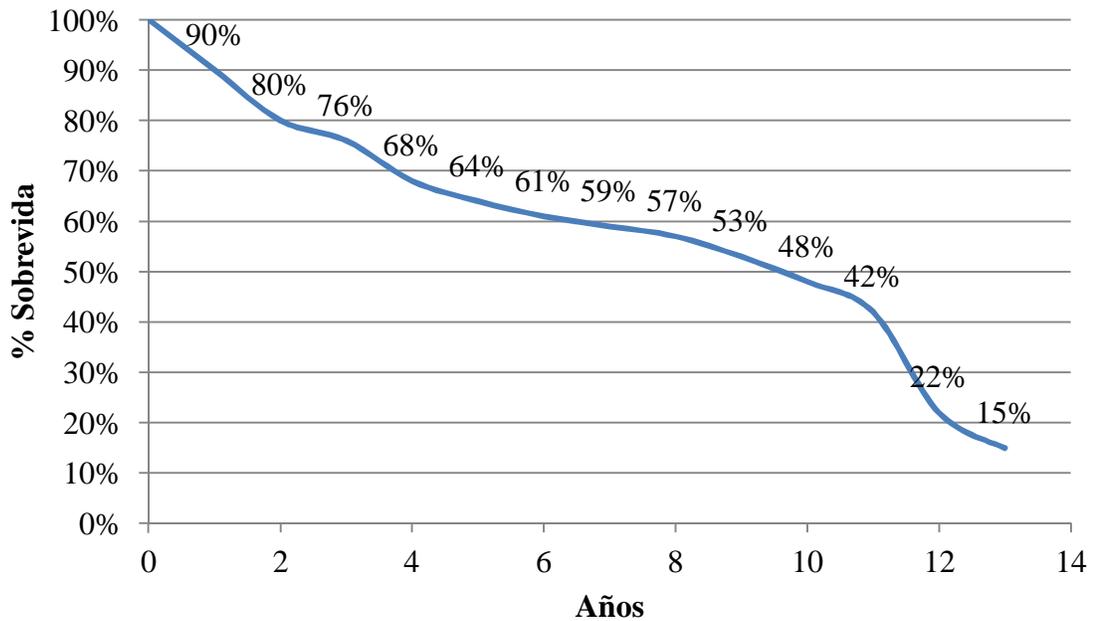


Figura 8. Curva de Sobrevida para trasplantes cardiacos realizados desde 1996 hasta 2011

La supervivencia media del corazón trasplantado es de 8 años. El rechazo crónico representado por la vasculopatía del trasplante en pacientes con más de 5 años de seguimiento se presentó en el 33% de los pacientes.

Con respecto a la quimioterapia en los primeros 5 años todos los pacientes recibieron ciclosporina, azathioprina, prednisona y en el 2002 se inicio con micofenolato, ciclosporina, prednisona (12 pacientes) suspendiéndose el uso de azathioprina; en el 2009 se inició con tacrolimus, micofenolato, prednisona (4 pacientes) y en el 2010 ciclosporina, everolimus, prednisona (2 pacientes). Es de anotar que los pacientes que vienen estables con el segundo protocolo no se realizaron cambios manteniéndolo hasta la actualidad.

La función ventricular se evaluó por cateterismo y en muy pocas ocasiones por ecocardiografía mostrando una fracción de eyección estable en el seguimiento Figura 9. Siendo de 53,5% +/- 12,6 el primer año; 58,4 +/- 5,4% al tercer año; 51,7 +/- 11,9 % al quinto año y 46% +/- 15,8 al decimo año.

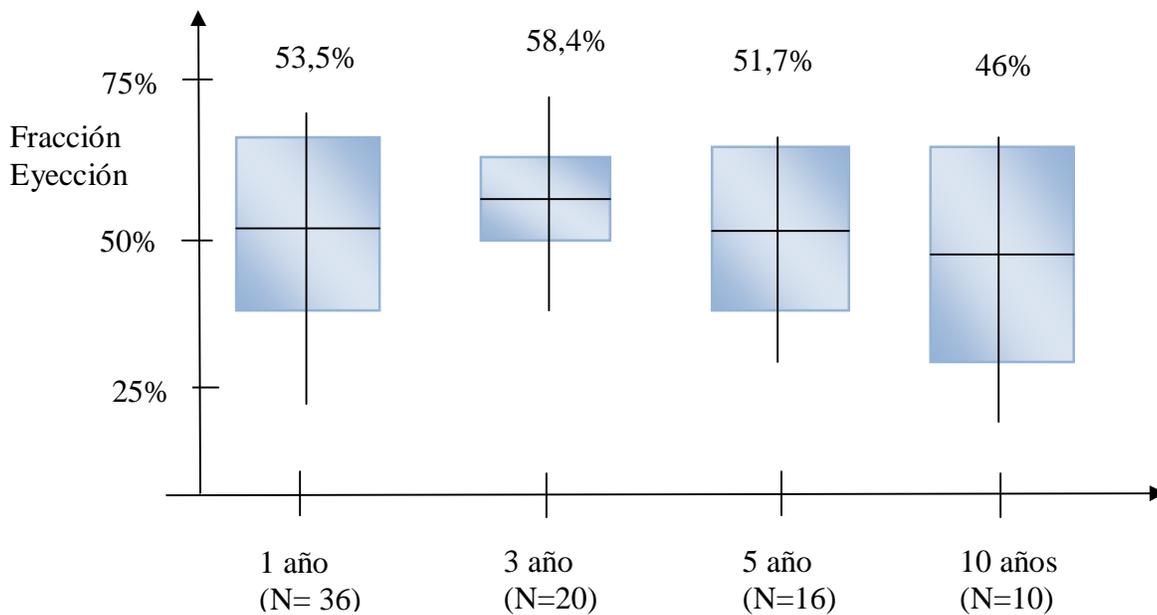


Figura 9. *Fracción de eyección promedio en los diferentes periodos de seguimiento*

DISCUSION

El análisis de los datos presentado nos permite comparar con el último reporte de registro internacional en trasplante cardiaco de 2011[7]. Vemos como la edad media de trasplante es mayor a nivel internacional con 54 años versus 47 años en la Clínica Shaio. Las causas de trasplante en la

Clínica Shaio difieren poco de las internacionales, siendo la miocardiopatía dilatada la más frecuente con 53% internacional versus 47% en la Shaio y la cardiopatía isquémica con 37% internacional versus 30% en la Clínica Shaio; contando con casos especiales por nuestra patología regional como es la cardiopatía Chagásica con 9% de las indicaciones de trasplante.

En los episodios de rechazo comparando los datos de 2001 a 2009 del registro internacional que corresponden a 26% a 1 año y 44% a 5 años, con los de la clínica que están en 57% y 25% respectivamente, se observó mayor rechazo al inicio del seguimiento con reducción de los episodios de rechazo a los 5 años, dato que puede verse afectado por la poca cantidad de pacientes con sobrevivida a 5 años. La sobrevivida global en el registro internacional es más alta con una media de 10 años versus 8 años y condicionada después del primer año es mayor con 14 años versus 8 años (Internacional versus Shaio); se presenta igual tendencia de supervivencia comparada con el registro internacional siendo ligeramente menor en la Clínica Shaio estando el 95% vivos al primer año versus 90% (Internacional versus Shaio); a los 3 años 92% versus 76%; a los 5 años 84% versus 64% y a los 13 años 51% versus 15% (Internacional versus Shaio), teniendo en cuenta que para el último porcentaje se compara un grupo muy pequeño de pacientes contra todo el registro internacional.

En el registro internacional no hay datos de la fracción de eyección para comparar; y en cuanto a la quimioterapia no se realizan comparaciones ya que los protocolos de tratamiento se están ajustando a los lineamientos internacionales.

Las causas de muerte fueron similares siendo la falla cardíaca e infección las principales a 3 años, con mayor frecuencia de rechazo celular a nivel nacional.

En el primer año la falla cardíaca ocasionó el 20% de las muertes en el registro internacional y 15% en la Shaio; la infección 29% versus 25% y el rechazo celular 11,8% versus 25%. En el registro internacional los procesos neoplásicos se hacen importantes hacia el tercer año con 11% de las causas a diferencia de la cohorte de la Clínica Shaio que no presentó esta complicación. Hacia el quinto y décimo primer año la falla cardíaca ocasionó muerte en el 17% versus 50% en la Shaio; y la infección fue menor en el registro internacional con 10% versus 44% a 50% en la Shaio.

CONCLUSIONES

En la actualidad el trasplante cardíaco ha demostrado su eficacia tras más de 30 años de experiencia internacional. Sin duda, es el procedimiento terapéutico en la insuficiencia cardíaca terminal que más favorablemente afecta la supervivencia de estos pacientes.

Los pacientes trasplantados de corazón en la Clínica Shaio muestran una evolución similar al registro internacional con una mortalidad ligeramente mayor y un seguimiento básico por cateterismo cardíaco y biopsia endomiocárdica programada; además reciben quimioterapia inmunosupresora similar. El análisis de los episodios de rechazo celular muestra una alta frecuencia de los mismos en los primeros años, que es mayor que la internacional, incidiendo lentamente en la función del trasplante, y que finalmente influye en una de las principales causas de mortalidad que es la falla cardíaca, lo cual sugiere que si se encuentra un método diagnóstico no invasivo altamente sensible y específico impactara favorablemente en el manejo oportuno y finalmente en la morbimortalidad del paciente.

RECOMENDACIONES

Se recomienda continuar con el registro de eventos de los pacientes en formatos que permitan un seguimiento de resultados estandarizado con los reportes internacionales, además se podría incluir el ecocardiograma en el protocolo de seguimiento para poder hacer comparaciones con seguimientos no invasivos.

Referencias

1. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentyseventh official adult heart transplant report—2010. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:1089-103.
2. Hunt SA, Haddad F. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:587–98.
3. Jaramillo JC, Villegas A, Fernández D, Ramírez A, Duran MA, Montoya M, Gonzales G, Montoya JD et al. Función del riesgo para la supervivencia en pacientes con transplante cardiaco. *Rev Col Cardiol* 2007; 14:1
4. Tjang YS, Tenderich G, Hornik L, Korfer R. Cardiac retransplantation in adults: an evidence-based systematic review. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56:323–7.
5. Cooper LT, Baughman K, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology and the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076–3093. doi:10.1093/eurheartj/ehm456
6. Streeter RP, Nichols K, Bergmann SR. Stability of right and left ventricular ejection fractions and volumes after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:815– 8.
7. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentyeighth official adult heart transplant report—2011. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:1078-1095.
8. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Failure* 2005; 7:710–21
9. Carrel A, Guthrie CC: The transplantation of venis and organs, *Am Med* 1905; 10: 1101-2.
10. Barnard C N: Human Cardiac Transplant, an Interim at Grrote Schuur Hospital. Copetown. *S Afr Med J* 1967; 41: 1271-4.
11. Deng MC, De Meester MJ, Smits JMA, Heinecke J, Scheld HH.on behalf of the Comparative Outcome and Clinical Profiles in Transplantation (COCPIT) Study Group. Effect of receiving a heart transplant: analysis of a national cohort entered on to a waiting list, stratified by heart failure

- severity [with commentary by T Treasure, A Murday] *BMJ* 2000. 321540–545.545. (2 September.)
12. Ballester M, Carrio I. Noninvasive detection of acute heart rejection: the quest for the perfect test. *J Nucl Cardiol* 1997;4:249 –55
 13. Hummel M, Dandel M, Knollmann F, Müller J, Knosalla C, Ewert R, Grauhan O, Meyer R, Hetzer R. Long-term surveillance of heart-transplanted patients: noninvasive monitoring of acute rejection episodes and transplant vasculopathy. *Transplant Proc* 2001; 33:3539 - 42.
 14. Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR, Billingham M, Marboe CC, Berry G, Kobashigawa J, Johnson FL, Starling RC, Murali S, Pauly DF, Baron H, Wohlgemuth JG, Woodward RN, Klingler TM, Walther D, Lal PG, Rosenberg S, Hunt S, CARGO Investigators. Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling. *Am J Transplant* 2006;6:150—60.
 15. Pham MX, Deng MC, Kfoury AG, Teuteberg JJ, Starling RC, Valentine H. Molecular testing for long-term rejection surveillance in heart transplant recipients: design of the Invasive Monitoring Attenuation Through Gene Expression (IMAGE) trial. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:808—14.
 16. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, Andersen CB, Angelini A, Berry GJ, Burke MM, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, Marboe CC, McManus B, Reed EF, Reinsmoen NL, Rodriguez ER, Rose AG, Rose M, Suciu-Focia N, Zeevi A, Billingham ME. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005;24: 1710—20.
 17. Mandeep R. Mehra, MD, Maria G. Crespo-Leiro, MD, Anne Dipchand, MD, Stephan M. Ensminger, MD, PhD, Nicola E. Hiemann, MD, Jon A. Kobashigawa, MD, Joren Madsen, MD, PhD, Jayan Parameshwar, MD, Randall C. Starling, MD, MPH, and Patricia A. Uber, BS, PharmD International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy—2010” by *J of Heart and Lung Transplant* Vol 29 7 (July 2010), p 717-727

ANEXOS

HOJA ELECTRONICA DE RECOLECCION DE DATOS

MORBIMORTALIDAD, FUNCION VENTRICULAR E INCIDENCIA DEL RECHAZO CELULAR EN EL TRASPLANTE CARDIACO EN LA CLINICA SHAI0

Nombre	Historia	Edad	Sexo 1:M 0:F	Miocarditis 1.Si 0.No
Congenita 1.Si 0.No	Coronaria 1.Si 0.No	Valvular	Retrasplante	Cardiomiopatia
fechaTranplante	< 3UWood.pre	3 a < 5 Uwood	5 o mas Uwood	Numero identificacion
Rechazo0a30dia	rechazo31d-1año	rechazo>1a-3a	rechazo>3a-5a	Rechazo>5a

Causa de muerte	FechaMuerte	fallece 0-30d	Fallece 31d-1año	Fallece>1a-3a
Fallece>3a-5	Fallece>5a-10	Fallece>10-15a	Fallece>15a	HTApre
HTA>1a-3	HTA>3a-5	HTA >5a	Dmpre	DM>1a-3
DM>3a-5	DM > 5a	Dlipidpre	Dislip>1a-3	Dislip>3a-5
Creatinina pre<2,5	Creat<2,5 a 1 añ	Cr<2,5 a3año	Cr<2,5 a 5a	Creatpre<2,5

AcUrico post>10	Dialisispre	Dialisispost	InduccionQuimio	Ciclosp1erAño	Ciclosp3erAño	Ciclosp5Año
Tacrolimus 1er	Tacrol 3 año	Tacro 5a	Siro/Everoller	Sir/Eve3erAño	Siro/Ever5Añ	Micof. 1erAño
Micofen3erAñ	Micofen5Año	Azath1erAñ	Azath3erAñ	Azat5Año	Prednis 1erAñ	Prednis3erAñ
Predn. 5 año	FEVI. 1eraño	FEVI.3eraño	FEVI.5año	FEVI.10año	Vasculopatia 5A	Vaculop>5 a

En cada variable se estipuló 1: Si 0.No y de cada historia se registro directamente en un programa de Excel cada uno de los datos en el computador.