

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

***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.

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 ultima 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.

MATERIALES Y METODOS

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 fue los pacientes mayores de 18 años que se encuentran en el programa de Trasplante Cardiaco de la Clínica Shaio de Bogotá.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 18 años en seguimiento por trasplante cardiaco en la Clínica Shaio que tuvieran 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.

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. 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 1.

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 2). 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 3).

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

Característica	Valor	%
Edad promedio	46,7 +/-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 cardiaca	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%

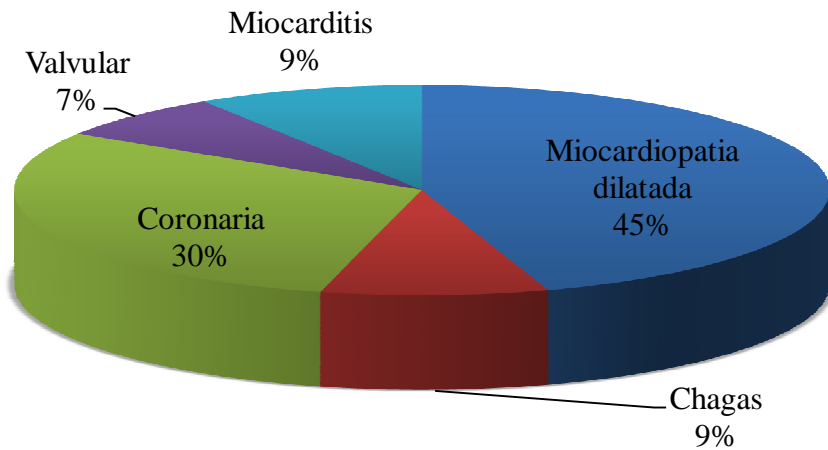


Figura 1. *Indicaciones del trasplante cardiaco*

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.

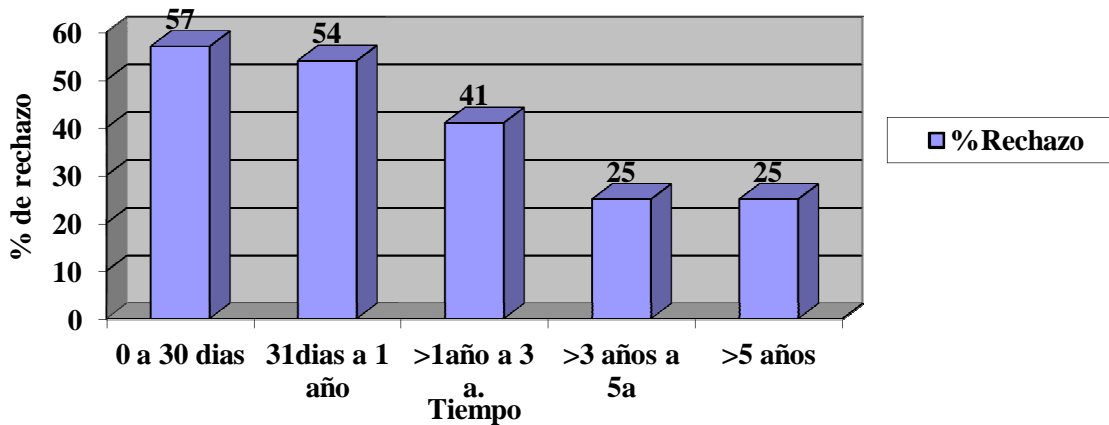


Figura 2. *Porcentaje de pacientes con rechazo por ciclos de seguimiento desde 1996 a 2011*

La figura 4 muestra la incidencia relativa de las causas de muerte en el seguimiento completo de los pacientes. 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 5). 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.

4 MORBIMORTALIDAD Y RECHAZO CELULAR EN TRASPLANTE CARDIACO

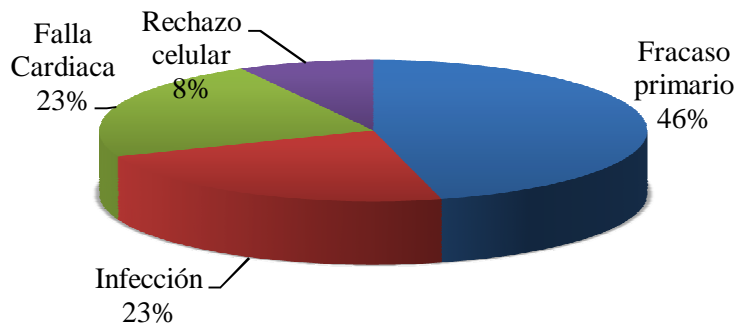


Figura 3. Causas de muerte de los pacientes trasplantados desde 1996 a 2011

Tabla 2. Causas de fallecimiento por periodos de seguimiento

Periodo	Fracaso primario	Infección	Rechazo celular	Falla Cardíaca
0 a 30 días	10 (77%)	1(8%)	0	2 (15%)
31día 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

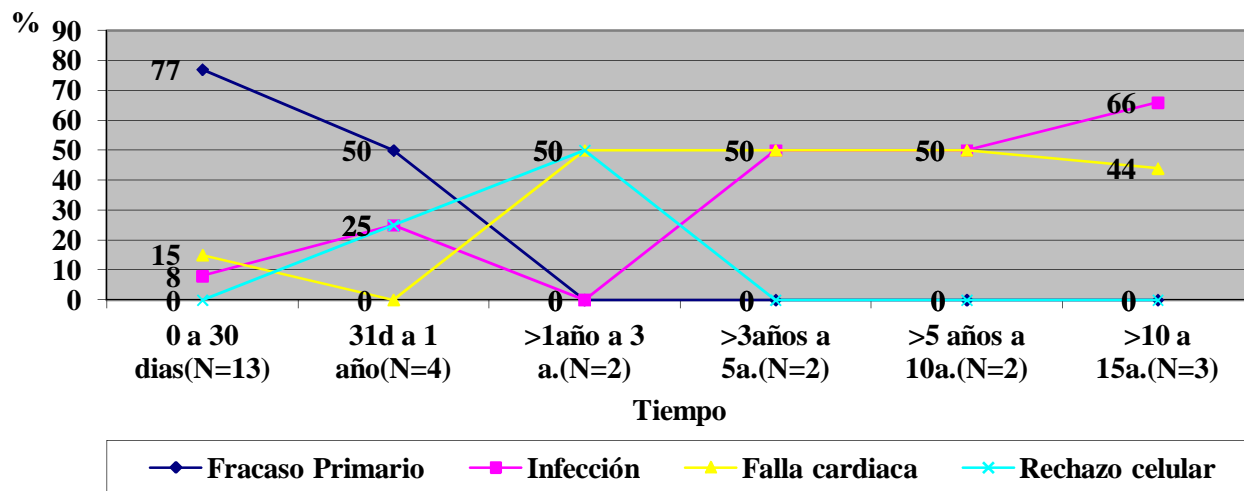


Figura 4. Incidencia relativa de las principales causas de muerte por periodos post-trasplante

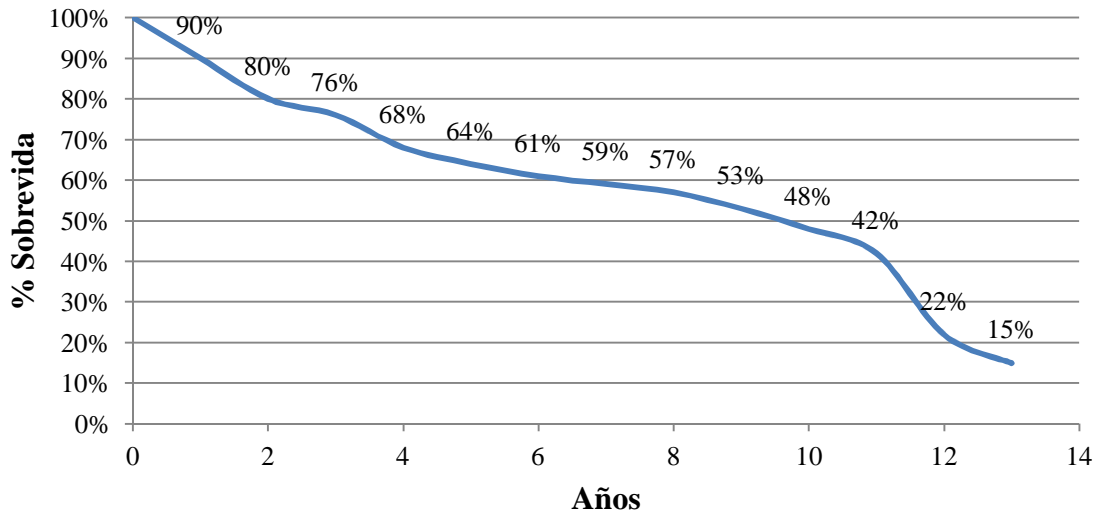


Figura 5. Curva de Sobrevida para trasplantes cardiacos realizados desde 1996 hasta 2011

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.

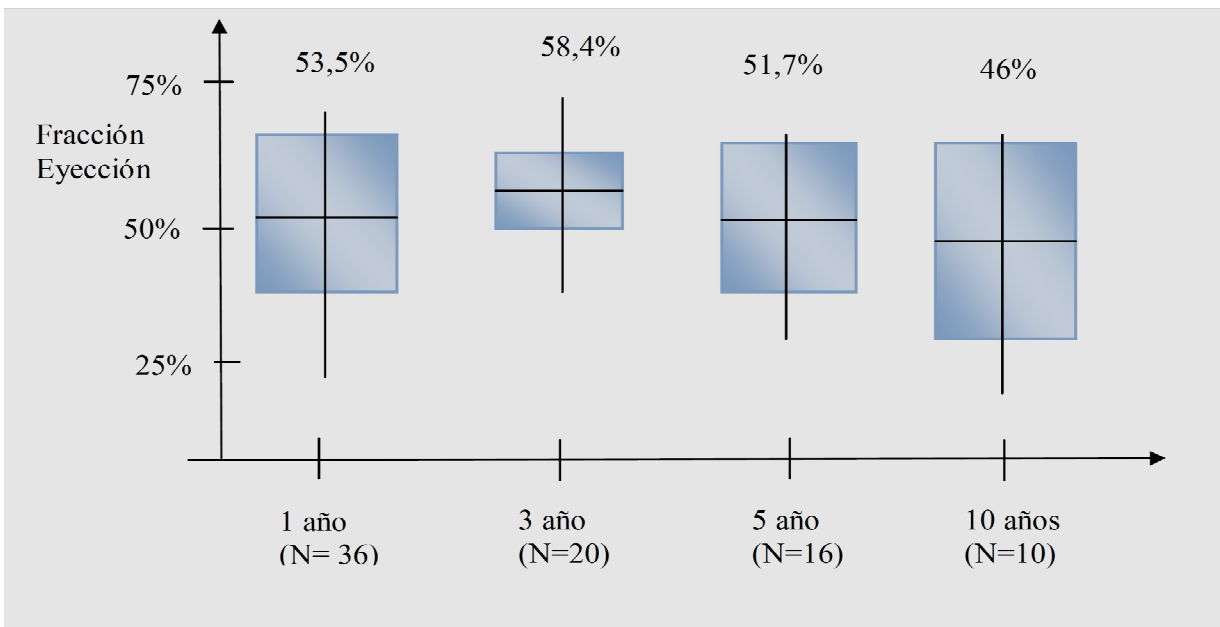


Figura 6. Fracción de eyección promedio en los diferentes periodos de seguimiento

La función ventricular se evaluó por cateterismo y en muy pocas ocasiones por Ecocardiografía mostrando una fracción de eyección estable en el seguimiento Figura 6. 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.

DISCUSION

El análisis de los datos presentado nos permite comparar con el último reporte del 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 Chagasica 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 sobrevida a 5 años. La sobrevida 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 ultimo 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 cardiaca e infección las principales a 3 años, con mayor frecuencia de rechazo celular a nivel nacional.

En el primer año la falla cardiaca ocasiono 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 presento esta complicación. Hacia el quinto y undécimo año la falla cardiaca ocasiono 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 cardiaca 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 cardiaco 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 cardiaca, lo cual sugiere que si se encuentra un método diagnostico no invasivo altamente sensible y especifico impactara favorablemente en el manejo oportuno y

GUILLERMO PAEZ L.

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 trasplante 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 Grote 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, Wohlgenuth 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, Valantine 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, Suciú-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